



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105980387 B

(45)授权公告日 2019.04.19

(21)申请号 201480074279.6

(22)申请日 2014.12.29

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105980387 A

(43)申请公布日 2016.09.28

(30)优先权数据

61/922,042 2013.12.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.07.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/072555 2014.12.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/103137 EN 2015.07.09

(73)专利权人 阵列生物制药公司

地址 美国科罗拉多州

专利权人 基因泰克公司

(72)发明人 J·F·布莱克 A·库克

J·高迪诺 I·W·古纳瓦德纳

E·J·希肯 K·W·亨特

M·里昂 A·T·梅特卡夫

P·J·莫尔 D·A·莫雷诺

B·纽豪斯 L·任 J·施瓦兹

H·陈 L·加扎尔 J·施密特

S·多

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 陈桢

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2013130976 A1,2013.09.06,

W0 2013020062 A1,2013.02.07,

W0 2012118850 A1,2012.09.07,

W0 03044021 A2,2003.05.30,

审查员 房长进

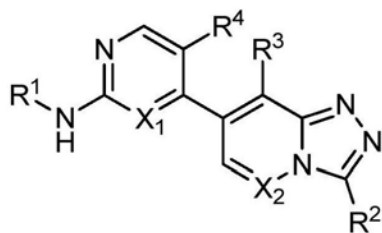
权利要求书40页 说明书187页

(54)发明名称

丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

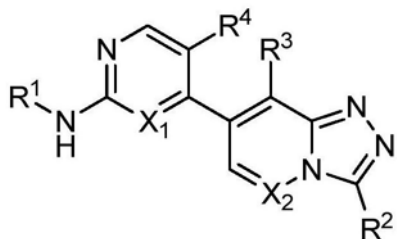
(57)摘要

提供适用于治疗疾病的式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。公开使用式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐体外、原位和体内诊断、预防或治疗此类疾病或相关病理学病状的方法。



I

1. 一种式I化合物：



I

或其药学上可接受的盐,其中:

X₁选自CH和N;

X₂选自CH和N;

R¹选自:

(a) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的C₁-C₆烷基:OR^a;

(b) 3至7元饱和或部分不饱和杂环基;和

(c) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的5至6元杂芳基:C₁-C₃烷基;

R²选自:

(a) 氢;

(b) 任选被一个至八个R^f基团取代的C₁-C₁₂烷基;

(c) 任选被一个至八个R^f基团取代的C₂-C₁₂烯基;

(d) OR^g;

(e) 任选被一个至六个选自以下的基团取代的C₃-C₇环烷基:任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的C₁-C₃烷基;C(=O)O(C₁-C₃烷基);和任选被卤素取代的苯基;

(f) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的苯基:卤素和任选被卤素或甲氧基取代的苯氧基;

(g) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至四个R^h基团取代;

(h) 含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个至四个Rⁱ基团取代;和

(i) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至四个R^h基团取代;

R³选自氢和卤素;

R⁴选自氢和卤素;

各R^a、R^b、R^c、R^d和R^e独立地选自氢和C₁-C₆烷基;

各R^f独立地选自:

(a) 卤素;

(b) CN;

(c) 氧代基;

(d) OR^j;

(e) SR^k;

(f) $S(O)R^k$;

(g) $S(O)_2R^k$;

(h) NR^mR^n ;

(i) 任选被一个至三个 R^p 基团取代的 C_3 - C_6 环烷基;

(j) 任选被一个至四个 R^q 基团取代的苯基;

(k) 含有一个至三个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 至 7 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代: 氧代基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;

(l) 含有一个至四个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^s 基团取代;

(m) C_7 - C_{10} 双环环烷基;

(n) 含有一个至三个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9 至 10 元双环杂环基;

(o) 含有一个至四个选自 N、O 和 S 的杂原子的 9 至 10 元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基; 和

(p) 金刚烷基;

R^g 独立地为苯基, 其中所述苯基可任选被卤素或甲氧基取代;

各 R^h 选自:

任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_3 烷基: 卤素、氧代基、环丙基和任选被一个至三个选自卤素、CN 和甲氧基的基团取代的苯基;

氧代基;

任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基: 卤素; 和

苯氧基, 其中所述苯氧基任选被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素;

各 R^i 选自:

任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_4 烷基: 卤素和任选被一个至三个选自卤素的基团取代的苯基;

C_1 - C_3 烷氧基;

任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基: 卤素;

任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯甲基: 卤素; 和

含有一个至四个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

各 R^j 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、环丙基和苯基, 其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代;

各 R^k 独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_5 环烷基、苯基和苯甲基, 其中所述苯基可任选被卤素取代;

各 R^m 和 R^n 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和苯基, 其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代, 并且其中所述苯基可被卤素取代;

各 R^p 独立地选自卤素、 OR^t 、环丙基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;

各 R^q 独立地选自卤素、CN、 OR^u 、 SR^u 、任选被卤素取代的 C_3 - C_6 环烷基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;

各 R^s 独立地选自卤素、CN、 OR^w 、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苯甲基, 其中所述烷基、环烷基、苯基和苯甲基可任选被一个至三个选自卤素和甲基的基团取代;

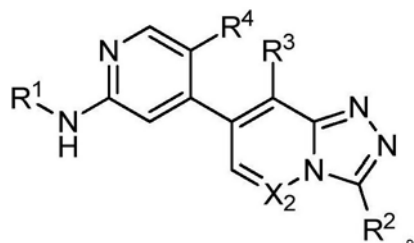
各R¹独立地选自氢和任选被卤素取代的C₁-C₄烷基；

各R³独立地选自氢和任选被卤素取代的C₁-C₄烷基；并且

各R⁴独立地选自氢和任选被卤素取代的C₁-C₃烷基。

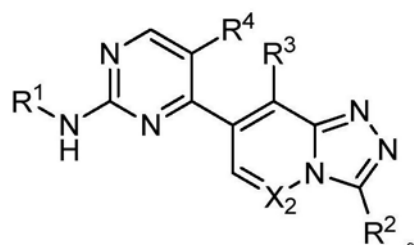
2. 如权利要求1所述的化合物，其中X₁是CH，并且X₂是CH，X₁是CH，并且X₂是N，或X₁是N，并且X₂是CH。

3. 如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式II结构：



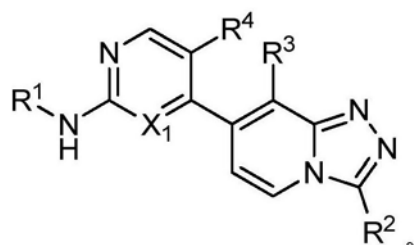
II

4. 如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式III结构：



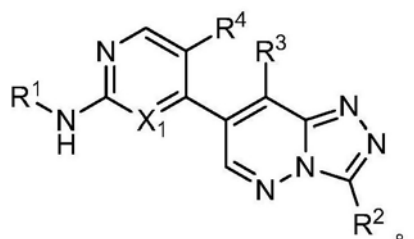
III

5. 如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式IV结构：



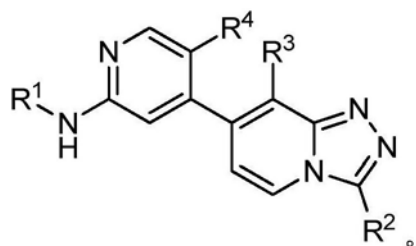
IV

6. 如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式V结构：



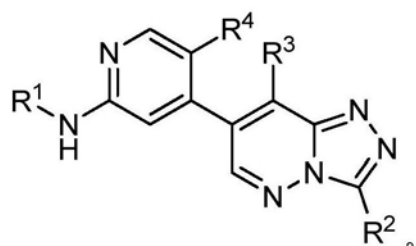
V

7. 如权利要求1或2所述的化合物，其中所述化合物具有式VI结构：



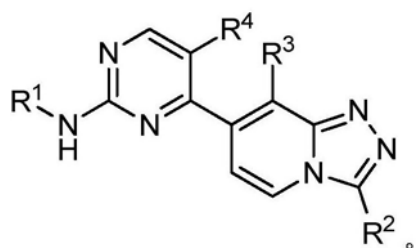
VI

8. 如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式VII结构:



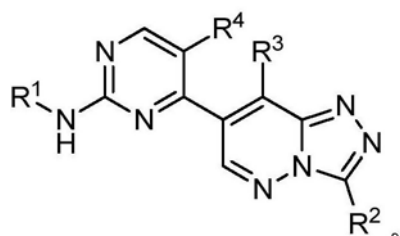
VII

9. 如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物具有式VIII结构:



VIII

10. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式IX结构:



IX

11. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R³是氢,并且R⁴选自氢和卤素,或R³选自氢和卤素,并且R⁴是氢。

12. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R³是氢,并且R⁴选自氢和氟,或R³选自氢和氟,并且R⁴是氢。

13. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基、2-羟基乙基、1-羟基甲基丙基、1-羟基丙-2-基、2-甲氧基-1-甲基-乙基、2-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基-乙基、嘧啶-5-基、4-甲基嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、2-甲基吡啶-4-基、2-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-乙基-2H-吡唑-3-

基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2-异丙基-2H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-甲基噻唑-2-基、1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、和四氢呋喃-3-基。

14. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R¹选自(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基、四氢吡喃-4-基、异丙基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。

15. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R¹选自1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、(S)-2-羟基-1-甲基-乙基和(S)-1-羟基甲基-丙基。

16. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R¹选自1-羟基丙-2-基、异丙基、1-羟基丁-2-基、1-羟基-3-甲氧基丙-2-基、4-甲氧基丁-2-基、四氢吡喃-4-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基、哌啶-3-基、1-甲基吡唑-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、1-甲基吡唑-3-基、2-乙基嘧啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、1,5-二甲基吡唑-4-基、1,3-二甲基吡唑-5-基、1-乙基-3-甲基吡唑-4-基、1-异丙基吡唑-4-基、4-甲基咪唑-5-基、1-甲基咪唑-5-基、1-乙基吡唑-4-基、3-甲基吡啶-4-基、1-乙基-3-甲基吡唑-5-基、1-甲基吡唑-5-基、1,4-二甲基吡唑-5-基、1-乙基吡唑-5-基、3-异丙基-1-甲基吡唑-5-基、3-甲基吡唑-4-基、3-乙基-1-甲基吡唑-4-基、1,3,5-三甲基吡唑-4-基、3,5-二甲基吡唑-4-基、5-乙基-1-甲基吡唑-4-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-乙基-1-甲基吡唑-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-5-基、2-甲基吡啶-4-基、2,3-二甲基吡啶-4-基、2,5-二甲基吡啶-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基哒嗪-4-基、哒嗪-4-基、四唑-5-基、1-甲基四唑-5-基和2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-基。

17. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R¹选自由以下组成的组:1-羟基丙-2-基、异丙基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、2-甲氧基乙基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、2,5-二甲基吡唑-3-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。

18. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中:

R¹选自(a) 任选被OH取代的C₁-C₆烷基;(b) 5至6元杂环基;和(c) 被C₁-C₃烷基取代的5至6元杂芳基;

R²选自(a) 氢;(b) 任选被一个至七个R^f基团取代的C₁-C₆烷基;(c) 被苯基取代的C₄-C₅烯基;(d) OR^g;(e) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的C₃-C₆环烷基:任选被卤素、OH或苯基取代的C₁-C₃烷基;C(=O)O(C₁-C₃烷基);和被卤素取代的苯基;(f) 任选被以下取代的苯基:卤素或被卤素或甲氧基取代的苯氧基;(g) 含有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至三个R^h基团取代;(h) 含有两个选自N和O的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂芳基被一个至三个Rⁱ基团取代;和(i) 含有一个O杂原子的10元双环杂环基;

各R^f独立地选自(a) 卤素;(b) CN;(c) 氧代基;(d) OR^j;(e) SR^k;(f) S(O)R^k;(g) S(O)₂R^k;(h) NR^mRⁿ;(i) 任选被一个或两个R^p基团取代的C₃-C₆环烷基;(j) 任选被一个至三个R^q基团取代的苯基;(k) 含有一个或两个选自N和O的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基,其中

所述杂环基可任选被一个或两个选自氧代基和C₁-C₃烷基的基团取代；(l) 含有一个至四个选自N和S的杂原子的5至6元杂芳基，其中所述杂芳基可任选被一个或两个R^s基团取代；(m) C₇双环环烷基；(n) 含有两个O杂原子的9至10元双环杂环基；(o) 含有一个或两个N杂原子的9元双环杂芳基，并且其中所述杂芳基被一个或两个选自卤素和甲基的基团取代；和(p) 金刚烷基；

R^s是被甲氧基取代的苯基；

各R^h选自任选被一个至三个选自以下的基团取代的C₁-C₃烷基：卤素、氧代基、环丙基和任选被两个选自卤素、CN和甲氧基的基团取代的苯基；氧代基；任选被卤素取代的苯基；和任选被卤素取代的苯氧基；

各Rⁱ选自C₁-C₄烷基、苯基、苯甲基和含有一个N杂原子的6元杂芳基，其中所述烷基、苯基和苯甲基可任选被卤素取代；

各R^j独立地选自氢、C₁-C₄烷基、环丙基和苯基，其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代；

各R^k独立地选自C₁-C₄烷基、C₅环烷基、苯基和苯甲基，其中所述苯基可任选被卤素取代；

各R^m和Rⁿ独立地选自氢、C₁-C₂烷基和苯基，其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代，并且其中所述苯基可被卤素取代；

各R^p独立地选自卤素、OR^t、环丙基和任选被卤素取代的C₁-C₃烷基；

各R^q独立地选自卤素、甲基、CN、CF₃、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基和C₃-C₄环烷基；

各R^r独立地选自卤素、OH、CN、甲氧基、乙氧基、环丙基、苯甲基、任选被卤素取代的C₁-C₃烷基和任选被一个或两个选自卤素和甲基的基团取代的苯基；并且

各R^t独立地是任选被卤素取代的C₁-C₄烷基。

19. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物，其中R¹选自异丙基、1-羟基丙-2-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。在某些实施方案中，R¹选自1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基和四氢-2H-吡喃-4-基。

20. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物，其中R²选自氢、甲基、乙基、2-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、异戊基、新戊基、异丁基、3,3-二甲基丁基、丁基、丙基、三氟甲基、4-甲基戊基、3-甲基丁-2-基、2-氟丁基、4,4,4-三氟-2-甲基丁基、3,3,3-三氟-2-甲基丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2-氟-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基、1,1-二氟丙基、3-氟-3-甲基丁基、2,2-二氟丙基、2-(三氟甲基)丁基、3-氟-2-(氟甲基)丙基、2-氰基-2-甲基丙基、1-氧代乙基、1-羟基-3-甲基丁基、2-甲氧基-3-甲基丁基、2-乙氧基丁基、苯氧基甲基、(4-氟苯氧基)甲基、3-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基、2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基、2-乙氧基乙基、1-(叔丁氧基)乙基、1-羟基丁基、叔丁氧基甲基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基、异丙氧基甲基、2-甲氧基乙基、异丁氧基甲基、1-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙基、1-羟基-2-甲基丁基、1-甲氧基-2-甲基丙基、2-甲氧基丁基、2-羟基-3-甲基丁基、2-羟基丁基、2-甲氧基丙基、3-羟基-2-甲基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,4,4,4-五氟-2-(羟基)丁基、3,3,3-三氟-2-(羟基)丙基、2-(2-氟乙氧基)丙基、2-(环

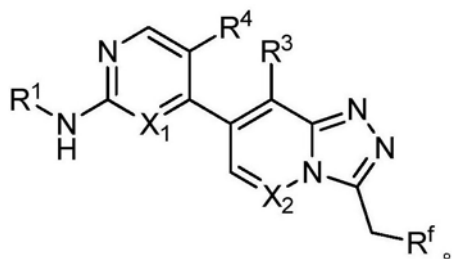
丙基甲氧基)丙基、5,5,5-三氟-2-羟基戊基、5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基、(苯甲硫基)甲基、2-(甲硫基)丁基、2-(甲硫基)乙基、2-(甲硫基)丙基、(苯硫基)甲基、2-(苯硫基)乙基、((4-氟苯基)硫基)甲基、((2-氟苯基)硫基)甲基、(异丙基硫基)甲基、(叔丁基硫基)甲基、(异丁基硫基)甲基、(环戊基硫基)甲基、(苯基亚磺酰基)甲基、(苯基磺酰基)甲基、2-(苯基磺酰基)乙基、(二甲基氨基)甲基、2-((4-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基、(二乙基氨基)甲基、2-(2,4-二氟-N-甲基苯甲酰胺基)乙基、(甲基氨基)氧代基甲基、2-乙酰胺基-3,3,3-三氟丙基、环己基(羟基)甲基、(1-甲氧基环丁基)甲基、(1-甲氧基环丙基)甲基、(1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基、[1,1'-双(环丙)]-1-基甲基、(1-乙基环丁基)甲基、(1-(三氟甲基)环丙基)甲基、(1-异丙基环丙基)甲基、(1-乙基环丙基)甲基、(1-甲基环丙基)甲基、(2,2-二氟环丙基)甲基、环戊基甲基、环己基甲基、(1-(三氟甲基)环丁基)甲基、环丙基乙基、(4-甲基环己基)甲基、环丙基甲基、环丁基甲基、(3,3-二氟环丁基)甲基、2-环丙基-2-甲基丙基、2-环丙基丙基、(4,4-二氟环己基)甲基、(1-异丁氧基环丙基)甲基、(1-异丙氧基环丙基)甲基、2-环丙基-2-甲氧基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、3-环丙基-2-羟基丙基、2-环丙基-2-羟基乙基、(1-乙氧基环丁基)甲基、2-环丙基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-甲氧基丙基、4-环丙基-2-甲氧基丁基、2-环丙基-2-氟乙基、2-环戊基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-氟丙基、2-环丙基-2-羟基丙基、3-环戊基-2-甲氧基丙基、苯甲基、2-氟苯甲基、2-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、2-(三氟甲基)苯甲基、2-甲基苯甲基、3-溴苯甲基、3-氯苯甲基、3-氟苯甲基、3-环丙基苯甲基、3-环丁基苯甲基、3-(三氟甲基)苯甲基、3-甲氧基苯甲基、3-(二氟甲氧基)苯甲基、3-(三氟甲氧基)苯甲基、3-氰基苯甲基、4-氯苯甲基、4-氟苯甲基、4-(三氟甲氧基)苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-(二氟甲氧基)苯甲基、4-(甲硫基)苯甲基、4-甲基苯甲基、4-(三氟甲氧基)苯甲基、4-乙氧基苯甲基、2,3-二氟苯甲基、2,3-二氯苯甲基、2-氟-4-甲氧基苯甲基、2-氯-4-氟苯甲基、2,4-二氯苯甲基、2,4-二氟苯甲基、2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基、2,5-二氟苯甲基、2-氯-6-氟苯甲基、2,6-二氟苯甲基、3-氟-4-甲氧基苯甲基、3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基、3,4-二氟苯甲基、3-氯-4-氟苯甲基、3-氯-4-甲氧基苯甲基、3-氯-5-氟苯甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基、3,5-二氟苯甲基、4-氯-2-氟苯甲基、4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基、4-氯-3-氟苯甲基、4-氟-3-甲氧基苯甲基、2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基、2,3,4-三氟苯甲基、2,4,5-三氟苯甲基、3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基、4-乙氧基-2,3-二氟苯甲基、(3-氯苯基)(羟基)甲基、(4-氯苯基)(甲氧基)甲基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基、苯乙基、3-氯苯乙基、4-氯苯乙基、1-(4-氯苯基)乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丙基、1-羟基-2-苯基乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基乙基、1-甲氧基-2-苯基乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙-2-基、1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基、1-苯基乙基、2-(4-氯苯基)丙-2-基、甲氧基(苯基)甲基、(4-氯苯基)二氟甲基、1-甲氧基-1-苯基乙基、二氟(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基、3-氟-4-甲氧基苯乙基、2-氨基-1-苯乙基、1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(羟基)乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(羟基)乙基、(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基、2-氯苯乙基、2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、2-乙酰胺基-2-苯基乙基、2-乙酰胺基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基、2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基、2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基、苯基(哌啶-1-基)

甲基、(四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢呋喃-2-基)甲基、哌啶-1-基甲基、(四氢吡喃-4-基)甲基、(四氢呋喃-3-基)甲基、吗啉代甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢吡喃-3-基)甲基、(3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基、(4-甲氧基苯基)(吗啉代)甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、吡咯烷-1-基甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、氮杂环庚烷-1-基甲基、(2-甲基哌啶-1-基)甲基、吡咯烷-1-羰基、(4,4-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基、(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基、噻吩-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、嘧啶-2-基甲基、嘧啶-5-基甲基、吡啶-4-基甲基、噻唑-2-基甲基、吡嗪-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、(1-甲基吡啶-3-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)甲基、(1-甲基咪唑-2-基)甲基、(1-苯甲基咪唑-2-基)甲基、(1-(2-氟-4-甲基苯基)-1,2,3-三唑-5-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)(苯基)甲基、(1-环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)甲基、(1,3-二甲基吡啶-5-基)甲基、(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(2-氯吡啶-3-基)甲基、(2-羟基吡啶-3-基)甲基、(2-甲基吡啶-3-基)甲基、(3-氯吡啶-2-基)甲基、(3-环丙基吡啶-1-基)甲基、(4-环丙基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(4-异丙基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-3-氟吡啶-2-基)甲基、(4-溴吡啶-2-基)甲基、(4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基、(4-乙氧基吡啶-2-基)甲基、(5-溴吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-3-基)甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基吡啶-3-基)甲基、(5-甲基吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-2-基)甲基、(5-甲基噻唑-2-基)甲基、(5-环丙基-2-羟基吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(5-氯噻吩-2-基)甲基、(5-环丙基噻吩-2-基)甲基、(5-氰基噻吩-2-基)甲基、(6-氯吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(6-异丙基吡啶-2-基)甲基、(6-环丙基吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(6-苯基吡啶-2-基)甲基、(6-氯吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-乙氧基吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-3-基)甲基、(6-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-3-基)乙基、2-(吡啶-4-基)乙基、2-(4-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(5-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(3-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-(1-(对甲苯基)四唑-5-基)乙基、2-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-(3-环丙基吡啶-1-基)乙基、2-(4-(三氟甲基)吡啶-1-基)乙基、2-(5-氯噻吩-2-基)-2-甲氧基乙基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基、(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(6-氟吡啶-3-基)甲基、(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基、金刚烷-1-基甲基、3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-1-基、4-甲氧基苯氧基、2-(2-氟丙-2-基)环丙基、环己基、2,2-二甲基环丙基、2-(乙氧基羰基)环丙基、2-(2-羟基丙-2-基)环丙基、2-(三氟甲基)环丁基、2-甲基环丙基、1-(4-氯苯基)环丙基、1-(4-氯苯基)环丁基、1-(4-氯苯基)环戊基、2,2,3,3-四甲基环丙基、2-苯基环丙基、2-苯甲基环丙基、苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、2-(4-甲氧基苯氧基)苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、2-(4-氟苯氧基)苯基、4-(2-氟-6-甲氧基苯基)吗啉-2-基、1-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基、5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基、(5-氯-2-氟苯基)哌啶-3-基、哌啶-3-基、((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-基、1-(5-氰基-2-氟苯基)哌啶-3-基、1-甲

基-5-氧代-3-苯基吡咯烷-2-基、4-(环丙基甲基)吗啉-2-基、4-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基、4-(2,6-二氟苯甲酰基)吗啉-2-基、4-(3,3,3-三氟丙基)吗啉-2-基、4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基、4-苯基吡咯烷-3-基、1-苯甲基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基、4-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、1-苯基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基、3-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(3-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基、3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基和异色满-1-基。

21. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中 R^2 是任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_6 烷基。

22. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式X结构:



X

23. 如权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 C_1 - C_6 烷基。

24. 一种化合物,其选自:

4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(1);

4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(2);

4-(3-(1-(2-氟-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-

(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (3) ;

4-(3-(3-溴苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (4) ;

4-(3-(3-环丙基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (5) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(甲硫基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (6) ;

(R)-环己基(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇 (7) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (8) ;

4-(3-苯甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (9) ;

4-(3-(3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (10) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (11) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (12) ;

(S)-3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇 (13) ;

4-(3-((苯甲硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (14) ;

4-(3-(3-环丁基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (15) ;

4-(3-((1S*,2S*)-2-(2-氟丙-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (16) ;

(R)-4-(3-(2-氟丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (17) ;

4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (18) ;

4-(3-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (19) ;

4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (20) ;

4-(3-((1-甲氧基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (21) ;

4-(3-(2-乙氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (22) ;

4-(3-((1-甲氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (23) ;

(2S*,3S*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (24) ;

(2S*,3R*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (25) ;

4-(3-((1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (26) ;

3-(4-甲氧基苯基)-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (27) ;

4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (28) ;

4-(3-(2,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (29) ;

4-(3-((1-乙基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (30) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (31) ;

4-(3-((1-异丙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (32) ;

4-(3-(2,2-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (33) ;

4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (34) ;

4-(3-((4-环丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (35) ;

4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (36) ;

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (37) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-甲基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (38) ;

4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (39) ;

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (40) ;

4-(3-(3-氯-5-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (41) ;

4-(3-(2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-

1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (42) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-(三氟甲基) 苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (43) ;

4-(3-(3-氟-5-(三氟甲基) 苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (44) ;

4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (45) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2,3,4-三氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (46) ;

4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (47) ;

4-(3-(2-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (48) ;

4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (49) ;

4-(3-(3-(二氟甲氧基) 苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (50) ;

4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (51) ;

4-(3-(2-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (52) ;

4-(3-(2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (53) ;

4-(3-(3,4-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (54) ;

4-(3-(4-乙氧基-2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (55) ;

4-(3-(3,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (56) ;

4-(3-(2,3-二氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (57) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-(三氟甲氧基) 苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (58) ;

4-(3-(4-氯-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (59) ;

4-(3-(2-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (60) ;

4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (61) ;

4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(62);

4-(3-(2,4-二氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(63);

4-(3-(3-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(64);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(65);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2,4,5-三氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(66);

4-(3-(2,4-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(67);

4-(3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(68);

4-(3-(3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(69);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(70);

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(71);

4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(72);

4-(3-(2-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(73);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(74);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(75);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(76);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(77);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(78);

4-(3-(2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(79);

4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(80);

4-(3-(3,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-

基)吡啶-2-胺(81)；

4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(82)；

4-(3-(2-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(83)；

4-(3-(2,4-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(84)；

4-(3-(4-氯-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(85)；

4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(86)；

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(87)；

4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(88)；

4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(89)；

4-(3-(2-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(90)；

4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(91)；

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(92)；

4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(93)；

4-(3-(3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(94)；

4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺(95)；

4-(3-(2-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(96)；

4-(3-(4-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(97)；

4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(98)；

4-(3-苯乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(99)；

4-(3-(2-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(100)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((苯硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(101)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(苯硫基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(102)；

4-(3-(((4-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(103)；

4-(3-(((2-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(104)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(105)；

4-(3-((4-氟苯氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(106)；

4-(3-(3-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(107)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(108)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(109)；

4-(3-(2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(110)；

4-(3-(2-乙氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(111)；

4-(3-(4-氯苯甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(112)；

4-(3-(5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(113)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯基(哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(114)；

(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(115)；

(R)-(3-氯苯基)(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇(116)；

(S)-4-(3-(1-(叔丁氧基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(117)；

2-(4-氟苯基)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇(118)；

(R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇(119)；

2-(4-氟苯基)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇(120);

(R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇(121);

(R)-4-(3-(1-甲氧基-2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(122);

5-氟-4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(123);

(R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙醇(124);

4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(125);

4-(3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(126);

4-(3-(1-(5-氯-2-氟苯甲基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(127);

4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(128);

4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺(129);

4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(130);

4-(3-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(131);

4-(3-(1-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(132);

4-(3-(3-苯基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(133);

4-氟-3-((3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈(134);

4-(3-(1-苯基-1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(135);

1-甲基-4-苯基-5-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(136);

4-(3-(4-(环丙基甲基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(137);

4-(3-(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(138);

(2-氟-6-甲氧基苯基)(2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吗啉代)甲酮(139);

(2,6-二氟苯基)-(2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吗啉代)甲酮(140)；

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(3-(4-(3,3,3-三氟丙基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(141)；

4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(142)；

4-(3-((2,2-二氟环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(143)；

4-(3-异戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(144)；

4-(3-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(145)；

(R)-3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇(146)；

(1R,2S)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇(147)；

4-(3-苯甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(148)；

4-(3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(149)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-新戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(150)；

(S)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(151)；

4-(3-(环戊基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(152)；

4-(3-(环己基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(153)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(154)；

4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(155)；

4-(3-((异丙基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(156)；

4-(3-(2-环丙基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(157)；

4-(3-(叔丁氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(158)；

1,1,1,3,3,3-六氟-2-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)丙-2-醇(159)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(160)；

4-(3-((叔丁基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(161)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((4-甲基环己基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(162)；

4-(3-(双环[2.2.1]庚-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(163)；

4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(164)；

4-(3-((异丁基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(165)；

4-(3-(环丁基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(166)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(167)；

4-(3-(环丁基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(168)；

4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(169)；

4-(3-(异丙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(170)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(171)；

4-(3-(3,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(172)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(173)；

4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(174)；

4-(3-(3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(175)；

4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(176)；

4-(3-(环己基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(177)；

(R)-4-(3-(甲氧基(苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(178)；

- 4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(179) ;
- 4-(3-(2-氟-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(180) ;
- 4-(3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(181) ;
- 4-(3-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(182) ;
- 4-(3-(4-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺() 183 ;
- 4-(3-(异丁氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(184) ;
- 2,2-二甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙腈(185) ;
- 4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(186) ;
- N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(187) ;
- (R)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇(188) ;
- N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(189) ;
- 4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(190) ;
- N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(哌啶-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(191) ;
- 4-(3-(异色满-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(192) ;
- 4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(193) ;
- 4-(3-(1-(4-氯苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(194) ;
- (S)-4-(3-(甲氧基(苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(195) ;
- 4-(3-(1-(4-氯苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(196) ;
- N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺() 197 ;
- N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(198) ;

4-(3-(1-(4-氯苯基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(199);

4-(3-(1-(4-氯苯基)环丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(200);

4-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(201);

4-(3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(202);

4-(3-((4-氯苯基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(203);

4-(3-(1-甲氧基-1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(204);

4-(3-(1-(4-氯苯基)环戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(205);

(Z)-4-(3-(3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(206);

4-(3-(2-氨基-1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(207);

4-(3-(吡啶-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(208);

4-(3-(二氟(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(209);

4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(210);

4-(3-(2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(211);

4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(212);

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(213);

4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺(214);

4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(215);

4-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(216);

4-(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(217);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(218);

4-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-

胺 (219) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (220) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (221) ;

4-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (222) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢呋喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (223) ;

4-(3-(1,1-二氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (224) ;

4-(3-(2,2-二甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (225) ;

4-(3-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (226) ;

4-(3-((二甲基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (227) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (228) ;

(1R*,2R*)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙烷甲酸乙酯 (229) ;

2-((1R*,2R*)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)丙-2-醇 (230) ;

2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-2-醇 (231) ;

2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇 (232) ;

(S)-环己基(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇 (233) ;

(1S,2S)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇 (234) ;

(S)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (235) ;

(S)-4-(3-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (236) ;

(R)-4-(3-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (237) ;

4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (238) ;

4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (239) ;

4-(3-(3-氟-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (240) ;

(S)-4-(3-(2-氟丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (241) ;

3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-2-醇 (242) ;

4-(3-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (243) ;

4-(3-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (244) ;

4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺 (245) ;

4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (246) ;

4-(3-((5-环丙基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (247) ;

(2S*,3S*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (248) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(嘧啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (249) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(嘧啶-5-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (250) ;

3-((7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇 (251) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (252) ;

4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-胺 (253) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺 (254) ;

4-(3-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)吡啶-2-胺 (255) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((5-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (256) ;

(S)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-2-醇 (257) ;

(E)-4-(3-(丁-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-

5-基) 嘧啶-2-胺 (258) ;

(R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丁-2-醇 (259) ;

4-(3-(2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (260) ;

(S)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丙-1-醇 (261) ;

4-(3-((6-异丙基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (262) ;

4-(3-((2-氯吡啶-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (263) ;

4-(3-((6-环丙基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (264) ;

4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (265) ;

4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (266) ;

4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (267) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (268) ;

4-(3-((2-氯吡啶-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (269) ;

4-(3-((5-氯吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (270) ;

4-(3-(2-环丙基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (271) ;

4-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (272) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 吡啶-2-胺 (273) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (274) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-苯基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (275) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((4-甲基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (276) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 吡啶-2-胺 (277) ;

4-(3-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (278) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-新戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺 (279) ;

4-(3-(2-环丙基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (280) ;

4-(3-((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (281) ;

4-(3-((6,6-二甲基四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (282) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺 (283) ;

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺 (284) ;

4-(3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (285) ;

4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (286) ;

4-(3-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (287) ;

4-(3-(吡啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (288) ;

(S)-2-((4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇 (289) ;

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺 (290) ;

4-(3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (291) ;

4-(3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (292) ;

6-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇 (293) ;

6-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶甲腈 (294) ;

4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (295) ;

4-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (296) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-

a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (297) ;

4-(3-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (298) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(2-(三氟甲基) 环丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (299) ;

4-(3-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (300) ;

4-(3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (301) ;

4-(3-((1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (302) ;

4-(3-((1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (303) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (304) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((4-甲基噻唑-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (305) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((苯基磺酰基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (306) ;

4-(3-((环戊基硫基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (307) ;

4-(3-((4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (308) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(2-(苯基磺酰基) 乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (309) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((苯基亚磺酰基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (310) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-((5-甲基噻唑-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (311) ;

4-(3-(2,2-二氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (312) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (313) ;

4-(3-(2,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (314) ;

3,3,4,4,4-五氟-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丁-2-醇 (315) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(2-(三氟甲基) 丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (316) ;

4-(3-((4,4-二氟环己基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(317)；

4-(3-((1-异丁氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(318)；

4-(3-((5-氟-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(319)；

4-(3-(2-环丙基-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(320)；

4-(3-((6-氟-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(321)；

4-(3-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(322)；

1,1,1-三氟-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-2-醇(323)；

4-(3-((1-异丙氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(324)；

4-(3-(2-(2-氟乙氧基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(325)；

4-(3-(2-(环丙基甲氧基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(326)；

4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺(327)；

4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺(328)；

(S)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(329)；

4-(3-((1-异丙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺(330)；

4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(331)；

4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(332)；

4-(3-((4,4-二氟环己基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺(333)；

4-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(334)；

4-(3-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(335)；

4-(3-(2-环戊基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-

基) 嘧啶-2-胺 (336) ;

4-(3-((3R*,4S*)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (337) ;

4-(3-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (338) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (339) ;

4-(3-((3R*,4S*)-4-苯基吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (340) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (341) ;

4-(3-(2-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (342) ;

4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (343) ;

4-(3-丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (344) ;

4-(3-(2-氯-6-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (345) ;

4-(3-(2-环己基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (346) ;

4-(3-(2,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (347) ;

4-(3-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (348) ;

4-(3-(2-氯-6-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (349) ;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(3-(2-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (350) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (351) ;

4-(3-((3S,4R)-1-苯甲基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (352) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (353) ;

4-(3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (354) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (355) ;

4-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (356) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺 (357) ;

4-(3-((3S,4R)-1-苯基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (358) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-甲基丁-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (359) ;

4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (360) ;

4-(3-(2-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (361) ;

4-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (362) ;

4-(3-(3-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (363) ;

4-(3-((3S,4R)-4-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (364) ;

(R)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇 (365) ;

(S)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇 (366) ;

4-(3-(2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (367) ;

4-(3-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (368) ;

4-(3-(2-氯-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (369) ;

4-(3-(2-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (370) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(吡嗪-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (371) ;

3-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)苯甲腈 (372) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2,2,3,3-四甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (373) ;

4-(3-(4-乙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (374) ;

2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶-3-基) 丙-1-醇 (375) ;

(R)-4-(3-(1-(叔丁氧基) 乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (376) ;

4-(3-((二甲基氨基)(4-氟苯基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (377) ;

4-(3-((4-甲氧基苯基)(吗啉代) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (378) ;

4-(3-((1s,3s)-金刚烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (379) ;

(3-氯苯基)(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 甲醇 (380) ;

4-(3-(1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (381) ;

4-(3-(2-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (382) ;

4-(3-((1R*,2R*)-2-苯基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (383) ;

4-(3-(2-(4-氟苯氧基) 苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (384) ;

4-(3-((1R*,2S*)-2-苯甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (385) ;

4-(3-((1R*,2R*)-2-苯甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (386) ;

4-(3-(吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (387) ;

4-(3-((3R*,4S*)-4-(3-氟苯基) 吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (388) ;

(2S*,3S*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丙-1-醇 (389) ;

4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (390) ;

(R)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基) 乙醇 (391) ;

4-(3-((6-氯吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 吡啶-2-胺 (392) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3-((6-(三氟甲基) 吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (393) ;

N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 吡啶-2-胺 (394) ;

(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(395)；

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(396)；

4-(3-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(397)；

4-(3-(2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(398)；

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(399)；

4-(3-(3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(400)；

4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(401)；

4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(402)；

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(403)；

4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(404)；

4-(3-(3-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(405)；

4-(3-(3-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(406)；

4-(3-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(407)；

4-(3-(3-氯-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(408)；

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(409)；

4-(3-(4-甲氧基苯氧基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(410)；

4-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(411)；

4-(3-(1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(412)；

4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(413)；

(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(414)；

4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(415);

4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(416);

4-(3-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(417);

4-(3-(1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(418);

4-(3-(1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(419);

4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(420);

4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(421);

4-(3-(5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(422);

4-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(423);

4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(424);

4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(425);

N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-(1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(426);

4-(3-(3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(427);

4-(3-(3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(428);

4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(429);

4-(3-(3-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(430);

1-甲基-4-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(431);

4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(432);

4-(3-(3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(433);

4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-

(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (434) ;

1-甲基-5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 甲基) 吡啶-2(1H)-酮 (435) ;

4-(3-(1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (436) ;

4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (437) ;

4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (438) ;

4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (439) ;

4-(3-(5-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (440) ;

4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (441) ;

4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (442) ;

4-(3-(5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-2-胺 (443) ;

4-(3-(3-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (444) ;

4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (445) ;

N-(4-氟苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 乙酰胺 (446) ;

4-(3-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (447) ;

4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (448) ;

4-(3-(5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (449) ;

4-(3-(1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (450) ;

4-(3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (451) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(4-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基) 乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (452) ;

4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (453) ;

4-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(454);

4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(455);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(5-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(456);

4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(457);

1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙酮(458);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(459);

4-(3-((4-异丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(460);

4-(3-(2-(3-甲基-1-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(461);

N-(2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-1-苯基乙基)乙酰胺(462);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(463);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(464);

1-甲基-5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(465);

4-(3-(1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(466);

N-(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)乙酰胺(467);

4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(468);

4-(3-((1-(2-氟-4-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(469);

4-(3-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(470);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(1-(对甲苯基)-1H-四唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(471);

4-(3-((二乙基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(472);

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((2-甲基哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]

吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (473) ;

(R)-4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (474) ;

(S)-4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (475) ;

4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (476) ;

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (477) ;

4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (478) ;

4-(3-((4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (479) ;

4-(3-((4-环丙基-3-氟吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (480) ;

4-(3-((4-溴吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (481) ;

4-(3-(5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (482) ;

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (483) ;

4-(3-((4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (484) ;

4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 吡啶-2-胺 (485) ;

4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 吡啶-2-胺 (486) ;

N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 吡啶-2-胺 (487) ;

4-(3-((1-甲基-1H-吡啶-4-基) (苯基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (488) ;

4-(3-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (489) ;

3-((7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基) 甲基) 吡啶-2-醇 (490) ;

4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (491) ;

4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (492) ;

4-(3-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(493) ;

2,4-二氟-N-甲基-N-(2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺(494) ;

4-(3-(3-氯-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(495) ;

4-(3-(5-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(496) ;

5-环丙基-3-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇(497) ;

5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇(498) ;

4-(3-((5-环丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(499) ;

4-(3-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(500) ;

4-(3-(2-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(501) ;

4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(502) ;

4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(503) ;

4-(3-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(504) ;

1-环丙基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-2-醇(505) ;

4-(3-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(506) ;

4-(3-(5-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(507) ;

N-甲基-7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-甲酰胺(508) ;

4-(3-(4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(509) ;

4-(3-(4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(510) ;

1-环丙基-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇(511) ;

(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-

基) (吡咯烷-1-基) 甲酮 (512) ;

4- (3- ((1-乙氧基环丁基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (513) ;

4- (3- (2-环丙基-3,3,3-三氟丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (514) ;

4- (3- ((6-氯-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (515) ;

4- (3- (3-环丙基-2-甲氧基丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (516) ;

4- (3- (2- (3-环丙基-1H-吡啶-1-基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (517) ;

4- (3- ((4,4-二甲基四氢呋喃-2-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (对映异构体1) (518) ;

4- (3- ((4,4-二甲基四氢呋喃-2-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (对映异构体2) (519) ;

4- (3- ((1-环丙基-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (520) ;

4- (3- ((3-环丙基-1H-吡啶-1-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (521) ;

N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) -4- (3- ((4- (三氟甲基) -1H-吡啶-1-基) 甲基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (522) ;

4- (3- (4-环丙基-2-甲氧基丁基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (523) ;

4- (3- (2-甲氧基-2- (4-甲氧基苯基) 乙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (524) ;

(S) -4- (3- (2-环丙基-3,3,3-三氟丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (525) ;

(R) -4- (3- (2-环丙基-3,3,3-三氟丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-2-胺 (526) ;

4- (3- (2-环丙基-3,3,3-三氟丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) 吡啶-2-胺 (527) ;

5,5,5-三氟-1- (7- (2- ((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-3-基) 戊-2-醇 (528) ;

N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) -4- (3- (3,3,3-三氟-2- (4-甲氧基苯基) 丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (529) ;

1- ((7- (2- ((1-甲基-1H-吡啶-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-3-基) 甲基) 吡咯烷-2-酮 (530) ;

(S) -N- (1-甲基-1H-吡啶-5-基) -4- (3- (3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基) -[1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (531) ;

(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (532) ;

4-(3-(2-环丙基-2-氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (533) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (534) ;

4-(3-((4-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (535) ;

4-(3-(2-环戊基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (536) ;

(R)-4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (537) ;

(S)-4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (538) ;

4-(3-(3-环丙基-2-氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (539) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (540) ;

4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (541) ;

4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (542) ;

4-(3-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (543) ;

(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (544) ;

(R)-5,5,5-三氟-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)戊-2-醇 (545) ;

1-(4-氯苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇 (546) ;

(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (547) ;

(S)-5,5,5-三氟-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)戊-2-醇 (548) ;

(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺 (549) ;

(R)-1-(4-氯苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇 (550) ;

(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基)-[1,2,4]三

唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (551) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基) 乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (552) ;

4-(3-(2-(5-氯噻吩-2-基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (553) ;

(S)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (554) ;

(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (555) ;

(S)-1-(4-氯苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 乙醇 (556) ;

(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基) 丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺 (557) ;

(R)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (558) ;

(S)-4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (559) ;

N-(1,1,1-三氟-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丙-2-基) 乙酰胺 (560) ;

1-(4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 乙醇 (561) ;

1-(4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 乙酮 (562) ;

2-环丙基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 丙-2-醇 (563) ;

(S)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (564) ;

N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基) 丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基) 嘧啶-2-胺 (565) ;

4-(3-((5-环丙基噻吩-2-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (566) ;

5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 甲基) 噻吩-2-甲腈 (567) ;

4-(3-(3-环戊基-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (568) ;

(R)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (569) ;或

(R)-4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (570) ;

或其药学上可接受的盐。

25. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物。

26. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物以及至少一种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

27. 一种包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物的药物组合物,其用于治疗过度增生性疾病。

28. 一种如权利要求1至24中任一项所述的化合物的用途,其用于制造用以治疗过度增生性疾病的药剂。

29. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其用作药剂。

30. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其用于疗法中。

31. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其用于治疗过度增生性疾病。

32. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物在制备用于抑制细胞中ERK蛋白激酶活性的药物中的用途。

33. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物在制备用于抑制有需要的患者中ERK蛋白激酶活性的药物中的用途。

34. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物在制备用于治疗或改善有需要的患者的过度增生性疾病的严重性的药物中的用途。

35. 如权利要求34所述的用途,其中所述过度增生性疾病选自由以下组成的组:腺瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、表皮癌、滤泡癌、泌尿生殖道癌、胶质母细胞瘤、霍奇金氏病、头颈部癌、肝细胞瘤、角化棘皮瘤、肾癌、大细胞癌、白血病、肺腺癌、肺癌、淋巴性病症、黑色素瘤和非黑色素瘤皮肤癌、骨髓发育不良综合征、神经母细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、卵巢癌、乳头状癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、肉瘤、小细胞癌、睾丸癌、畸胎瘤、甲状腺癌和未分化癌。

36. 如权利要求34所述的用途,其中所述过度增生性疾病选自由以下组成的组:黑色素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌。

37. 如权利要求34所述的用途,其中所述过度增生性疾病选自由以下组成的组:急性骨髓源性白血病、慢性髓单核细胞性白血病、慢性骨髓源性白血病、多发性骨髓瘤和骨髓性白血病。

38. 如权利要求34至37中任一项所述的用途,其中如权利要求1至24中任一项所述的化合物与至少一种用于治疗或改善过度增生性疾病的其它化学治疗剂共同施用。

39. 一种包含如权利要求1至24中任一项所述的化合物的药物组合物,其用于治疗炎症性疾病。

40. 一种如权利要求1至24中任一项所述的化合物的用途,其用于制造用以治疗炎症性疾病的药剂。

41. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物,其用于治疗炎症性疾病。

42. 如权利要求1至24中任一项所述的化合物在制备用于治疗或改善有需要的患者的炎症性病症的严重性的药物中的用途。

43. 如权利要求39所述的组合物,其中所述炎症性病症选自关节炎、下背疼痛、炎症性肠病和风湿病。

44. 如权利要求40或42所述的用途,其中所述炎症性病症选自关节炎、下背疼痛、炎症

性肠病和风湿病。

45. 如权利要求41所述的化合物,其中所述炎症性病症选自关节炎、下背疼痛、炎症性肠病和风湿病。

丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明涉及抑制丝氨酸/苏氨酸激酶,并且通过抑制通常在癌性组织中过度活化或过度表达的信号转导路径而适用于治疗过度增生性和肿瘤性疾病的化合物。本发明化合物是ERK(细胞外信号调控激酶)的选择性抑制剂。本发明还涉及用于用本发明化合物治疗癌症或过度增生性疾病的方法。

[0003] 现有技术描述

[0004] 肿瘤生长、进展和转移中涉及的过程由在癌细胞中活化的信号传导路径介导。ERK路径通过接替来自配体结合的细胞表面受体酪氨酸激酶(“RTK”) (诸如ErbB家族、PDGF、FGF和VEGF受体酪氨酸激酶)的细胞外信号来在调控哺乳动物细胞生长方面起主要作用。RTK的活化会诱导以Ras的活化开始的磷酸化事件级联。Ras的活化会导致Raf(一种丝氨酸-苏氨酸激酶)的募集和活化。活化的Raf接着磷酸化并活化MEK1/2,其接着磷酸化并活化ERK1/2。当活化时,ERK1/2使众多细胞事件(包括细胞骨架变化和转录活化)中涉及的若干下游靶标磷酸化。ERK/MAPK路径是一种对细胞增殖最重要的路径,并且据信ERK/MAPK路径常常在许多肿瘤中被活化。在ERK1/2上游的Ras基因在包括结肠直肠癌、黑素瘤、乳腺肿瘤和胰腺肿瘤的若干癌中是突变的。在许多人肿瘤中,高Ras活性伴随有ERK活性升高。此外,BRAF(Raf家族的一种丝氨酸-苏氨酸激酶)的突变与激酶活性增加相关。已在黑素瘤(60%)、甲状腺癌(大于40%)和结肠直肠癌中鉴定BRAF中的突变。这些观察结果指示ERK1/2信号传导路径是一种对于在广谱人肿瘤中进行的抗癌疗法有吸引力的路径(M.Hohn和J.Pouyssegur, *Prog. in Cell Cycle Res.* 2003; 219)。

[0005] ERK路径也已被引用为一种用于治疗疼痛和炎症的有前途治疗靶标(Ma, Weiya和Remi Quirion. “The ERK/MAPK pathway, as a target for the treatment of neuropathic pain.” *Expert Opin. Ther. Targets*. 9 (4) (2005): 第699-713页; 以及Sommer, Claudia和Frank Birklein. “Resolvins and inflammatory pain.” *F1000 Medicine Reports*. 3: 19 (2011))。

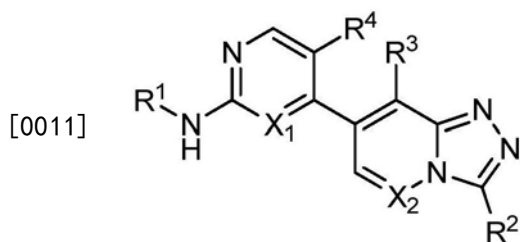
[0006] 国际专利申请公布WO 2012/118850、WO 2013/020062和WO 2013/130976公开ERK抑制剂。

[0007] 因此, ERK活性(即ERK1和/或ERK2活性)的小分子抑制剂将适用于治疗广谱癌症,例如像黑素瘤、胰腺癌、甲状腺癌、结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌和卵巢癌; 以及治疗疼痛和炎症,诸如关节炎、下背疼痛、炎症性肠病和风湿病。本文提供这种作用。

[0008] 发明概述

[0009] 对可用于癌症和过度增生性病状的新型和新颖治疗剂存在持续需要。Raf/MEK/ERK路径是一种重要信号传导路径,其常常在许多癌性组织中过度表达和/或过度活化。设计和开发新型药物化合物是必要的。

[0010] 更具体来说,一个方面提供式I化合物:



[0012] **I**

[0013] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中X₁、X₂、R¹、R²、R³和R⁴如本文所定义。

[0014] 另一方面提供式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0015] 另一方面提供一种用于通过向有需要的患者施用治疗有效量的根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐来治疗过度增生性病症的方法。化合物可单独施用或与至少一种其它抗过度增生性或化学治疗性化合物共同施用。

[0016] 另一方面提供一种抑制细胞中ERK蛋白激酶活性的方法,其包括用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以有效减弱或消除ERK激酶活性的量处理所述细胞。

[0017] 另一方面提供治疗或预防由ERK调节的疾病或病症的方法,其包括向需要所述治疗的哺乳动物施用有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。所述疾病和病症的实例包括但不限于过度增生性病症,诸如癌症。

[0018] 另一方面提供治疗或预防癌症的方法,其包括单独或与一种或多种具有抗癌性质的其它化合物组合向需要所述治疗的哺乳动物施用有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0019] 另一方面提供一种治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0020] 另一方面提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制造用于治疗过度增生性疾病的药剂的用途。

[0021] 另一方面提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其用于治疗过度增生性疾病。

[0022] 另一方面提供一种药物组合物,其包含式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0023] 另一方面提供用于制备式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物的中间体。具有所述式的某些化合物可用作具有所述式的其它化合物的中间体。

[0024] 另一方面包括本文所述的化合物的制备方法、分离方法和纯化方法。

[0025] 发明详述

[0026] 现将详细参照某些实施方案,所述实施方案的实例以随附结构和式加以说明。尽

管将描述列举的实施方案,但应了解它们不意图将本发明限于那些实施方案。相反,本发明意图涵盖可包括在本发明的如由权利要求限定的范围内的所有替代物、修改和等效物。本领域技术人员将认识到与本文所述的方法和材料类似或等效的可用于实施本发明的许多方法和材料。本发明决不限于所述方法和材料。如果一个或多个并入文献和类似材料与本申请(包括但不限于定义的术语、术语用法、描述的技术等)不同或抵触,那么以本申请为准。

[0027] 定义

[0028] 如本文所用的短语“一(a/an)”实体是指一个或多个那个实体;举例来说,一化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。因此,术语“一”、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”在本文中可互换使用。

[0029] 短语“如本文所定义”是指各基团的如发明详述或最广泛权利要求中提供的的最广泛定义。在以下提供的所有其它实施方案中,可存在于各实施方案中,并且未明确定义的取代基保留发明详述中提供的最广泛定义。

[0030] 如本说明书中所用,无论在过渡短语中或在权利要求的主体中,术语“包含(包括)(comprise(s)/comprising)”都应解释为具有开端含义。也就是说,所述术语将以与短语“具有至少”或“包括至少”同义加以解释。当在某一方法的情形下使用时,术语“包括”意指所述方法包括至少叙述的步骤,但可包括其它步骤。当在某一化合物或组合物的情形下使用时,术语“包含”意指所述化合物或组合物包括至少叙述的特征或组分,但也可包括其它特征或组分。另外,用词“包括(include/including/includes)”在用于本说明书和以下权利要求中时意图指定存在陈述的特征、整数、组分或步骤,但它们不排除存在或添加一个或多个其它特征、整数、组分、步骤或其群组。

[0031] 术语“独立地”在本文中用于指示变量在任一情况下被应用,而不考虑存在或不存在在同一化合物内具有那个相同或不同定义的变量。因此,在其中R¹出现两次,并且定义为“独立地是碳或氮”的化合物中,两个R¹均可可为碳,两个R¹均可可为氮,或一个R¹可为碳,并且另一R¹可为氮。

[0032] 当任何变量(例如R¹、R^{4a}、Ar、X₁或Het)在描绘和描述本发明中采用或要求保护的化合物的任何部分或式中出现超过一次时,它在各次出现时的定义与它在每次其它出现时的定义无关。此外,只有当所述化合物产生稳定化合物时,取代基和/或变量的组合方才是可允许的。

[0033] 如本文所用的术语“任选”或“任选地”意指随后描述的事件或事项可但无需发生,并且所述描述包括其中所述事件或事项发生的情况以及其中它不发生的情况。举例来说,“任选被取代”意指任选取代的部分可并有氢或取代基。

[0034] 术语“约”在本文中用于意指近似、大约、大致或约。当术语“约”与数值范围联合使用时,它通过使边界延伸高于和低于阐述的数值来修饰那个范围。一般来说,术语“约”在本文中用于以高于和低于陈述的值变化20%来修饰数值。

[0035] 如本文所用,对变量的数值范围的叙述意图表达本发明可在所述变量等于那个范围内的任何值下实施。因此,对于固有离散的变量,所述变量可等于数值范围的任何整数值,包括范围的端点。类似地,对于固有连续的变量,所述变量可等于数值范围的任何实值,包括范围的端点。举例来说,描述为具有在0与2之间的值的变量对于固有离散的变量而言

可为0、1或2,并且对于固有连续的变量而言可为0.0、0.1、0.01、0.001或任何其它实值。

[0036] 某些式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物可展现互变异构。互变异构化合物可以两种或更多种可相互转化的物质形式存在。质子移变互变异构体由共价键合的氢原子在两个原子之间迁移所致。互变异构体通常以平衡状态存在,并且分离个别互变异构体的尝试通常产生其化学和物理性质与化合物的混合物一致的混合物。平衡的位置取决于分子内的化学特征。举例来说,在许多脂族醛和酮(诸如乙醛)中,酮形式占优势;而在酚中,烯醇形式占优势。常见质子移变互变异构体包括酮/烯醇($\text{-C(=O)-CH}_2\text{-}\leftrightarrow\text{-C(-OH)=CH-}$)、酰胺/亚氨酸($\text{-C(=O)-NH-}\leftrightarrow\text{-C(-OH)=N-}$)和脒($\text{-C(=NR)-NH-}\leftrightarrow\text{-C(-NHR)=N-}$)互变异构体。后述两者在杂芳基和杂环中特别常见,并且本发明涵盖化合物的所有互变异构形式。

[0037] 熟练技术人员应了解式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物中的一些可含有一个或多个手性中心,并且因此以两种或更多种立体异构形式存在。这些异构体的外消旋物、个别异构体和富含一种对映异构体的混合物、以及当存在两个手性中心时的非对映异构体、和部分富含特定非对映异构体的混合物在本发明的范围内。本发明包括式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物以及适当时其个别互变异构形式的所有个别立体异构体(例如对映异构体)、外消旋混合物或部分拆分的混合物。

[0038] 式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物可含有碱性中心,并且合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。无机酸的盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐和磷酸氢盐。有机酸的盐的实例包括乙酸盐、反丁烯二酸盐、双羟萘酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、右旋樟脑磺酸盐、D-乳酸盐和L-乳酸盐、D-酒石酸盐和L-酒石酸盐、乙磺酸盐、甲磺酸盐、丙二酸盐、乳清酸盐、葡庚糖酸盐、甲基硫酸盐、硬脂酸盐、葡糖醛酸盐、2-萘磺酸盐、甲苯磺酸盐、海苯酸盐(hibenzate)、烟酸盐、羟乙基磺酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、丁二酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸盐、乙磺酸盐和双羟萘酸盐。对于关于合适的盐的综述,参见Berge, Stephen M.等“Pharmaceutical salts.”*J. Pharm. Sci.*第66卷,第1期(1977):1-19;以及Paulekuhn, G. Steffen等“Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database.”*J. Med. Chem.*第50卷,第26期(2007):6665-6672。

[0039] 除非另外定义,否则本文所用的技术和科学术语具有由本发明所属领域中的技术人员通常了解的含义。在本文中参照本领域技术人员已知的各种方法和材料。阐述药理学的一般原理的标准参考著作包括Hardman, Joel Griffith等Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill Professional, 2001。用于制备这些化合物的起始物质和试剂通常可从商业供应商,诸如Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 获得,或遵循参考文献中阐述的程序,通过本领域技术人员已知的方法制备。除非另外指示,否则在以下描述和实施例中提及的物质、试剂等可从商业来源获得。一般性合成程序已在专著中描述,所述专著诸如Louis F. Fieser和Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. 第1-23卷, New York: Wiley 1967-2006版(也可通过Wiley InterScience® 网站获得); LaRock, Richard C., Comprehensive Organic

Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. New York: Wiley-VCH, 1999; B. Trost 和 I. Fleming 编 Comprehensive Organic Synthesis. 第1-9卷, Oxford: Pergamon 1991; A. R. Katritzky 和 C. W. Rees 编 Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Oxford: Pergamon 1984; A. R. Katritzky 和 C. W. Rees 编 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Oxford: Pergamon 1996; 以及 Paquette, Leo A. 编 Organic Reactions. 第1-40卷, New York: Wiley & Sons 1991; 并且将为本领域技术人员所熟悉。

[0040] 本文所述的定义可被附加以形成化学相关组合, 诸如“杂烷基芳基”、“卤烷基杂芳基”、“芳基烷基杂环基”、“烷基羰基”、“烷氧基烷基”等。当术语“烷基”用作另一术语之后的后缀时, 如“苯基烷基”或“羟基烷基”中, 这意指被至少一个选自另一明确命名的基团的取代基取代的如上定义的烷基。因此, 举例来说, “苯基烷基”是指具有至少一个苯基取代基的烷基, 并且因此包括苯甲基和苯基乙基。“烷基氨基烷基”是具有至少一个烷基氨基取代基的烷基。“羟基烷基”包括2-羟基乙基、2-羟基丙基、1-(羟基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-(羟基)-3-羟基丙基等。因此, 如本文所用, 术语“羟基烷基”用于定义以下定义的一子组杂烷基。术语-(芳)烷基是指未取代的烷基或芳烷基。术语(杂)芳基是指是芳基或杂芳基的部分。

[0041] 如本文所用的术语“C₁-C₄酰基氧基-C₁-C₂烷基”表示式-(CH₂)₁₋₂OC(O)(CH₂)₀₋₃H基团。如本文所用的术语“C₁-C₄酰基氧基”表示基团-OC(O)R, 其中R含有1至4个碳原子(例如C₁是甲酰基)。

[0042] 术语“烷基”包括碳原子的直链或支链基团。一些烷基部分已被缩写, 例如甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、丙基(“Pr”)和丁基(“Bu”), 并且其它缩写用于指定化合物的特定异构体, 例如1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,1-二甲基乙基或叔丁基(“t-Bu”)等。缩写有时与元素缩写和化学结构联合使用, 例如甲醇(“MeOH”)或乙醇(“EtOH”)。

[0043] 在整篇申请中使用的其它缩写可包括例如苯甲基(“Bn”)、苯基(“Ph”)和乙酸酯基(“Ac”)。

[0044] 术语“烯基”和“炔基”也包括碳原子的直链或支链基团。

[0045] 如本文所用的术语“卤烷基”表示如上定义的未分支或分支链烷基, 其中1、2、3个或大于3个氢原子被卤素取代。实例是1-氟甲基、1-氯甲基、1-溴甲基、1-碘甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、1-氟乙基、1-氯乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、2-溴乙基、2,2-二氯乙基、3-溴丙基、2,2,2-三氟乙基、2-氯-3-氟丙基和1,1,2,2,2-五氟乙基(全氟乙基)。

[0046] 如本文所用的术语“杂烷基”意指如本文定义的烷基, 其中一个或两个氢原子已被独立地选自由-OR^a和-NR^bR^γ组成的组的取代基置换, 条件是杂烷基的连接点是通过碳原子来实现。R^a是氢或烷基, 并且R^b和R^γ独立于彼此是氢、酰基、烷基, 或R^b和R^γ连同它们所连接的氮一起形成环胺。羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基和二烷基氨基烷基部分是由术语“杂烷基”涵盖的亚属。代表性实例包括但不限于2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丙基、1-羟基甲基乙基、3-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-甲基氨基丙基等。

[0047] 术语“杂芳基”包括含有一个、两个、三个或四个选自由氧、氮和硫组成的组的杂原

子的五至六元单环和九至十元双环芳族环,前提是环不含有两个邻近O或S原子。在某些情况下,这些术语可被进一步明确限定,诸如五至六元杂芳基,其中杂芳基含有一个或两个氮杂原子。如为本领域技术人员所熟知,杂芳基环具有的芳族特性小于它们的全碳对应物。因此,出于本发明的目的,杂芳基仅需要具有某一程度的芳族特性。

[0048] 杂芳基可包括例如吡咯基、苯硫基(噻吩基)、呋喃基(furanyl)(呋喃基(furyl))、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基、噁二唑基、四唑基、噻三唑基、噁三唑基、吡啶基(pyridinyl)(吡啶基(pyridyl))、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻嗪基、噁嗪基、三嗪基、噻二嗪基、噁二嗪基、二噻嗪基、二噁嗪基、噁噻嗪基、四嗪基、噻三嗪基、噁三嗪基、二噻二嗪基、咪唑啉基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶、异吲哚基、吲唑基、嘌呤基、吲哚啉基、吡咯并哒嗪基、咪唑并嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、萘啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、嘧啶并嘧啶基和吡嗪并吡嗪基。

[0049] 术语“杂环”、“杂环的”和“杂环基”包括含有一个、两个或三个选自由氧、氮、硫、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子的三至七元单环饱和或部分不饱和环,前提是环不含有两个邻近O或S原子。在某些情况下,这些术语可被进一步明确限定,诸如仅包括五员和六员环的“五至六元杂环基”。双环杂环基团包括含有一个、两个或三个选自由氧、氮、硫、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子的五至十四元双环饱和或部分不饱和环。在某些情况下,这些术语可被进一步明确限定,诸如仅包括七至十元双环的“七至十元杂环基”。在某些实施方案中,双环杂环基团是含有一个、两个或三个选自由氧、氮、硫、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子的九至十元饱和或部分不饱和环,前提是环不含有两个邻近O或S原子。

[0050] 杂环基团可包括例如环氧乙烷基、环硫乙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、二噁烷基、氧硫杂环己烷基、吗啉基(吗啉代基)、二硫杂环己基、哌嗪基、氮硫杂环己烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氮杂环庚烷基、二氧杂环庚烷基、氧硫杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、二硫杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、吡喃基和四氢吡啶基。以上讨论的5元和6元环系统的其它实例可见于美国专利号4, 278, 793中。

[0051] 如本文所用的术语“羟基烷基”和“烷氧基烷基”表示如本文定义的烷基,其中不同碳原子上的一个至三个氢原子分别被羟基或烷氧基置换。 C_1 - C_3 烷氧基- C_1 - C_6 烷基部分是指 C_1 - C_6 烷基取代基,其中一个至三个氢原子被 C_1 - C_3 烷氧基置换,并且烷氧基的连接点是氧原子。

[0052] 引入环系统中的键(与在明确顶点处的连接相对比)指示所述键可连接于任何合适的环原子。

[0053] 本发明方法涵盖治疗、预防和/或管理各种类型的癌症以及与非所需血管生成相关或特征在于非所需血管生成的疾病和病症的方法。如本文所用,除非另外规定,否则术语“治疗(treating/treat)”是指在特定疾病或病症的症状发作之后施用本发明化合物或其它额外活性剂。术语“治疗(treat/treatment)”也指治疗性或缓解性措施。有益或所需临床结果包括但不限于症状减轻、疾病程度减小、疾病状态稳定(即不恶化)、疾病进展延迟或减缓、疾病状态改善或缓解、以及缓和(无论部分或完全),无论可检测或不可检测。“治疗”也

可意指相较于如果不接受治疗的预期存活期,使存活期延长。需要治疗者包括已患有病状或病症者、以及倾向于患有病状或病症者。如本文所用,除非另外规定,否则术语“预防”是指在症状发作之前,特别是向处于癌症以及与非所需血管生成相关或特征在于非所需血管生成的其它疾病和病症的风险下的患者施用。术语“预防”包括抑制特定疾病或病症的症状。具有癌症以及与非所需血管生成相关或特征在于非所需血管生成的疾病和病症的家族史的患者是预防性方案的优选候选者。如本文所用以及除非另外指示,否则术语“管理”涵盖防止已罹患特定疾病或病症的患者的所述特定疾病或病症的复发,和/或延长已罹患疾病或病症的患者保持在缓解状态下的时间。

[0054] 短语“治疗有效量”或“有效量”意指本文所述的化合物的在向需要所述治疗的哺乳动物施用时足以(i)治疗或预防特定疾病、病状或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病、病状或病症的一种或多种症状,或(iii)防止或延迟本文所述的特定疾病、病状或病症的一种或多种症状的发作的量。化合物的将对应于这种量的量将视诸如特定化合物、疾病状况和它的严重性、需要治疗的哺乳动物的特性(例如重量)的因素而变化,但然而可由本领域技术人员以常规方式确定。

[0055] 术语“癌症”和“癌性”是指或描述哺乳动物的特征通常在于细胞生长异常或不受调控的生理病状。“肿瘤”包含一个或多个癌性细胞。癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴性恶性肿瘤。所述癌症的更特定实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌);肺癌,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、肺腺癌和肺鳞状癌;腹膜癌;肝细胞癌;胃癌(gastric/stomach cancer),包括胃肠癌;胰腺癌;胶质母细胞瘤;子宫颈癌;卵巢癌;肝癌(liver cancer);膀胱癌;肝细胞瘤;乳腺癌;结肠癌;直肠癌;结肠直肠癌;子宫内膜癌或子宫癌;唾液腺癌;肾癌(kidney/renal cancer);前列腺癌;阴门癌;甲状腺癌;肝癌(hepatic carcinoma);肛门癌;阴茎癌;皮肤癌,包括黑素瘤;以及头颈部癌。

[0056] “化学治疗剂”是适用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的实例包括埃罗替尼(erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.);硼替佐米(bortezomib) (VELCADE®, Millennium Pharm.);氟维司群(fulvestrant) (FASLODEX®, AstraZeneca);舒尼替尼(sunitib) (SUTENT®, Pfizer/Sugen);来曲唑(letrozole) (FEMARA®, Novartis);甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate) (GLEEVEC®, Novartis);菲那舒那(finansunate) (VATALANIB®, Novartis);奥沙利铂(oxaliplatin) (ELOXATIN®, Sanofi);5-FU(5-氟尿嘧啶);甲酰四氢叶酸(leucovorin);雷帕霉素(Rapamycin)(西罗莫司(Sirolimus), RAPAMUNE®, Wyeth);拉帕替尼(Lapatinib) (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline);洛那法尼(Lonafamib) (SCH 66336);索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®, Bayer Labs);吉非替尼(gefitinib) (IRESSA®, AstraZeneca);AG1478、烷基化剂,诸如噻替派(thiotepa)和CYTOXAN®环磷酰胺;烷基磺酸酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和保释芬(piposulfan);氮丙啶,诸如本多帕(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、米特多帕(meturedopa)和优多帕(uredopa);亚乙亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基蜜胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺;多聚乙酰

(acetogenins) (尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(camptothecin) (包括合成类似物拓扑替康(topotecan));苔藓抑素(bryostatins);凯利他汀(callystatin);CC-1065(包括它的阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他汀(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin) (包括合成类似物KW-2189和CB1-TM1);软珊瑚醇(eleutherobin);潘卡他汀(pancratistatin);匍枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑制素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯玛法辛(chlomaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、松龙苯芥(prednimustine)、氯乙环磷酰胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)和雷莫司汀(ranimustine);抗生素,诸如烯二炔抗生素(例如卡奇霉素(calicheamicin),尤其是卡奇霉素 γ 1I和卡奇霉素 ω 1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.1994 33:183-186);达内霉素(dynemicin),包括达内霉素A;双膦酸盐,诸如氯屈膦酸盐(clodronate);埃斯培拉霉素(esperamicin);以及新制癌菌素(neocarzinostatin)发色团和相关色蛋白(chromoprotein)烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、**ADRIAMYCIN®**(多柔比星(doxorubicin))、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星(deoxydoxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin) (诸如丝裂霉素C)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、波福霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢剂,诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤(6-mercaptapurine)、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,诸如二甲睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺剂,诸如胺鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如弗罗林酸(frolinic acid);乙酰葡萄糖酯

(aceglatone); 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); 倍曲布西 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 地佛法明 (defofamine); 地美可辛 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 伊佛米新 (elfomithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓 (gallium nitrate); 羟基脲 (hydroxyurea); 香菇多糖 (lentinan); 洛尼代宁 (lonidainine); 美登木素 (maytansinoid), 诸如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocin); 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫匹达洛 (mopidamnol); 二胺硝吡啶 (nitraerine); 喷司他汀 (pentostatin); 苯来美特 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 足叶草酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼 (2-ethylhydrazide); 丙卡巴肼 (procarbazine); **PSK®** 多醣复合物 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 雷佐生 (razoxane); 根霉素 (rhizoxin); 西索菲兰 (sizofuran); 螺旋锗 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2', 2''-三氯三乙胺; 新月毒素 (trichothecene) (尤其是T-2毒素、维拉库林A (verracurin A)、杆孢菌素A (roridin A) 和蛇形菌素 (anguidine)); 乌拉坦 (urethan); 长春地辛 (vindesine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露醇氮芥 (mannomustine); 二溴甘露醇 (mitobronitol); 二溴卫矛醇 (mitolactol); 哌泊溴烷 (pipobroman); 格塞图辛 (gacytosine); 阿拉伯糖苷 (arabinoside) (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替派; 紫杉烷 (taxoid), 例如泰素 (TAXOL) (太平洋紫杉醇 (paclitaxel); Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、**ABRAXANE®** (不含聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor-free))、太平洋紫杉醇的白蛋白工程改造的纳米粒子制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL) 和 **TAXOTERE®** (多西他赛 (docetaxel/doxetaxel); Sanofi-Aventis); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); **GEMZAR®** (吉西他滨 (gemcitabine)); 6-硫鸟嘌呤 (6-thioguanine); 巯基嘌呤 (mercaptapurine); 甲氨蝶呤; 铂类似物, 诸如顺铂 (cisplatin) 和卡铂 (carboplatin); 长春花碱 (vinblastine); 依托泊苷 (etoposide) (VP-16); 异环磷酰胺; 米托蒽醌; 长春新碱 (vincristine); **NAVELBINE®** (长春瑞滨 (vinorelbine)); 诺凡特龙 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素; 氨基蝶呤 (aminopterin); 卡培他滨 (capecitabine) (**XELODA®**); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶 (topoisomerase) 抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸 (difluoromethylornithine) (DMFO); 类视色素 (retinoid), 诸如视黄酸 (retinoic acid); 以及以上中的任一个的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0057] 在“化学治疗剂”的定义中也包括: (i) 用于调控或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂, 诸如抗雌激素剂和选择性雌激素受体调节剂 (SERM), 包括例如他莫昔芬 (tamoxifen) (包括 **NOLVADEX®**; 柠檬酸他莫昔芬)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、克昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 和 **FARESTON®** (柠檬酸托瑞米芬 (toremifine citrate)); (ii) 抑制调控肾上腺中的雌激素产生的芳香酶的芳香酶抑制剂, 例如像4(5)-咪唑、胺鲁米特、**MEGASE®** (乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate))、**AROMASIN®** (依西美坦

(exemestane);Pfizer)、福美司坦(formestane)、法偈唑(fadrozole)、RIVISOR®(伏氯唑(vorozole))、FEMARA®(来曲唑;Novartis)和ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole);AstraZeneca);(iii)抗雄激素剂,诸如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);以及曲沙他滨(troxacitabine)(一种1,3-二氧环戊烷核苷胞嘧啶类似物);(iv)蛋白质激酶抑制剂;(v)脂质激酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸,特别是抑制异常细胞增殖中牵涉的信号传导路径中的基因(例如像PKC- α 、Raf和H-Ras)的表达的那些;(vii)核糖酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®; PROLEUKIN®、rIL-2;拓扑异构酶1抑制剂,诸如LURTOTECAN®; ABARELIX®rmRH;(ix)抗血管生成剂,诸如贝伐单抗(bevacizumab)(AVASTIN®,Genentech);和(x)以上中的任一个的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0058] 短语“药学上可接受”指示物质或组合物在化学上和/或在毒理学上可与构成制剂的其它成分、和/或其所治疗的哺乳动物相容。

[0059] 如本文所用的短语“药学上可接受的盐”是指本文所述的化合物的药学上可接受的有机或无机盐。

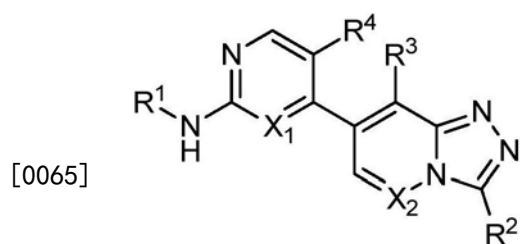
[0060] 本文所述的化合物也包括所述化合物的其它盐,其未必是药学上可接受的盐,并且可适用作用于制备和/或纯化本文所述的化合物和/或用于分离本文所述的化合物的对映异构体的中间体。

[0061] 术语“哺乳动物”意指患有本文所述的疾病或正处于显现本文所述的疾病的风险下的温血动物,并且包括但不限于豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类动物,包括人。

[0062] ERK化合物

[0063] 本文提供潜在适用于治疗由ERK调节的疾病、病状和/或病症的化合物及其药物制剂。

[0064] 一个实施方案提供式I化合物:



I

[0066] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0067] X_1 选自CH和N;

[0068] X_2 选自CH和N;

[0069] R^1 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 烯基、 C_2 - C_{12} 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、苯基、3至7元饱和或部分不饱和杂环基、5至6元杂芳基、 C_5 - C_{14} 双环环烷基、萘基、5至14元双环饱和或部分不饱和杂环和9至10元双环杂芳基,其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、杂环基、杂芳基和萘基

任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代：卤素、 OR^a 、 NR^bR^c 、氧代基、氧化物、 CN 、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、环丙基甲基、3至7元杂环、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 酰基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基、苯基和任选被一个或多个独立地选自氧代基和 OR^d 的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

[0070] R^2 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基、 OR^e 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、苯基、4至7元饱和或部分不饱和杂环基、5至6元杂芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{14}$ 双环环烷基、萘基、5至14元双环饱和或部分不饱和杂环基和9至10元双环杂环基，其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基、杂环基、杂芳基和萘基可任选被一个至八个选自以下的基团取代：(a) 卤素；(b) CN ；(c) 氧代基；(d) OR^j ；(e) SR^k ；(f) S(O)R^k ；(g) $\text{S(O)}_2\text{R}^k$ ；(h) NR^mR^n ；(i) 任选被一个至六个选自以下的基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基：卤素； OH ； CN ；氧代基；环丙基；任选被卤素或 OH 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基；和任选被一个至三个选自卤素、 OH 、 CN 、甲基和甲氧基的基团取代的苯基；(j) 任选被卤素或 OH 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；(k) 任选被一个至三个 R^p 基团取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基；(l) 任选被一个至四个 R^q 基团取代的苯基；(m) 含有一个至三个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基，其中所述杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代：卤素、氧代基和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；(n) 含有一个至四个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的5至6元杂芳基，其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^s 基团取代；(o) 任选被一个至三个选自以下的基团取代的 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 双环环烷基：卤素和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；(p) 含有一个至三个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的9至10元双环杂环基，其中所述双环杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代：卤素和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；(q) 含有一个至四个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的9至10元双环杂芳基，其中所述双环杂芳基被一个至三个选自以下的基团取代：卤素和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；和(r) 金刚烷基

[0071] R^3 选自氢和卤素；

[0072] R^4 选自氢和卤素；

[0073] 各 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 独立地选自氢和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

[0074] 各 R^j 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基和苯基，其中所述烷基和苯基可任选被一个至三个选自以下的基团取代：卤素、 OH 、 CN 、甲基和甲氧基；

[0075] 各 R^k 独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 C_5 环烷基、苯基和苯甲基，其中所述苯基可任选被卤素取代；

[0076] 各 R^m 和 R^n 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基和苯基，其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代，并且其中所述苯基可被卤素取代；

[0077] 各 R^p 独立地选自卤素、 OR^t 、环丙基和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

[0078] 各 R^q 独立地选自卤素、 CN 、 OR^u 、 SR^u 、任选被卤素取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；

[0079] 各 R^s 独立地选自卤素、 CN 、 OR^w 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、苯基和苯甲基，其中所述烷基、环烷基、苯基和苯甲基可任选被一个至三个选自卤素和甲基的基团取代；

[0080] 各 R^t 独立地选自氢和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

[0081] 各 R^u 独立地选自氢和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基；并且

[0082] 各 R^w 独立地选自氢和任选被卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基。

[0083] 一个实施方案提供式I化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0084] X_1 选自CH和N;

[0085] X_2 选自CH和N;

[0086] R^1 选自 (a) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 C_1-C_6 烷基: 卤素、 OR^a 、 NR^bR^c 、氧代基、CN、 C_3-C_6 环烷基和3至7元杂环; (b) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 C_3-C_7 环烷基: 卤素、 OR^a 、CN和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C_1-C_3 烷基; (c) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的苯基: 卤素、 OR^a 、CN、 C_3-C_6 环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C_1-C_3 烷基; (d) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的3至7元饱和或部分不饱和杂环基: 卤素、 OR^a 、氧代基、CN、 C_3-C_6 环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C_1-C_3 烷基; (e) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的5至6元杂芳基: 卤素、 OR^e 、氧化物、CN、 C_3-C_6 环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和 OR^d 的基团取代的 C_1-C_3 烷基; 和 (f) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的7至10元双环杂环: 卤素、 OR^a 、氧代基、CN、 C_3-C_6 环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C_1-C_3 烷基;

[0087] R^2 选自 (a) 氢; (b) 任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1-C_{12} 烷基; (c) 任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_2-C_{12} 烯基; (d) OR^g ; (e) 任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3-C_7 环烷基: 卤素; OH; 任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1-C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1-C_3 烷基), 其中所述烷基可任选被卤素或OH取代; 和任选被卤素取代的苯基; (f) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的苯基: 卤素、任选被卤素、OH或甲氧基取代的 C_1-C_3 烷基和任选被卤素、OH或甲氧基取代的苯氧基; (g) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代; (h) 含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个 R^i 基团取代; 和 (i) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代;

[0088] R^3 选自氢和卤素;

[0089] R^4 选自氢和卤素;

[0090] 各 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 和 R^e 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基;

[0091] 各 R^f 独立地选自 (a) 卤素; (b) CN; (c) 氧代基; (d) OR^j ; (e) SR^k ; (f) $S(O)R^k$; (g) $S(O)_2R^k$; (h) NR^mR^n ; (i) 任选被一个至三个 R^p 基团取代的 C_3-C_6 环烷基; (j) 任选被一个至四个 R^q 基团取代的苯基; (k) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素、氧代基和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基; (l) 含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^s 基团取代; (m) 任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_7-C_{10} 双环环烷基: 卤素和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基; (n) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述双环杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基; (o) 含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂芳基, 其中所述双环杂芳基被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基; 和 (p) 金刚烷基;

[0092] R^g 独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基和苯基, 其中所述烷基、环烷基和苯基可任选被卤素取代;

[0093] 各 R^h 选自卤素;OH;任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1-C_3 烷基:卤素、OH、CN、甲氧基、氧代基、环丙基和任选被一个至三个选自卤素、CN、甲基和甲氧基的基团取代的苯基;任选被卤素或OH取代的 C_1-C_3 烷氧基;氧代基;任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;苯氧基,其中所述苯氧基任选被一个至三个选自以下的基团取代:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个至四个选自以下的基团取代:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;

[0094] 各 R^i 选自卤素;OH;任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1-C_4 烷基:卤素、OH、CN、甲氧基、氧代基、环丙基和任选被一个至三个选自卤素、CN、甲基和甲氧基的基团取代的苯基;任选被卤素或OH取代的 C_1-C_3 烷氧基;任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯甲基:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个至四个选自以下的基团取代:卤素、OH、CN、甲基和甲氧基;

[0095] 各 R^j 独立地选自氢、 C_1-C_4 烷基、环丙基和苯基,其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代;

[0096] 各 R^k 独立地选自 C_1-C_4 烷基、 C_5 环烷基、苯基和苯甲基,其中所述苯基可任选被卤素取代;

[0097] 各 R^m 和 R^n 独立地选自氢、 C_1-C_2 烷基和苯基,其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代,并且其中所述苯基可被卤素取代;

[0098] 各 R^p 独立地选自卤素、 OR^t 、环丙基和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基;

[0099] 各 R^q 独立地选自卤素、CN、 OR^u 、 SR^u 、任选被卤素取代的 C_3-C_6 环烷基和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基;

[0100] 各 R^s 独立地选自卤素、CN、 OR^w 、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯基和苯甲基,其中所述烷基、环烷基、苯基和苯甲基可任选被一个至三个选自卤素和甲基的基团取代;

[0101] 各 R^t 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1-C_4 烷基;

[0102] 各 R^u 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1-C_4 烷基;并且

[0103] 各 R^w 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1-C_3 烷基。

[0104] 在式I的某些实施方案中:

[0105] R^1 选自 (a) 任选被OH取代的 C_1-C_6 烷基; (b) 5至6元杂环基;和 (c) 被 C_1-C_3 烷基取代的5至6元杂芳基;

[0106] R^2 选自 (a) 氢; (b) 任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1-C_6 烷基; (c) 被苯基取代的 C_4-C_5 烯基; (d) OR^g ; (e) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的 C_3-C_6 环烷基:任选被卤素、OH或苯基取代的 C_1-C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1-C_3 烷基);和被卤素取代的苯基; (f) 任选被以下取代的苯基:卤素或被卤素或甲氧基取代的苯氧基; (g) 含有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代; (h) 含有两个选自N和O的杂原子的5元杂芳基,其中所述杂芳基被一个至三个 R^i 基团取代;和 (i) 含有一个O杂原子的10元双环杂环基;

[0107] 各 R^f 独立地选自 (a) 卤素; (b) CN; (c) 氧代基; (d) OR^j ; (e) SR^k ; (f) $S(O)R^k$; (g) $S(O)_2R^k$; (h) NR^mR^n ; (i) 任选被一个或两个 R^p 基团取代的 C_3-C_6 环烷基; (j) 任选被一个至三个 R^q 基

团取代的苯基；(k) 含有一个或两个选自N和O的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基，其中所述杂环基可任选被一个或两个选自氧代基和C₁-C₃烷基的基团取代；(l) 含有一个至四个选自N和S的杂原子的5至6元杂芳基，其中所述杂芳基可任选被一个或两个R^s基团取代；(m) C₇双环环烷基；(n) 含有两个O杂原子的9至10元双环杂环基；(o) 含有一个或两个N杂原子的9元双环杂芳基，并且其中所述杂芳基被卤素或甲基取代；和 (p) 金刚烷基

[0108] R^s是被甲氧基取代的苯基；

[0109] 各R^h选自任选被一个至三个选自以下的基团取代的C₁-C₃烷基：卤素、氧代基、环丙基和任选被两个选自卤素、CN和甲氧基的基团取代的苯基；氧代基；任选被卤素取代的苯基；任选被卤素取代的苯氧基；和含有一个N杂原子的6元杂芳基，其中所述杂芳基被两个选自卤素和甲氧基的基团取代；

[0110] 各Rⁱ选自C₁-C₄烷基、苯基、苯甲基和含有一个N杂原子的6元杂芳基，其中所述烷基、苯基和苯甲基可任选被卤素取代；

[0111] 各R^j独立地选自氢、C₁-C₄烷基、环丙基和苯基，其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代；

[0112] 各R^k独立地选自C₁-C₄烷基、C₅环烷基、苯基和苯甲基，其中所述苯基可任选被卤素取代；

[0113] 各R^m和Rⁿ独立地选自氢、C₁-C₂烷基和苯基，其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代，并且其中所述苯基可被卤素取代；

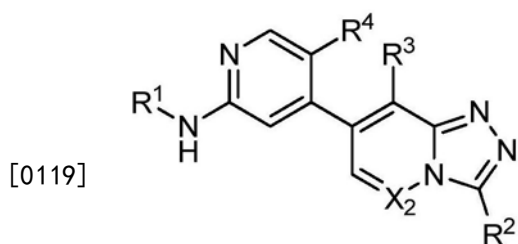
[0114] 各R^p独立地选自卤素、OR^t、环丙基和任选被卤素取代的C₁-C₃烷基；

[0115] 各R^q独立地选自卤素、甲基、CN、CF₃、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基和C₃-C₄环烷基；

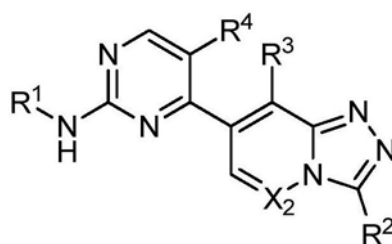
[0116] 各R^s独立地选自卤素、OH、CN、甲氧基、乙氧基、环丙基、苯甲基、任选被卤素取代的C₁-C₃烷基和任选被一个或两个选自卤素和甲基的基团取代的苯基；并且

[0117] 各R^t独立地是任选被卤素取代的C₁-C₄烷基。

[0118] 在某些实施方案中，X₁是CH(所述化合物具有式II结构)。在某些实施方案中，X₁是N(所述化合物具有式III结构)。



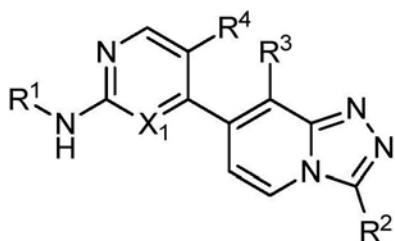
II



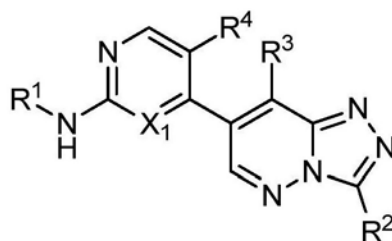
III

[0120] 在某些实施方案中，X₂是CH(所述化合物具有式IV结构)。在某些实施方案中，X₂是N(所述化合物具有式V结构)。

[0121]

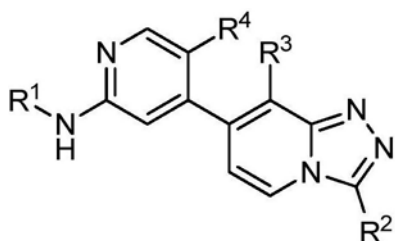


IV

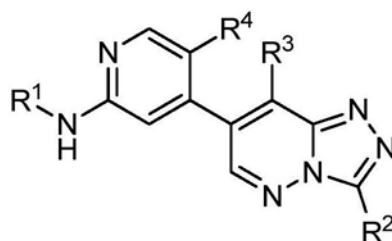


V

[0122] 在某些实施方案中, X_1 是 CH, 并且 X_2 是 CH (所述化合物具有式 VI 结构)。在某些实施方案中, X_1 是 CH, 并且 X_2 是 N (所述化合物具有式 VII 结构)。在某些实施方案中, X_1 是 N, 并且 X_2 是 CH (所述化合物具有式 VIII 结构)。在某些实施方案中, X_1 是 N, 并且 X_2 是 N (所述化合物具有式 IX 结构)。

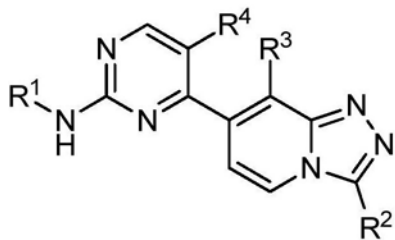


VI

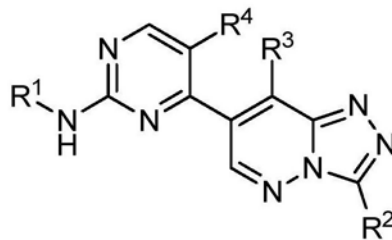


VII

[0123]



VIII



IX

[0124] 在某些实施方案中, X_1 是 CH, 并且 X_2 是 CH; X_1 是 CH, 并且 X_2 是 N; 或 X_1 是 N, 并且 X_2 是 CH。

[0125] 国际专利申请公布 WO 2012/118850 (式 I-NH-R^b) 和 WO 2013/020062 (式 I-NH-R²) 公开可在本申请中用于式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX 或 X 的 R¹ 位置处的胺。

[0126] 在某些实施方案中, R¹ 选自 (a) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 C₁-C₆烷基: 卤素、OR^a、NR^bR^c、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和 3 至 7 元杂环; (b) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 C₃-C₇环烷基: 卤素、OR^a、CN 和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C₁-C₃烷基; (c) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的苯基: 卤素、OR^a、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C₁-C₃烷基; (d) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 3 至 7 元饱和或部分不饱和和杂环基: 卤素、OR^a、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和 OR^d 的基团取代的 C₁-C₃烷基; (e) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 5 至 6 元杂芳基: 卤素、OR^e、氧化物、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和 OR^d 的基团取代的 C₁-C₃烷基; 和 (f) 任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的 7 至 10 元双环杂

环:卤素、OR^a、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基;其中各R^a、R^b、R^c、R^d和R^e独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

[0127] 在某些实施方案中,R¹选自(a)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的C₁-C₆烷基:卤素、OR^a、NR^bR^c、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和3至7元杂环,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子,(b)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的C₃-C₇环烷基:卤素、OR^a、CN和任选被一个或多个独立地选自卤素和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基,(c)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的苯基:卤素、OR^a、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基,(d)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的3至7元饱和或部分不饱和杂环:卤素、OR^a、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子,(e)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的5至6元杂芳基:卤素、OR^e、氧化物、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基,其中所述杂芳基含有一个、两个、三个或四个选自由O、N和S组成的组的杂原子,和(f)任选被一个或多个独立地选自以下的基团取代的7至10元双环杂环:卤素、OR^a、氧代基、CN、C₃-C₆环烷基和任选被一个或多个独立地选自卤素和OR^d的基团取代的C₁-C₃烷基,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子;其中各R^a、R^b、R^c、R^d和R^e独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

[0128] 在某些实施方案中,R¹选自(a)任选被一个至六个独立地选自以下的基团取代的C₁-C₆烷基:卤素、OR^a、NR^bR^c、C₃-C₆环烷基和3至7元杂环,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子,(b)任选被一个至四个独立地选自以下的基团取代的C₃-C₇环烷基:卤素和OR^a,(c)任选被一个至四个独立地选自以下的基团取代的苯基:卤素和C₁-C₃烷基,(d)任选被一个至四个独立地选自以下的基团取代的3至7元饱和或部分不饱和杂环:卤素、氧代基、OR^a和任选被OR^d取代的C₁-C₃烷基,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子,(e)任选被一个至四个独立地选自以下的基团取代的5至6元杂芳基:卤素、CN、OR^e、C₃-C₆环烷基、氧化物和任选被一个至三个独立地选自以下的基团取代的C₁-C₃烷基:羟基、甲氧基、氧代基和卤素,其中所述杂芳基含有一个、两个、三个或四个选自由O、N和S组成的组的杂原子,和(f)任选被一个或两个选自以下的基团取代的7至10元双环杂环:C₁-C₃烷基和氧代基,其中所述杂环含有一个、两个或三个选自由O、N、S、S(=O)和S(=O)₂组成的组的杂原子;其中各R^a、R^b、R^c、R^d和R^e独立地选自氢和C₁-C₆烷基。

[0129] 在某些实施方案中,R¹选自任选取代的C₁-C₁₀烷基;任选取代的芳基或芳基-C₁-C₆烷基;任选取代的杂芳基或杂芳基-C₁-C₆烷基,其中所述杂芳基选自由以下组成的组:异噁唑、吡啶基、吡啶酮、嘧啶基、吡嗪基、吡唑、噻唑基、三唑基、N-C₁-C₆烷基-吡唑基、N-苯甲基吡唑基、N-C₁-C₆烷基三唑基和2-氧代-四氢喹啉-6-基;杂环基或杂环基-C₁-C₆烷基,其中所述杂环基选自由以下组成的组:四氢吡喃基、四氢呋喃基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、N-C₁-C₆烷基-哌啶基和N-C₁-C₆烷基-2-氧代-吡咯烷基;和C₃-C₇环烷基或C₃-C₇环烷基-C₁-C₆烷基;其中所述烷基、芳基、杂芳基、杂环基和环烷基任选被以下取代:OH、氧代基(除不在芳族环上之外)、卤素、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、苯甲基、苯基、C₃-C₇环烷基、3至6

元杂环基或5至6元杂芳基,其中所述苯基、环烷基、杂环基和杂芳基任选被卤素或C₁-C₄烷基取代。

[0130] 在某些实施方案中,R¹呈(S)构型。在某些实施方案中,R¹呈(R)构型。

[0131] 在某些实施方案中,R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基、2-羟基乙基、1-羟基甲基丙基、2-羟基-1-甲基-乙基(或1-羟基丙-2-基)、2-甲氧基-1-甲基-乙基、2-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基-乙基、乙酰基、2,2,2-三氟-1-甲基-乙基、2,2,2-三氟-1-羟基甲基-乙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1-氟甲基-乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基、2-吗啉-4-基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、1-羟基-2,2-二甲基丙-3-基、2-羟基-2-甲基丙-1-基、1,2-二羟基丙-3-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、2-甲基-1-吗啉代丙-2-基、4-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-邻甲苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氟-2-三氟甲基苯基、4-氰基-2-氟苯基、嘧啶-5-基、4-甲基嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、2-甲基吡啶-4-基、4-氯吡啶-2-基、2-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-乙氧基吡啶-4-基、2-环丙基吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-乙基-2H-吡唑-3-基、1-苯甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2-异丙基-2H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-甲基噻唑-2-基、1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基、5-氯吡嗪-2-基、1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、氧杂环丁烷-3-基、1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基、3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-四唑-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、2-甲基-四氢吡喃-4-基、2,2-二甲基-四氢吡喃-4-基、2-羟基甲基四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基-5-氧代-吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、环丙基、环丁基、环戊基、3-羟基环戊基、3,3-二氟环戊基、4-羟基环己基、3,3-二氟环丁基、3-羟基环丁基和4,4-二氟环己基。在另一实施方案中,R¹选自(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基、(1S,3S)-3-羟基环戊基和四氢吡喃-4-基。在另一实施方案中,R¹选自(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基、(1S,3S)-3-羟基环戊基、四氢吡喃-4-基、异丙基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。在某些实施方案中,R¹选自1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基和(1S,3S)-3-羟基环戊基。

[0132] 在某些实施方案中,R¹选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、异丁基、2-羟基乙基、1-羟基甲基丙基、2-羟基-1-甲基-乙基(或1-羟基丙-2-基)、2-甲氧基-1-甲基-乙基、2-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基-乙基、乙酰基、2,2,2-三氟-1-甲基-乙基、2,2,2-三氟-1-羟基甲基-乙基、2-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1-氟甲基-乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基、2-吗啉-4-基-乙基、2,2-二氟-1-甲基-乙基、4-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-邻甲苯基、4-氟-2-甲基苯基、2-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氟-2-三氟甲基苯基、4-氰基-2-氟苯基、嘧啶-5-基、4-甲基嘧啶-5-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基、3,5-二甲基异噁唑-4-基、2-甲基吡啶-4-基、4-氯吡啶-2-基、2-甲基吡啶-3-基、2-甲基吡啶-4-基、2-乙氧基吡啶-4-基、2-环丙基吡啶-4-基、1-甲

基-1H-吡唑-4-基、1-乙基-1H-吡唑-4-基、1-甲基-1H-吡唑-3-基、2-乙基-2H-吡唑-3-基、1-苯甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-吡唑-3-基、2-异丙基-2H-吡唑-3-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、4-甲基噻唑-2-基、1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基、5-氯吡嗪-2-基、四氢吡喃-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、2-甲基-四氢吡喃-4-基、2,2-二甲基-四氢吡喃-4-基、2-羟基甲基四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-甲基-5-氧代-吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、环戊基、3-羟基环戊基、3,3-二氟环戊基、4-羟基环己基、3,3-二氟环丁基、3-羟基环丁基和4,4-二氟环己基。在另一实施方案中, R^1 选自 (S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基、(1S,3S)-3-羟基环戊基和四氢吡喃-4-基。在另一实施方案中, R^1 选自 (S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基、(1S,3S)-3-羟基环戊基、四氢吡喃-4-基、异丙基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。在某些实施方案中, R^1 选自1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、(S)-2-羟基-1-甲基-乙基、(S)-1-羟基甲基-丙基和(1S,3S)-3-羟基环戊基。

[0133] 在某些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: (a) C_1 - C_{10} 烷基; (b) C_1 - C_6 卤烷基; (c) 杂环基或杂环基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述杂环或杂环基- C_1 - C_6 烷基选自由以下组成的组: 四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶基、N- C_1 - C_6 烷基-哌啶基和N- C_1 - C_6 烷基-2-氧代-吡咯烷基, 并且其中所述杂环或杂环基- C_1 - C_6 烷基任选被1至3个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_4 酰基氧基- C_1 - C_2 烷基、卤素、羟基、苯基、 C_1 - C_3 羟基烷基和氧代基; (d) C_3 - C_7 环烷基或 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述环烷基任选被羟基或卤代基取代; 和(e) C_1 - C_6 杂烷基。

[0134] 在某些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: (a) C_1 - C_{10} 烷基; (b) C_1 - C_6 卤烷基; (c) 杂环基或杂环基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述杂环或杂环基- C_1 - C_6 烷基选自由以下组成的组: 四氢吡喃基、四氢呋喃基、氧杂环丁烷基、哌啶基、N- C_1 - C_6 烷基-哌啶基和N- C_1 - C_6 烷基-2-氧代-吡咯烷基, 并且其中所述杂环或杂环基- C_1 - C_6 烷基任选被1至3个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 酰基氧基- C_1 - C_2 烷基、卤素和 C_1 - C_3 羟基烷基; (d) C_3 - C_7 环烷基或 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述环烷基任选被羟基或卤代基取代; 和(e) C_1 - C_6 杂烷基。

[0135] 在某些实施方案中, 各 R^a 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, 各 R^a 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中, 各 R^a 独立地选自氢和甲基。

[0136] 在某些实施方案中, 各 R^b 和 R^c 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, 各 R^b 和 R^c 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中, 各 R^b 和 R^c 独立地选自氢和甲基。

[0137] 在某些实施方案中, 各 R^d 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, 各 R^d 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中, 各 R^d 选自氢和甲基。

[0138] 在某些实施方案中, 各 R^e 独立地选自氢和 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, 各 R^e 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中, 各 R^e 独立地选自甲基和乙基。

[0139] 在某些实施方案中, R^1 选自1-羟基丙-2-基、异丙基、1-羟基丁-2-基、1-环丙基乙基、1-羟基-3-甲氧基丙-2-基、1,3-二氟丙-2-基、1-环丙基-2-羟基乙基、氧杂环丁烷-3-基甲基、4-甲氧基丁-2-基、4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基、1-氨基丙-2-基、1-羟基-2,2-二甲基丙-3-基、2-羟基-2-甲基丙-1-基、1,2-二羟基丙-3-基、2-甲基-1-吗啉代丙-2-基、环丙基

甲基、3-羟基环戊基、3,3-二氟环丁基、3-羟基环丁基、2-氯-4-氟苯基、4-氟-2-甲基苯基、四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、四氢二氧代噻喃-4-基、1,1-二氧代四氢噻吩-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、2,2-二甲基四氢吡喃-4-基、2-甲基四氢吡喃-4-基、吡咯烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基、哌啶-3-基、2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、6-甲氧基嘧啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、2-乙基嘧啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、2-环丙基嘧啶-4-基、5-氟-6-甲基吡啶-2-基、5-环丙基-1-甲基吡啶-4-基、5-溴-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基吡啶-5-基、4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基、1-乙基-3-甲基吡啶-4-基、5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、4-甲基咪唑-5-基、1-甲基咪唑-5-基、1-乙基吡啶-4-基、2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基、1-甲基-4-氰基吡啶-5-基、3-甲基吡啶-4-基、1-乙基-3-甲基吡啶-5-基、1-甲基吡啶-5-基、1,4-二甲基吡啶-5-基、1-乙基吡啶-5-基、3-异丙基-1-甲基吡啶-5-基、3-甲基吡啶-4-基、3-乙基-1-甲基吡啶-4-基、1,3,5-三甲基吡啶-4-基、3,5-二甲基吡啶-4-基、2-环丙基-5-甲氧基吡啶-4-基、5-乙基-1-甲基吡啶-4-基、4-(2-甲氧基吡啶1-氧化物)、5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-乙基-1-甲基吡啶-5-基、1-(2-羟基乙基)-3-甲基吡啶-4-基、1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡啶-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-5-基、2-甲基吡啶-4-基、1-(2-羟基乙基)吡啶-5-基、4-吡啶甲酸甲酯、4-吡啶甲酸、1-环丙基-5-甲基吡啶-4-基、1-环丙基-3-甲基吡啶-4-基、2,3-二甲基吡啶-4-基、2,5-二甲基吡啶-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基哒嗪-4-基、哒嗪-4-基、四唑-5-基、1-甲基四唑-5-基、3-环丙基-1-甲基-1H-吡啶-5-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊并吡啶-3-基、3-氧代-2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-基和2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-基。

[0140] 在某些实施方案中, R^1 选自1-羟基丙-2-基、异丙基、1-羟基丁-2-基、1-环丙基乙基、1-羟基-3-甲氧基丙-2-基、1,3-二氟丙-2-基、1-环丙基-2-羟基乙基、氧杂环丁烷-3-基、甲基、4-甲氧基丁-2-基、4,4,4-三氟-1-羟基丁-2-基、1-氨基丙-2-基、3-羟基环戊基、3,3-二氟环丁基、3-羟基环丁基、2-氯-4-氟苯基、4-氟-2-甲基苯基、四氢吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、四氢二氧代噻喃-4-基、1,1-二氧代四氢噻吩-3-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、2,2-二甲基四氢吡喃-4-基、2-甲基四氢吡喃-4-基、吡咯烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基、哌啶-3-基、2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、1-甲基吡啶-4-基、2-甲基嘧啶-4-基、6-甲基嘧啶-4-基、6-甲氧基嘧啶-4-基、2-甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基吡啶-4-基、2-甲氧基吡啶-4-基、1-甲基吡啶-3-基、6-甲氧基吡啶-3-基、2-乙基嘧啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、2-环丙基嘧啶-4-基、5-氟-6-甲基吡啶-2-基、5-环丙基-1-甲基吡啶-4-基、5-溴-2-甲基吡啶-4-基、1,5-二甲基吡啶-4-基、1,3-二甲基吡啶-5-基、4-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基、1-乙基-3-甲基吡啶-4-基、5-乙氧基-2-甲基吡啶-4-基、1-异丙基吡啶-4-基、4-甲基咪唑-5-基、1-甲基咪唑-5-基、1-乙基吡啶-4-基、2-(2-羟基丙-2-基)吡啶-4-基、1-甲基-4-氰基吡啶-5-基、3-甲基吡啶-4-基、1-乙基-3-甲基吡啶-5-基、1-甲基吡啶-5-基、1,4-二甲基吡啶-5-基、1-乙基吡啶-5-基、3-异丙基-1-甲基吡啶-5-基、3-甲基

吡唑-4-基、3-乙基-1-甲基吡唑-4-基、1,3,5-三甲基吡唑-4-基、3,5-二甲基吡唑-4-基、2-环丙基-5-甲氧基吡啶-4-基、5-乙基-1-甲基吡唑-4-基、4-(2-甲氧基吡啶1-氧化物)、5-甲氧基-2-甲基吡啶-4-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-乙基-1-甲基吡唑-5-基、1-(2-羟基乙基)-3-甲基吡唑-4-基、1-(2-羟基乙基)-5-甲基吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基、1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-5-基、1-甲基-1,2,3-三唑-5-基、2-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-三唑-5-基、2-甲基吡啶-4-基、1-(2-羟基乙基)吡唑-5-基、4-吡啶甲酸甲酯、4-吡啶甲酸、1-环丙基-5-甲基吡唑-4-基、1-环丙基-3-甲基吡唑-4-基、2,3-二甲基吡啶-4-基、2,5-二甲基吡啶-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、3-甲基哒嗪-4-基、哒嗪-4-基、四唑-5-基、1-甲基四唑-5-基、2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊并吡唑-3-基、3-氧代-2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-基和2-氧杂双环[2.2.1]庚-5-基。

[0141] 在某些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: (a) C_1 - C_{10} 烷基; (b) C_1 - C_6 卤烷基; (c) 杂环基或杂环基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述杂环或杂环基- C_1 - C_6 烷基选自由以下组成的组: 四氢吡喃基、四氢呋喃基和氧杂环丁烷基, 并且其中所述杂环任选被 C_1 - C_6 烷基、卤素、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_4 酰基氧基- C_1 - C_2 烷基取代; (d) C_3 - C_7 环烷基或 C_3 - C_7 环烷基- C_1 - C_6 烷基, 其中所述环烷基任选被羟基取代; 和 (e) C_1 - C_6 杂烷基。

[0142] 在某些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: (a) 四氢吡喃基; (b) 四氢呋喃基; (c) 氧杂环丁烷基; (d) 2-羟基-1-甲基-乙-1-基; (e) 2,2,2-三氟-1-甲基-乙-1-基; (f) 1-环丙基-乙-1-基; (g) 2-甲氧基乙基; (h) 3-氟丙基; (i) 环丙基甲基; (j) 氧杂环丁烷基甲基; (k) 4-羟基环己基; 和 (l) 吡唑基;

[0143] 其中所述 (a) 四氢吡喃基、(b) 四氢呋喃基和 (c) 氧杂环丁烷基任选被一个至三个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_4 酰基氧基- C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_3 烷基和卤素; 并且

[0144] 其中所述 (l) 吡唑基部分任选被一个至三个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基和卤素。

[0145] 在某些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: 1-羟基丙-2-基、异丙基、1-环丙基乙基、环丙基甲基、4-羟基环己基、1,1,1-三氟丙-2-基、3-氟丙基、四氢-2H-吡喃-4-基、3-氟四氢吡喃-4-基、2-(羟甲基)四氢吡喃-4-基、乙酸(4-四氢-2H-吡喃-2-基)甲酯、四氢呋喃-3-基、3-甲基氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、2-甲基吡唑-3-基、2,5-二甲基吡唑-3-基、1,3-二甲基吡唑-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。

[0146] 在某些实施方案中, R^1 选自 (a) 任选被OH取代的 C_1 - C_6 烷基; (b) 5至6元杂环基; 和 (c) 被 C_1 - C_3 烷基取代的5至6元杂芳基。在某些实施方案中, R^1 选自任选被OH取代的 C_1 - C_6 烷基; 含有一个O杂原子的5至6元杂环基; 和含有两个或三个N杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基被 C_1 - C_3 烷基取代。在某些实施方案中, R^1 选自任选被OH取代的 C_1 - C_6 烷基; 选自四氢吡喃基的5至6元杂环基; 和选自吡唑基和三唑基的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基被 C_1 - C_3 烷基取代。在某些实施方案中, R^1 选自异丙基、1-羟基丙-2-基、1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、四氢-2H-吡喃-4-基、2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基。在某些实施方案中, R^1 选自1-甲基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基和四氢-2H-吡喃-4-基。

[0147] 在某些实施方案中, R^2 选自 (a) 氢; (b) 任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1 - C_{12} 烷基; (c) 任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_2 - C_{12} 烯基; (d) OR^g ; (e) 任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_7 环烷基: 卤素; OH; 任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1 - C_3 烷基), 其中所述烷基可任选被卤素或OH取代; 和任选被卤素取代的苯基; (f) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的苯基: 卤素、任选被卤素、OH或甲氧基取代的 C_1 - C_3 烷基和任选被卤素、OH或甲氧基取代的苯氧基; (g) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代; (h) 含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个 R^i 基团取代; 和 (i) 含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。

[0148] 在某些实施方案中, R^2 选自 (a) 氢; (b) 任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_6 烷基; (c) 被苯基取代的 C_4 - C_5 烯基; (d) OR^g ; (e) 任选被一个至四个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基: 任选被卤素、OH或苯基取代的 C_1 - C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1 - C_3 烷基); 和被卤素取代的苯基; (f) 任选被以下取代的苯基: 卤素或被卤素或甲氧基取代的苯氧基; (g) 含有一个或两个选自N和O的杂原子的5至6元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代; (h) 含有两个选自N和O的杂原子的5元杂芳基, 其中所述杂芳基被一个至三个 R^i 基团取代; 和 (i) 含有一个O杂原子的10元双环杂环基。

[0149] 在某些实施方案中, R^2 选自氢、甲基、乙基、2-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、异戊基、新戊基、异丁基、3,3-二甲基丁基、丁基、丙基、三氟甲基、4-甲基戊基、3-甲基丁-2-基、2-氟丁基、4,4,4-三氟-2-甲基丁基、3,3,3-三氟-2-甲基丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2-氟-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基、1,1-二氟丙基、3-氟-3-甲基丁基、2,2-二氟丙基、2-(三氟甲基)丁基、3-氟-2-(氟甲基)丙基、2-氟基-2-甲基丙基、1-氧代乙基、1-羟基-3-甲基丁基、2-甲氧基-3-甲基丁基、2-乙氧基丁基、苯氧基甲基、(4-氟苯氧基)甲基、3-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基、2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基、2-乙氧基乙基、1-(叔丁氧基)乙基、1-羟基丁基、叔丁氧基甲基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基、异丙氧基甲基、2-甲氧基乙基、异丁氧基甲基、1-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙基、1-羟基-2-甲基丁基、1-甲氧基-2-甲基丙基、2-甲氧基丁基、2-羟基-3-甲基丁基、2-羟基丁基、2-甲氧基丙基、3-羟基-2-甲基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,4,4,4-五氟-2-(羟基)丁基、3,3,3-三氟-2-(羟基)丙基、2-(2-氟乙氧基)丙基、2-(环丙基甲氧基)丙基、5,5,5-三氟-2-羟基戊基、5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基、(苯甲硫基)甲基、2-(甲硫基)丁基、2-(甲硫基)乙基、2-(甲硫基)丙基、(苯硫基)甲基、2-(苯硫基)乙基、((4-氟苯基)硫基)甲基、((2-氟苯基)硫基)甲基、(异丙基硫基)甲基、(叔丁基硫基)甲基、(异丁基硫基)甲基、(环戊基硫基)甲基、(苯基亚磺酰基)甲基、(苯基磺酰基)甲基、2-(苯基磺酰基)乙基、(二甲基氨基)甲基、2-((4-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基、(二乙基氨基)甲基、2-(2,4-二氟-N-甲基苯甲酰胺基)乙基、(甲基氨基)氧代基甲基、2-乙酰胺基-3,3,3-三氟丙基、环己基(羟基)甲基、(1-甲氧基环丁基)甲基、(1-甲氧基环丙基)甲基、(1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基、[1,1'-双(环丙)]-1-基甲基、(1-乙基环丁基)甲基、(1-(三氟甲基)环丙基)甲基、(1-异丙基环丙基)甲基、(1-乙基环丙基)甲基、(1-甲基环丙基)甲基、(2,2-二氟环丙基)甲基、环戊基甲基、环

己基甲基、(1-(三氟甲基)环丁基)甲基、环丙基乙基、(4-甲基环己基)甲基、环丙基甲基、环丁基甲基、(3,3-二氟环丁基)甲基、2-环丙基-2-甲基丙基、2-环丙基丙基、(4,4-二氟环己基)甲基、(1-异丁氧基环丙基)甲基、(1-异丙氧基环丙基)甲基、2-环丙基-2-甲氧基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、3-环丙基-2-羟基丙基、2-环丙基-2-羟基乙基、(1-乙氧基环丁基)甲基、2-环丙基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-甲氧基丙基、4-环丙基-2-甲氧基丁基、2-环丙基-2-氟乙基、2-环戊基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-氟丙基、2-环丙基-2-羟基丙基、3-环戊基-2-甲氧基丙基、苯甲基、2-氟苯甲基、2-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、2-(三氟甲基)苯甲基、2-甲基苯甲基、3-溴苯甲基、3-氯苯甲基、3-氟苯甲基、3-环丙基苯甲基、3-环丁基苯甲基、3-(三氟甲基)苯甲基、3-甲氧基苯甲基、3-(二氟甲氧基)苯甲基、3-(三氟甲氧基)苯甲基、3-氰基苯甲基、4-氯苯甲基、4-氟苯甲基、4-(三氟甲基)苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-(二氟甲氧基)苯甲基、4-(甲硫基)苯甲基、4-甲基苯甲基、4-(三氟甲氧基)苯甲基、4-乙氧基苯甲基、2,3-二氟苯甲基、2,3-二氯苯甲基、2-氟-4-甲氧基苯甲基、2-氯-4-氟苯甲基、2,4-二氯苯甲基、2,4-二氟苯甲基、2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基、2,5-二氟苯甲基、2-氯-6-氟苯甲基、2,6-二氟苯甲基、3-氟-4-甲氧基苯甲基、3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基、3,4-二氟苯甲基、3-氯-4-氟苯甲基、3-氯-4-甲氧基苯甲基、3-氯-5-氟苯甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基、3,5-二氟苯甲基、3,5-二氟苯甲基、4-氯-2-氟苯甲基、4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基、4-氯-3-氟苯甲基、4-氟-3-甲氧基苯甲基、2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基、2,3,4-三氟苯甲基、2,4,5-三氟苯甲基、3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基、4-乙氧基-2,3-二氟苯甲基、(3-氯苯基)(羟基)甲基、(4-氯苯基)(甲氧基)甲基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基、苯乙基、3-氯苯乙基、4-氯苯乙基、1-(4-氯苯基)乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丙基、1-羟基-2-苯基乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基乙基、1-甲氧基-2-苯基乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙-2-基、1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基、1-苯基乙基、2-(4-氯苯基)丙-2-基、甲氧基(苯基)甲基、(4-氯苯基)二氟甲基、1-甲氧基-1-苯基乙基、二氟(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基、3-氟-4-甲氧基苯乙基、2-氨基-1-苯乙基、1-(4-氯-3-氟苯基)-2-(羟基)乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(羟基)乙基、(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基、2-氯苯乙基、2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、2-乙酰胺基-2-苯基乙基、2-乙酰胺基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基、2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基、2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基、苯基(哌啶-1-基)甲基、(四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢呋喃-2-基)甲基、哌啶-1-基甲基、(四氢吡喃-4-基)甲基、(四氢呋喃-3-基)甲基、吗啉代甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢吡喃-3-基)甲基、(3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基、(4-甲氧基苯基)(吗啉代)甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、吡咯烷-1-基甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、氮杂环庚烷-1-基甲基、(2-甲基哌啶-1-基)甲基、吡咯烷-1-羰基、(4,4-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基、(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基、噻吩-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、噻啶-2-基甲基、噻啶-5-基甲基、吡啶-4-基甲基、噻唑-2-基甲基、吡嗪-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、(1-甲基吡啶-3-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)甲基、(1-甲基咪唑-2-基)甲基、(1-苯甲基咪唑-2-基)甲基、

(1-(2-氟-4-甲基苯基)-1,2,3-三唑-5-基)甲基、(1-甲基吡唑-4-基)(苯基)甲基、(1-环丙基-3,5-二甲基吡唑-4-基)甲基、(1,3-二甲基吡唑-5-基)甲基、(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(2-氯吡啶-3-基)甲基、(2-羟基吡啶-3-基)甲基、(2-甲基吡啶-3-基)甲基、(3-氯吡啶-2-基)甲基、(3-环丙基吡唑-1-基)甲基、(4-环丙基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(4-异丙基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-3-氟吡啶-2-基)甲基、(4-溴吡啶-2-基)甲基、(4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡唑-1-基)甲基、(4-乙氧基吡啶-2-基)甲基、(5-溴吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-3-基)甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基吡啶-3-基)甲基、(5-甲基吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-2-基)甲基、(5-甲基噻唑-2-基)甲基、(5-环丙基-2-羟基吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(5-氯噻吩-2-基)甲基、(5-环丙基噻吩-2-基)甲基、(5-氰基噻吩-2-基)甲基、(6-氯吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(6-异丙基吡啶-2-基)甲基、(6-环丙基吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(6-苯基吡啶-2-基)甲基、(6-氯吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-乙氧基吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-3-基)甲基、(6-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-3-基)乙基、2-(吡啶-4-基)乙基、2-(4-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(5-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(3-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-(1-(对甲苯基)四唑-5-基)乙基、2-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-(3-环丙基吡唑-1-基)乙基、2-(4-(三氟甲基)吡唑-1-基)乙基、2-(5-氯噻吩-2-基)-2-甲氧基乙基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基、(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(6-氟吡啶-3-基)甲基、(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基、金刚烷-1-基甲基、3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-1-基、4-甲氧基苯氧基、2-(2-氟丙-2-基)环丙基、环己基、2,2-二甲基环丙基、2-(乙氧基羰基)环丙基、2-(2-羟基丙-2-基)环丙基、2-(三氟甲基)环丁基、2-甲基环丙基、1-(4-氯苯基)环丙基、1-(4-氯苯基)环丁基、1-(4-氯苯基)环戊基、2,2,3,3-四甲基环丙基、2-苯基环丙基、2-苯甲基环丙基、苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、2-(4-甲氧基苯氧基)苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基、2-(4-氟苯氧基)苯基、4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)吗啉-2-基、1-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)哌啶-3-基、5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基、(5-氯-2-氟苯甲基)哌啶-3-基、哌啶-3-基、((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-基、1-(5-氰基-2-氟苯甲基)哌啶-3-基、1-甲基-5-氧代-3-苯基吡咯烷-2-基、4-(环丙基甲基)吗啉-2-基、4-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基)吗啉-2-基、4-(2,6-二氟苯甲酰基)吗啉-2-基、4-(3,3,3-三氟丙基)吗啉-2-基、4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基、4-苯基吡咯烷-3-基、1-苯甲基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基、4-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷-3-基、吗啉-2-基、1-苯基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基、3-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(3-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯

基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基、3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基和异色满-1-基。

[0150] 在某些实施方案中, R^2 是氢。

[0151] 在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在某些实施方案中, R^2 任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_{12} 烷基。在某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_{10} 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1 - C_8 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_8 烷基。在某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_8 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至七个 R^f 基团取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基。

[0152] 在某些实施方案中,各 R^f 独立地选自(a)卤素;(b)CN;(c)氧代基;(d) OR^j ;(e) SR^k ;(f) $S(O)R^k$;(g) $S(O)_2R^k$;(h) NR^mR^n ;(i)任选被一个至三个 R^p 基团取代的 C_3 - C_6 环烷基;(j)任选被一个至四个 R^q 基团取代的苯基;(k)含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代:卤素、氧代基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;(l)含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^s 基团取代;(m)任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_7 - C_{10} 双环环烷基:卤素和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;(n)含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基,其中所述双环杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代:卤素和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;(o)含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂芳基,其中所述双环杂芳基被一个至三个选自以下的基团取代:卤素和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;和(p)金刚烷基。

[0153] 在某些实施方案中,各 R^f 独立地选自(a)卤素;(b)CN;(c)氧代基;(d) OR^j ;(e) SR^k ;(f) $S(O)R^k$;(g) $S(O)_2R^k$;(h) NR^mR^n ;(i)任选被一个或两个 R^p 基团取代的 C_3 - C_6 环烷基;(j)任选被一个至三个 R^q 基团取代的苯基;(k)含有一个或两个选自N和O的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个或两个选自氧代基和 C_1 - C_3 烷基的基团取代;(l)含有一个至四个选自N和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个或两个 R^s 基团取代;(m) C_7 双环环烷基;(n)含有两个O杂原子的9至10元双环杂环基;(o)含有

一个或两个N杂原子的9元双环杂芳基,并且其中所述杂芳基被卤素或甲基取代;和(p)金刚烷基。

[0154] 在某些实施方案中,各 R^j 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、环丙基和苯基,其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代。

[0155] 在某些实施方案中,各 R^k 独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_5 环烷基、苯基和苯甲基,其中所述苯基可任选被卤素取代。

[0156] 在某些实施方案中,各 R^m 和 R^n 独立地选自氢、 C_1 - C_2 烷基和苯基,其中所述烷基可被氧代基或被卤素取代的苯基取代,并且其中所述苯基可被卤素取代。

[0157] 在某些实施方案中,各 R^p 独立地选自卤素、 OR^t 、环丙基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0158] 在某些实施方案中,各 R^t 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基。在某些实施方案中,各 R^t 独立地是任选被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0159] 在某些实施方案中,各 R^q 独立地选自卤素、 CN 、 OR^u 、 SR^u 、任选被卤素取代的 C_3 - C_6 环烷基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^q 独立地选自卤素、 CN 、 OR^u 、 SR^u 、 C_3 - C_6 环烷基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^q 独立地选自卤素、 CN 、 OR^u 、 SR^u 、任选被卤素取代的 C_3 - C_4 环烷基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^q 独立地选自卤素、 CN 、 OR^u 、 SR^u 、 C_3 - C_4 环烷基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^q 独立地选自卤素、甲基、 CN 、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基和 C_3 - C_4 环烷基。

[0160] 在某些实施方案中,各 R^u 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基。在某些实施方案中,各 R^u 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^u 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。在某些实施方案中,各 R^u 独立地是任选被卤素取代的 C_1 - C_2 烷基。

[0161] 在某些实施方案中,各 R^s 独立地选自卤素、 CN 、 OR^w 、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯基和苯甲基,其中所述烷基、环烷基、苯基和苯甲基可任选被一个至三个选自卤素和甲基的基团取代。在某些实施方案中,各 R^s 独立地选自卤素、 CN 、 OR^w 、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、苯甲基和任选被一个至三个选自卤素和甲基的基团取代的苯基。在某些实施方案中,各 R^s 独立地选自卤素、 CN 、 OR^w 、 C_1 - C_3 烷基、环丙基、苯甲基和任选被一个或两个选自卤素和甲基的基团取代的苯基。在某些实施方案中,各 R^s 独立地选自卤素、 OH 、 CN 、甲氧基、乙氧基、环丙基、苯甲基、任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基和任选被一个或两个选自卤素和甲基的基团取代的苯基。

[0162] 在某些实施方案中,各 R^w 独立地选自氢和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基。在某些实施方案中,各 R^w 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基。

[0163] 在某些实施方案中, R^2 选自甲基、乙基、2-甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、异戊基、新戊基、异丁基、3,3-二甲基丁基、丁基、丙基、三氟甲基、4-甲基戊基、3-甲基丁-2-基、2-氟丁基、4,4,4-三氟-2-甲基丁基、3,3,3-三氟-2-甲基丙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、2-氟-2-甲基丙基、3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基、1,1-二氟丙基、3-氟-3-甲基丁基、2,2-二氟丙基、2-(三氟甲基)丁基、3-氟-2-(氟甲基)丙基、2-氟基-2-甲基丙基、1-氧代乙基、1-羟基-3-甲基丁基、2-甲氧基-3-甲基丁基、2-乙氧基丁基、苯氧基甲基、(4-氟苯氧基)甲基、3-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,3-

三氟-2-甲氧基丙基、2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基、2-乙氧基乙基、1-(叔丁氧基)乙基、1-羟基丁基、叔丁氧基甲基、3,3,3-三氟-2-羟基-2-(三氟甲基)丙基、异丙氧基甲基、2-甲氧基乙基、异丁氧基甲基、1-羟基-2-甲基丙基、甲氧基甲基、2-羟基-2-甲基丙基、2-羟基乙基、1-羟基-2-甲基丁基、1-甲氧基-2-甲基丙基、2-甲氧基丁基、2-羟基-3-甲基丁基、2-羟基丁基、2-甲氧基丙基、3-羟基-2-甲基丙基、2-甲氧基-2-甲基丙基、3,3,4,4,4-五氟-2-(羟基)丁基、3,3,3-三氟-2-(羟基)丙基、2-(2-氟乙氧基)丙基、2-(环丙基甲氧基)丙基、5,5,5-三氟-2-羟基戊基、5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基、(苯甲硫基)甲基、2-(甲硫基)丁基、2-(甲硫基)乙基、2-(甲硫基)丙基、(苯硫基)甲基、2-(苯硫基)乙基、((4-氟苯基)硫基)甲基、((2-氟苯基)硫基)甲基、(异丙基硫基)甲基、(叔丁基硫基)甲基、(异丁基硫基)甲基、(环戊基硫基)甲基、(苯基亚磺酰基)甲基、(苯基磺酰基)甲基、2-(苯基磺酰基)乙基、(二甲基氨基)甲基、2-((4-氟苯基)氨基)-2-氧代乙基、(二乙基氨基)甲基、2-(2,4-二氟-N-甲基苯甲酰胺基)乙基、(甲基氨基)氧代基甲基、2-乙酰胺基-3,3,3-三氟丙基、环己基(羟基)甲基、(1-甲氧基环丁基)甲基、(1-甲氧基环丙基)甲基、(1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基、[1,1'-双(环丙)]-1-基甲基、(1-乙基环丁基)甲基、(1-(三氟甲基)环丙基)甲基、(1-异丙基环丙基)甲基、(1-乙基环丙基)甲基、(1-甲基环丙基)甲基、(2,2-二氟环丙基)甲基、环戊基甲基、环己基甲基、(1-(三氟甲基)环丁基)甲基、环丙基乙基、(4-甲基环己基)甲基、环丙基甲基、环丁基甲基、(3,3-二氟环丁基)甲基、2-环丙基-2-甲基丙基、2-环丙基丙基、(4,4-二氟环己基)甲基、(1-异丁氧基环丙基)甲基、(1-异丙氧基环丙基)甲基、2-环丙基-2-甲氧基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、3-环丙基-2-羟基丙基、2-环丙基-2-羟基乙基、(1-乙氧基环丁基)甲基、2-环丙基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-甲氧基丙基、4-环丙基-2-甲氧基丁基、2-环丙基-2-氟乙基、2-环戊基-3,3,3-三氟丙基、3-环丙基-2-氟丙基、2-环丙基-2-羟基丙基、3-环戊基-2-甲氧基丙基、苯甲基、2-氟苯甲基、2-氯苯甲基、2-甲氧基苯甲基、2-(三氟甲基)苯甲基、2-甲基苯甲基、3-溴苯甲基、3-氯苯甲基、3-氟苯甲基、3-环丙基苯甲基、3-环丁基苯甲基、3-(三氟甲基)苯甲基、3-甲氧基苯甲基、3-(二氟甲氧基)苯甲基、3-(三氟甲氧基)苯甲基、3-氟基苯甲基、4-氯苯甲基、4-氟苯甲基、4-(三氟甲基)苯甲基、4-甲氧基苯甲基、4-(二氟甲氧基)苯甲基、4-(甲硫基)苯甲基、4-甲基苯甲基、4-(三氟甲氧基)苯甲基、4-乙氧基苯甲基、2,3-二氟苯甲基、2,3-二氯苯甲基、2-氟-4-甲氧基苯甲基、2-氯-4-氟苯甲基、2,4-二氯苯甲基、2,4-二氟苯甲基、2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基、2,5-二氟苯甲基、2-氯-6-氟苯甲基、2,6-二氟苯甲基、3-氟-4-甲氧基苯甲基、3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基、3,4-二氟苯甲基、3-氯-4-氟苯甲基、3-氯-4-甲氧基苯甲基、3-氯-5-氟苯甲基、3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基、3,5-二氟苯甲基、3,5-二氟苯甲基、4-氯-2-氟苯甲基、4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基、4-氯-3-氟苯甲基、4-氟-3-甲氧基苯甲基、2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基、2,3,4-三氟苯甲基、2,4,5-三氟苯甲基、3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基、4-乙氧基-2,3-二氟苯甲基、(3-氯苯基)(羟基)甲基、(4-氯苯基)(甲氧基)甲基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、3-羟基-1-(4-甲氧基苯基)丙基、苯乙基、3-氯苯乙基、4-氯苯乙基、1-(4-氯苯基)乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基-2-甲基丙基、1-羟基-2-苯基乙基、2-(4-氟苯基)-1-羟基乙基、1-甲氧基-2-苯基乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙-2-基、1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基、1-苯基乙基、2-(4-氯苯基)丙-2-基、甲氧基(苯基)甲基、(4-氯苯基)二氟甲基、1-甲氧基-1-苯基乙基、二氟(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基、3-氟-4-甲氧基苯乙基、2-氨基-1-苯乙基、1-(4-氯-3-

氟苯基)-2-(羟基)乙基、1-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(羟基)乙基、(二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基、2-氯苯乙基、2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基、2-乙酰胺基-2-苯基乙基、2-乙酰胺基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基、2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基、2-(4-氯苯基)-2-羟基乙基、3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基、2-羟基-2-(4-甲氧基苯基)乙基、2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基、苯基(哌啶-1-基)甲基、(四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢呋喃-2-基)甲基、哌啶-1-基甲基、(四氢吡喃-4-基)甲基、(四氢呋喃-3-基)甲基、吗啉代甲基、(5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(6,6-二甲基四氢吡喃-2-基)甲基、(四氢吡喃-3-基)甲基、(3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基、(4-甲氧基苯基)(吗啉代)甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、吡咯烷-1-基甲基、(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)甲基、氮杂环庚烷-1-基甲基、(2-甲基哌啶-1-基)甲基、吡咯烷-1-羰基、(4,4-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基、(2-氧代吡咯烷-1-基)甲基、(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基、噻吩-2-基甲基、吡啶-3-基甲基、噻啶-2-基甲基、噻啶-5-基甲基、吡啶-4-基甲基、噻唑-2-基甲基、吡嗪-2-基甲基、吡啶-2-基甲基、(1-甲基吡啶-3-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)甲基、(1-甲基咪唑-2-基)甲基、(1-苯基咪唑-2-基)甲基、(1-(2-氟-4-甲基苯基)-1,2,3-三唑-5-基)甲基、(1-甲基吡啶-4-基)(苯基)甲基、(1-环丙基-3,5-二甲基吡啶-4-基)甲基、(1,3-二甲基吡啶-5-基)甲基、(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(2-氯吡啶-3-基)甲基、(2-羟基吡啶-3-基)甲基、(2-甲基吡啶-3-基)甲基、(3-氯吡啶-2-基)甲基、(3-环丙基吡啶-1-基)甲基、(4-环丙基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(4-异丙基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)甲基、(4-环丙基-3-氟吡啶-2-基)甲基、(4-溴吡啶-2-基)甲基、(4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(4-(三氟甲基)吡啶-1-基)甲基、(4-乙氧基吡啶-2-基)甲基、(5-溴吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-3-基)甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基吡啶-3-基)甲基、(5-甲基吡啶-3-基)甲基、(5-氯吡啶-2-基)甲基、(5-甲基噻唑-2-基)甲基、(5-环丙基-2-羟基吡啶-3-基)甲基、(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(5-氯噻吩-2-基)甲基、(5-环丙基噻吩-2-基)甲基、(5-氰基噻吩-2-基)甲基、(6-氯吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-2-基)甲基、(6-异丙基吡啶-2-基)甲基、(6-环丙基吡啶-2-基)甲基、(6-甲基吡啶-2-基)甲基、(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基、(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基、(6-苯基吡啶-2-基)甲基、(6-氯吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-2-基)甲基、(6-氰基吡啶-2-基)甲基、(6-乙氧基吡啶-3-基)甲基、(6-羟基吡啶-3-基)甲基、(6-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基、2-(吡啶-2-基)乙基、2-(吡啶-3-基)乙基、2-(吡啶-4-基)乙基、2-(4-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(5-(对甲苯基)-1,2,3-三唑-1-基)乙基、2-(3-甲基-1-苯基-1,2,4-三唑-5-基)乙基、2-(1-(对甲苯基)四唑-5-基)乙基、2-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基、2-(3-环丙基吡啶-1-基)乙基、2-(4-(三氟甲基)吡啶-1-基)乙基、2-(5-氯噻吩-2-基)-2-甲氧基乙基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基、(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基、(5-氟吡啶-3-基)甲基、(6-氟吡啶-3-基)甲基、(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甲基和金刚烷-1-基甲基。

[0164] 在某些实施方案中， R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_2 - C_{12} 烯基。在某些实施方案中， R^2 是任选被一个至三个 R^f 基团取代的 C_2 - C_{12} 烯基。在某些实施方案中， R^2 是任选被一

个至八个 R^f 基团取代的 C_2 - C_{10} 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个 R^f 基团取代的 C_2 - C_{10} 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_2 - C_8 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个 R^f 基团取代的 C_2 - C_8 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至八个 R^f 基团取代的 C_2 - C_6 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个 R^f 基团取代的 C_2 - C_6 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_2 - C_6 烯基:卤素;CN; SR^h ;S(O) R^h ;S(O) $_2R^h$;NR $^iR^j$;任选被一个至三个 R^k 基团取代的 C_3 - C_6 环烷基;任选被一个至四个 R^m 基团取代的苯基;含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基,其中所述杂环基可任选被一个至三个选自以下的基团取代:卤素、氧代基和任选被卤素取代的 C_1 - C_3 烷基;和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基,其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^n 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_2 - C_6 烯基:卤素;CN; SR^h ;S(O) R^h ;S(O) $_2R^h$;NR $^iR^j$;C $_3$ - C_6 环烷基;苯基;含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基;和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_2 - C_6 烯基:卤素;CN;NR $^iR^j$;C $_3$ - C_6 环烷基;苯基;含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的4至7元饱和或部分不饱和杂环基;和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基。在某些实施方案中, R^2 是任选被苯基取代的 C_2 - C_6 烯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被苯基取代的 C_4 - C_5 烯基。在某些实施方案中, R^2 选自3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基和丁-1-烯-1-基。在某些实施方案中, R^2 选自(Z)-3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基和(E)-丁-1-烯-1-基。

[0165] 在某些实施方案中, R^2 是OR g 。在某些实施方案中, R^g 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基和苯基,其中所述烷基、环烷基和苯基可任选被卤素取代。在某些实施方案中, R^g 独立地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、环丙基和苯基,其中所述烷基和苯基可任选被卤素取代。在某些实施方案中, R^g 是任选被甲氧基取代的苯基。在某些实施方案中, R^g 是被甲氧基取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是4-甲氧基苯氧基。

[0166] 在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_7 环烷基:卤素;OH;任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基),其中所述烷基可任选被卤素或OH取代;和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至四个选自以下的基团取代的 C_3 - C_7 环烷基:卤素;OH;任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基),其中所述烷基可任选被卤素或OH取代;和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_7 环烷基:任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基),其中所述烷基可任选被卤素或OH取代;和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_7 环烷基:任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基);和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基:卤素;OH;任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基),其中所述烷基可任选被卤素或OH取代;和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基:任选被卤素、OH或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基;C(=O)O(C_1 - C_3 烷基),其中所述烷基可任选被卤素或OH取代;和任选被卤素取代

的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至六个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基: 任选被卤素、OH 或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1 - C_3 烷基); 和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至四个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基: 任选被卤素、OH 或任选被卤素取代的苯基取代的 C_1 - C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1 - C_3 烷基); 和任选被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至四个选自以下的基团取代的 C_3 - C_6 环烷基: 任选被卤素、OH 或苯基取代的 C_1 - C_3 烷基; $C(=O)O$ (C_1 - C_3 烷基); 和被卤素取代的苯基。在某些实施方案中, R^2 选自 2-(2-氟丙-2-基) 环丙基、环己基、2,2-二甲基环丙基、2-(乙氧基羰基) 环丙基、2-(2-羟基丙-2-基) 环丙基、2-(三氟甲基) 环丁基、2-甲基环丙基、1-(4-氯苯基) 环丙基、1-(4-氯苯基) 环丁基、1-(4-氯苯基) 环戊基、2,2,3,3-四甲基环丙基、2-苯基环丙基和 2-苯甲基环丙基。

[0167] 在某些实施方案中, R^2 是任选被一个至四个选自以下的基团取代的苯基: 卤素、任选被卤素、OH 或甲氧基取代的 C_1 - C_3 烷基和任选被卤素、OH 或甲氧基取代的苯氧基。在某些实施方案中, R^2 是任选被以下取代的苯基: 卤素或被卤素或甲氧基取代的苯氧基。在某些实施方案中, R^2 选自苯基、2-氯苯基、2-氟苯基、2-(4-甲氧基苯氧基) 苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、4-氯苯基、2-氯-4-氟苯基和 2-(4-氟苯氧基) 苯基。

[0168] 在某些实施方案中, R^2 是含有一个至三个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 至 7 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自 N 和 O 的杂原子的 4 至 7 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自 N 和 O 的杂原子的 4 至 7 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自 N 和 O 的杂原子的 5 至 6 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自 N 和 O 的杂原子的 5 至 6 元饱和或部分不饱和杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代。

[0169] 在某些实施方案中, 各 R^h 选自卤素; OH; 任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_3 烷基: 卤素、OH、CN、甲氧基、氧代基、环丙基和任选被一个至三个选自卤素、CN、甲基和甲氧基的基团取代的苯基; 任选被卤素或 OH 取代的 C_1 - C_3 烷氧基; 氧代基; 任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基; 苯氧基, 其中所述苯氧基任选被一个至三个选自以下的基团取代: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基; 和含有一个至四个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 至 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个选自以下的基团取代: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基。在某些实施方案中, 各 R^h 选自任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_3 烷基: 卤素、氧代基、环丙基和任选被两个选自卤素、CN 和甲氧基的基团取代的苯基; 氧代基; 任选被卤素取代的苯基; 任选被卤素取代的苯氧基; 和含有一个 N 杂原子的 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被两个选自卤素和甲氧基的基团取代。在某些实施方案中, 各 R^h 选自任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_3 烷基: 卤素、氧代基、环丙基和任选被两个选自卤素、CN 和甲氧基的基团取代的苯基; 氧代基; 任选被卤素取代的苯基; 任选被卤素取代的苯氧基; 和含有一个 N 杂原子的 6 元杂芳基, 其中所述杂芳基被两个选自卤素和甲氧基的基团取代。

[0170] 在某些实施方案中, R^2 选自 4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基) 吗啉-2-基、1-(2-氟-6-甲

氧基苯甲基) 哌啶-3-基、5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基、(5-氯-2-氟苯甲基) 哌啶-3-基、哌啶-3-基、((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基) 甲基) 哌啶-3-基、1-(5-氟基-2-氟苯甲基) 哌啶-3-基、1-甲基-5-氧代-3-苯基吡咯烷-2-基、4-(环丙基甲基) 吗啉-2-基、4-(2-氟-6-甲氧基苯甲酰基) 吗啉-2-基、4-(2,6-二氟苯甲酰基) 吗啉-2-基、4-(3,3,3-三氟丙基) 吗啉-2-基、4-(3-氟苯基) 吡咯烷-3-基、4-苯基吡咯烷-3-基、1-苯甲基-4-(3-氟苯基) 吡咯烷-3-基、4-(4-氯-3-氟苯基) 吡咯烷-3-基和吗啉-2-基。

[0171] 在某些实施方案中, R^2 是含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个 R^i 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个 R^i 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个或两个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^i 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有两个选自N和O的杂原子的5元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至三个 R^i 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有两个选自N和O的杂原子的5元杂芳基, 其中所述杂芳基被一个至三个 R^i 基团取代。

[0172] 在某些实施方案中, 各 R^i 选自卤素; OH; 任选被一个至三个选自以下的基团取代的 C_1 - C_4 烷基: 卤素、OH、CN、甲氧基、氧代基、环丙基和任选被一个至三个选自卤素、CN、甲基和甲氧基的基团取代的苯基; 任选被卤素或OH取代的 C_1 - C_3 烷氧基; 任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯基: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基; 任选被一个至三个选自以下的基团取代的苯甲基: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基; 和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基, 其中所述杂芳基可任选被一个至四个选自以下的基团取代: 卤素、OH、CN、甲基和甲氧基。在某些实施方案中, 各 R^i 选自卤素; C_1 - C_4 烷基; 苯基; 苯甲基; 和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基; 其中所述烷基、苯基、苯甲基和杂芳基可任选被卤素取代。在某些实施方案中, 各 R^i 选自卤素; C_1 - C_4 烷基; 苯基; 苯甲基; 和含有一个至四个选自N、O和S的杂原子的5至6元杂芳基; 其中所述烷基、苯基和苯甲基可任选被卤素取代。在某些实施方案中, 各 R^i 选自卤素; C_1 - C_4 烷基; 苯基; 苯甲基; 和含有一个N杂原子的5至6元杂芳基; 其中所述烷基、苯基、苯甲基和杂芳基可任选被卤素取代。在某些实施方案中, 各 R^i 选自 C_1 - C_4 烷基、苯基、苯甲基和含有一个N杂原子的6元杂芳基, 其中所述烷基、苯基和苯甲基可任选被卤素取代。

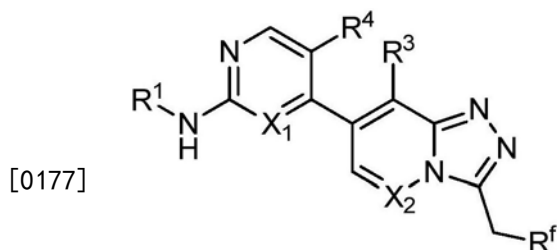
[0173] 在某些实施方案中, R^2 选自1-苯基-1H-吡唑-5-基、1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基、3-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基、1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(3-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基、1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基、3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-

基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基、4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基、4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基和1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基。

[0174] 在某些实施方案中, R^2 是含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个至三个选自N、O和S的杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个选自卤素、甲基和甲氧基的基团取代。

[0175] 在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至四个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的9至10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个选自卤素、甲基和甲氧基的基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个 R^h 基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的10元双环杂环基, 其中所述杂环基可任选被一个至三个选自卤素、甲基和甲氧基的基团取代。在某些实施方案中, R^2 是含有一个O杂原子的10元双环杂环基。在某些实施方案中, R^2 是异色满-1-基。

[0176] 在某些实施方案中, R^2 是 $-CH_2R^f$ (所述化合物具有式X结构)。



X

[0178] 在某些实施方案中, R^3 选自氢和卤素。在某些实施方案中, R^3 是氢。在某些实施方案中, R^3 是卤素。在某些实施方案中, R^3 选自氢、氟和氯。在某些实施方案中, R^3 选自氢和氟。在某些实施方案中, R^3 是氟。

[0179] 在某些实施方案中, R^4 选自氢和卤素。在某些实施方案中, R^4 是氢。在某些实施方案中, R^4 是卤素。在某些实施方案中, R^4 选自氢、氟和氯。在某些实施方案中, R^4 选自氢和氟。在某些实施方案中, R^4 是氟。

[0180] 在某些实施方案中, R^3 和 R^4 选自氢和卤素。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 选自氢、氟和氯。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 选自氢和氟。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 是氢; 并且 R^4 选自氢和卤素。在某些实施方案中, R^3 是氢; 并且 R^4 选自氢、氟和氯。在

某些实施方案中, R^3 是氢; 并且 R^4 选自氢和氟。在某些实施方案中, R^3 选自氢和卤素; 并且 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 选自氢、氟和氯; 并且 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 选自氢和氟; 并且 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 是氢, 并且 R^4 选自氢和卤素, 或 R^3 选自氢和卤素, 并且 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 是氢, 并且 R^4 选自氢、氟和氯, 或 R^3 选自氢、氟和氯, 并且 R^4 是氢。在某些实施方案中, R^3 是氢, 并且 R^4 选自氢和氟, 或 R^3 选自氢和氟, 并且 R^4 是氢。

[0181] 在某些实施方案中, 提供实施例1至570的化合物。

[0182] 在某些实施方案中, 提供一种式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物。

[0183] 应了解本文所述的某些化合物可含有不对称或手性中心, 并且因此以不同立体异构形式存在。意图本文所述的化合物的所有立体异构形式, 包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及其混合物(诸如外消旋混合物)都形成本发明化合物的一部分。

[0184] 在本文所示的结构中, 当未指定任何特定手性原子的立体化学时, 那么所有立体异构体都作为本文所述的化合物加以涵盖和包括。当立体化学由代表特定构型的实心楔形或虚线指定时, 那么那个立体异构体是如此被指定和确定。

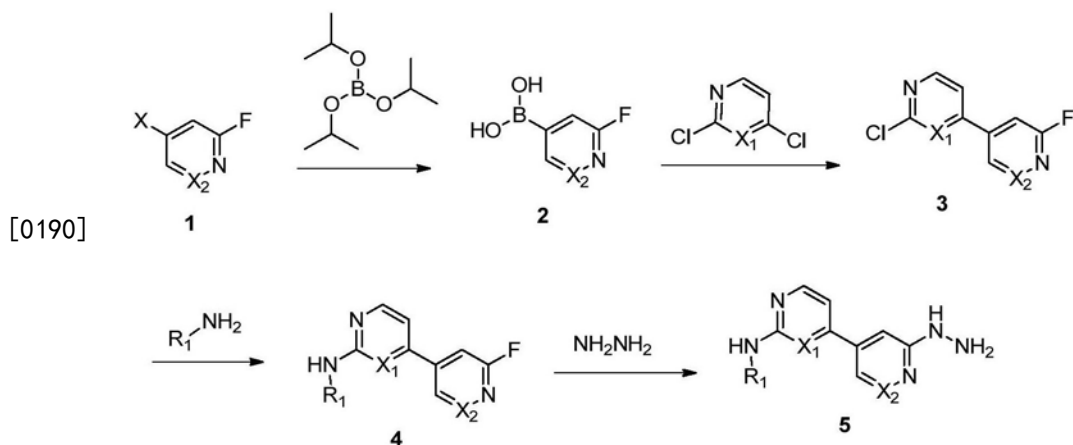
[0185] 也应了解某些式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物可用作其它式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物的中间体。

[0186] 应进一步了解本文所述的化合物可以未溶合形式以及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)的溶合形式存在, 并且意图化合物包括溶合形式与未溶合形式两者。

[0187] 化合物的合成

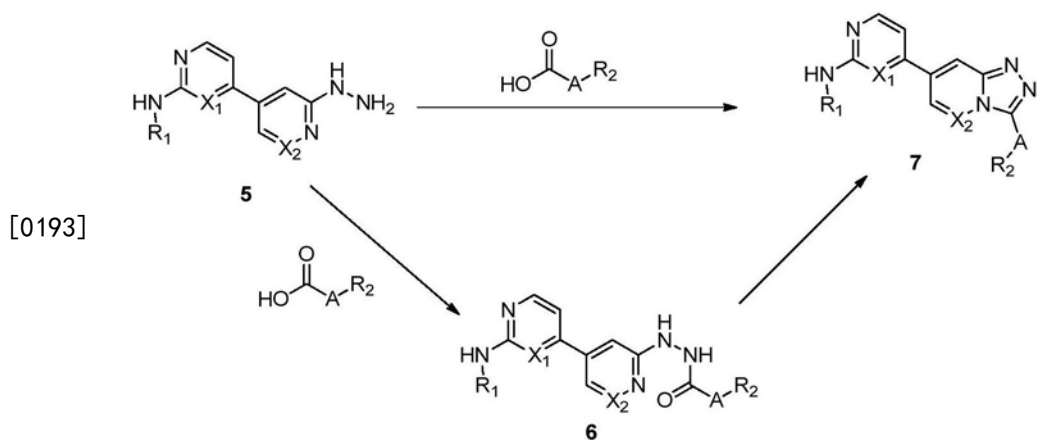
[0188] 本文所述的化合物可通过包括与化学领域中熟知的方法类似的方法的合成途径, 特别是鉴于本文含有的描述来合成。起始物质通常可从商业来源, 诸如Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)、Alfa Aesar (Ward Hill, MA) 或TCI (Portland, OR) 获得, 或易于使用为本领域技术人员所熟知的方法制备(例如通过一般性描述于以下中的方法制备: Louis F. Fieser和Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-23卷, New York: Wiley 1967-2006版(也可通过Wiley **InterScience**® 网站获得); 或 *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. 编Springer-Verlag, Berlin, 包括补编(也可通过Beilstein在线数据库获得))。

[0189] 出于说明目的, 流程1-4显示用于制备本文所述的化合物以及关键中间体的一般性方法。对于个别反应步骤的更详细描述, 参见以下实施例章节。本领域技术人员应了解其它合成途径可用于合成化合物。尽管特定起始物质和试剂描绘于流程中, 并且在以下中讨论, 但其它起始物质和试剂可易于替代以提供多种衍生物和/或反应条件。此外, 通过下述方法制备的许多化合物可鉴于本公开, 使用为本领域技术人员所熟知的常规化学加以进一步改性。



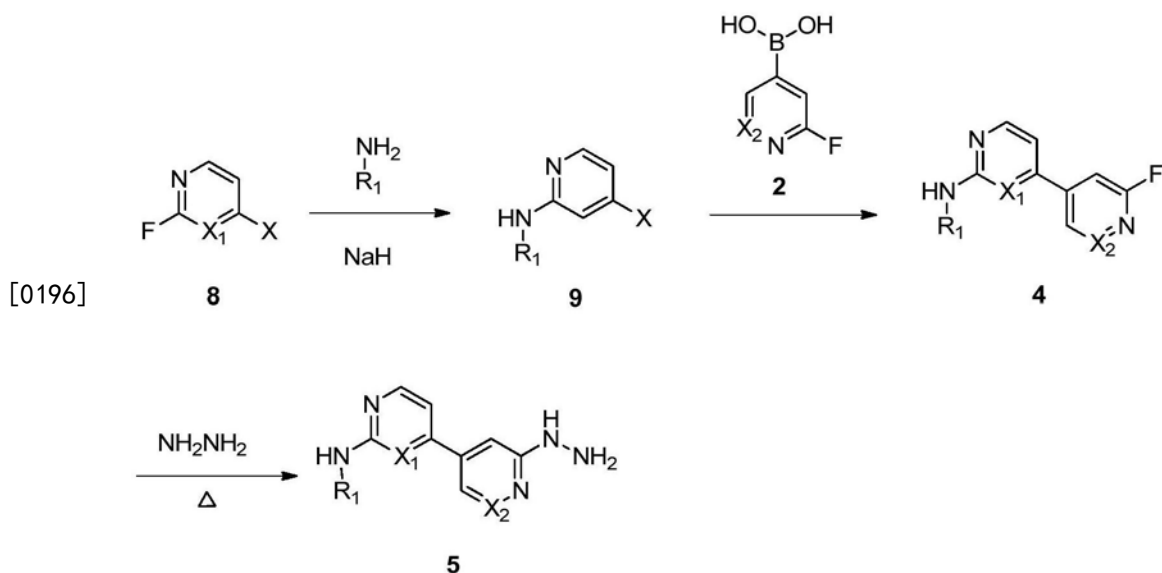
[0191] 流程1

[0192] 流程1显示一种用于合成化合物5的一般性流程,其中 X_1 、 X_2 和 R^1 如本文所定义。合成可从化合物1(其中X是Cl或Br 4-卤代基取代的2-氟吡啶类似物)或从可商购获得的(2-氟吡啶-4-基)硼酸开始。(2-氟吡啶-4-基)硼酸可根据文献中所述的方法制备(WO 03/000689;Bouillon,Alexandre等“Synthesis of novel halopyridinylboronic acids and esters.Part 3:2,or 3-Halopyridin-4-yl-boronic acids and esters.”*Tetrahedron*.58(22)(2002):第4369-4373页)。可使化合物2与2,6-二氯嘧啶类似物经受Pd介导偶联反应,诸如铃木(Suzuki)反应,以提供化合物3。化合物3与适当胺在布赫瓦尔德(Buchwald)反应条件下的反应可提供中间体4。化合物4与肼或单水合肼的 S_NAr 反应将提供高级中间体5。



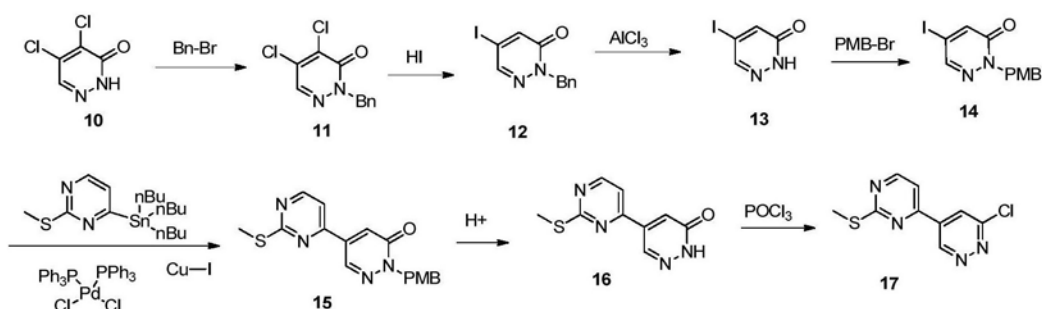
[0194] 流程2

[0195] 流程2显示一种用于合成化合物7的一般性流程,其中 X_1 、 X_2 、 R^1 和 R^2 如本文所定义。可如流程2中所示使肼中间体5与合适的酸(烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基等)在三氯乙腈、 Ph_3P 和诸如 Et_3N 或许尼希氏碱(Hunig's base)的有机碱存在下反应以提供三唑并吡啶类似物7。或者,可由两步程序制备化合物7。第一步在于进行化合物5与合适的酸在偶联剂(诸如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(“EDC”)、1,1'-羰基二咪唑(“CDI”)等)和碱(诸如 Et_3N 、许尼希氏碱、N-甲基吗啉)存在下的标准偶联反应以提供酰胺中间体6。可接着在诸如乙酸的酸存在下在加热下使中间体6环化以提供三唑并吡啶类似物7。加热可例如是微波辅助的或在回流条件下。



[0197] 流程3

[0198] 流程3显示一种用于合成化合物5的一般性流程,其中 X_1 、 X_2 和 R^1 如本文所定义。在这个方法中,可使其中X是Br或Cl的4-卤代-2-氟吡啶类似物8与适当胺在碱(NaH、 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 等)存在下经受 S_NAr 反应以制备化合物9。可接着使化合物9与2-氟吡啶基硼酸酯或硼酸2经受Pd介导偶联反应(诸如铃木)以提供化合物4。可如流程1中所述用肼处理化合物4以提供化合物5。化合物5与酸的随后偶联反应以及酰胺中间体6的环化可如流程2中对于合成化合物7所述来实现。



[0199]

[0200] 流程4

[0201] 流程4概述用于制备[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪类似物22的一般性合成方法,其中 R^1 和 R^2 如本文所定义。化合物13可从供应商处购买,或它可根据文献中所述的方法制备(步骤1:US2006/0287323;步骤2:Coelho,Alberto等“Pyridazine derivatives.Part 39: Reactivity of 5-iodopyridazine-3(2H)-ones in palladium-catalysed reactions.” Tetrahedron.60 (52) (2004):第12177-12190页)。可使化合物13或N保护的类似物14(其可

通过化合物13与对甲氧基苯甲基醚-Br在诸如 K_2CO_3 、 CS_2CO_3 等的碱存在下反应制备)与嘧啶锡酸酯衍生物经受Pd介导偶联反应以制备化合物15。可用强酸,诸如 H_2SO_4 、三氟乙酸(“TFA”)或TFA:浓 H_2SO_4 的组合处理化合物15以实现了对甲氧基苯甲基醚(“PMB”)基团的脱保护以及获得哒嗪酮16。用 $POCl_3$ 处理哒嗪酮16,随后使所得2-氯哒嗪17进行 S_NAr 反应将提供相应胂中间体18。可使这个胂中间体18与适当酸氯化物在诸如 Et_3N 、许尼希氏碱等的碱存在下经受偶联反应以制备酰胺类似物19。或者,可使胂中间体18与适当酸在诸如EDC的偶联试剂存在下经受偶联反应以制备化合物19。可通过在合适的溶剂中与或不与诸如乙酸的酸一起加热化合物19来实现它的闭环。用诸如间氯过氧苯甲酸(“m-CPBA”)的氧化剂氧化化合物20中的SMe基团,随后使所得砷21进行 S_NAr 反应可产生充分阐述的[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪类似物22。

[0202] 在制备式I化合物时,保护中间体的远端官能基(例如伯胺或仲胺等)可为必要的。对此类保护的需要将视远端官能基的性质和制备方法的条件而变化。合适的氨基保护基(NH-Pg)包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁基氧基羰基(“Boc”)、苯甲基氧基羰基(“CBz”)和9-芴基亚甲基氧基羰基(“Fmoc”)。对此类保护的需要易于由本领域技术人员确定。对于保护基和它们的使用的一般性描述,参见T.W.Greene等Greene's Protective Groups in Organic Synthesis.New York:Wiley Interscience,2006。

[0203] 分离方法

[0204] 可有利的是使反应产物彼此分离和/或与起始物质分离。通过本领域中常见的技术将各步骤或一系列步骤的所需产物分离和/或纯化(下文称为分离)至所需均质性程度。通常,所述分离涉及多相萃取、从溶剂或溶剂混合物结晶、蒸馏、升华或色谱法。色谱法可涉及许多方法,包括例如:反相和正相;尺寸排阻;离子交换;高压、中压和低压液相色谱方法和装置;小规模分析;模拟移动床(“SMB”)和制备型薄层或厚层色谱法以及小规模薄层和快速色谱法技术。本领域技术人员将应用最可能实现所需分离的技术。

[0205] 非对映异构混合物可基于它们的物理化学差异,通过为本领域技术人员所熟知的方法,诸如通过色谱法和/或分段结晶来分离成它们的个别非对映异构体。对映异构体可通过以下方式分离:通过与适当光学活性化合物(例如手性助剂,诸如手性醇或莫舍氏酸氯化物(Mosher's acid chloride))反应使对映异构混合物转化成非对映异构混合物,分离非对映异构体,以及使个别非对映异构体转化(例如水解)成相应纯对映异构体。对映异构体也可通过使用手性高效液相色谱法(“HPLC”)柱加以分离。

[0206] 实质上不含它的立体异构体的单一立体异构体(例如对映异构体)可通过使用某一方法(诸如使用光学活性拆分剂形成非对映异构体)拆分外消旋混合物来获得(Eliel,E.和Wilén,S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York:John Wiley&Sons,Inc.,1994;Lochmüller,C.H.等“Chromatographic resolution of enantiomers:Selective review.”J.Chromatogr.113(3)(1975):第283-302页)。本文所述的手性化合物的外消旋混合物可通过任何合适的方法分离和离析,所述方法包括:(1)用手性化合物形成离子性非对映异构盐并通过分段结晶或其它方法分离,(2)用手性衍生化试剂形成非对映异构化合物,分离非对映异构体,并转化成纯立体异构体,和(3)直接在手性条件下分离大致上纯净或增浓的立体异构体。参见:Wainer,Irving W.编Drug Stereochemistry:Analytical Methods and Pharmacology.New York:Marcel Dekker,Inc.,1993。

[0207] 在方法(1)下,非对映异构盐可通过使对映异构纯手性碱(诸如二甲马钱子碱(brucine)、奎宁(quinine)、麻黄碱(ephedrine)、番木鳖碱(strychnine)、 α -甲基- β -苯基乙胺(安非他明(amphetamine))等)与携带酸性官能基的不对称化合物(诸如羧酸和磺酸)反应来形成。非对映异构盐可被诱导以通过分段结晶或离子色谱法分离。对于分离氨基化合物的光学异构体,添加手性羧酸或磺酸(诸如樟脑磺酸、酒石酸、杏仁酸或乳酸)可导致形成非对映异构盐。

[0208] 或者,通过方法(2),使待拆分的基质与手性化合物的一种对映异构体反应以形成非对映异构对(Eliel,E.和Wilen,S.Stereochemistry of Organic Compounds.New York: John Wiley&Sons,Inc.,1994,第322页)。可通过使不对称化合物与对映异构纯手性衍生化试剂(诸如薄荷基衍生物)反应来形成非对映异构化合物,随后分离非对映异构体并水解以产生纯净或增浓的对映异构体。一种测定光学纯度的方法涉及制备外消旋混合物的手性酯,诸如在碱存在下制备的薄荷酯(例如(-)氯甲酸薄荷酯)、或莫舍酯乙酸 α -甲氧基- α -(三氟甲基)苯酯(Jacob III,Peyton.“Resolution of (\pm)-5-Bromonornicotine.Synthesis of (R)-and (S)-Nornicotine of High Enantiomeric Purity.”J.Org.Chem.第47卷,第21期(1982):第4165-4167页),以及分析 ^1H NMR光谱中两种阻转异构对映异构体或非对映异构体的存在。阻转异构化合物的稳定非对映异构体可通过遵循分离阻转异构萘基-异喹啉的方法(W096/15111)进行正相和反相色谱法来分离和离析。

[0209] 通过方法(3),两种对映异构体的外消旋混合物可通过使用手性固定相进行色谱法来分离(Lough,W.J.编Chiral Liquid Chromatography.New York:Chapman and Hall,1989;Okamoto,Yoshio等“Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by high-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase.”J.of Chromatogr.第513卷(1990):第375-378页)。增浓或纯化的对映异构体可通过用于区分具有不对称碳原子的其它手性分子的方法(诸如光学旋转和圆二色性)加以区分。

[0210] 生物评估

[0211] 通过许多直接和间接检测方法,有可能测定式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物的ERK活性。测定本文所述的某些示例性化合物的ERK抑制测定(生物实施例1)。ERK结合活性的范围是小于10nM(纳摩尔)至小于约1 μM (微摩尔)。基于细胞的功能测定(生物实施例2)用于通过测定P90RSK的磷酸化来确定ERK抑制剂对下游信号传导的作用。

[0212] 施用和药物制剂

[0213] 本文所述的化合物可通过适于待治疗的病状的任何适宜途径施用。合适的途径包括口服、胃肠外(包括皮下、肌肉内、静脉内、动脉内、皮内、鞘内和硬膜外)、经皮、经直肠、经鼻、经表面(包括经颊和舌下)、经阴道、腹膜内、肺内和鼻内。

[0214] 化合物可以任何适宜施用形式施用,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液、分散液、混悬液、糖浆、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴片等。所述组合物可含有药物制剂中常规的组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、增积剂和其它活性剂。如果需要胃肠外施用,那么组合物将为无菌的,并且呈适于注射或输注的溶液或混悬液形式。

[0215] 一典型制剂通过混合本文所述的化合物和载体或赋形剂加以制备。合适的载体和赋形剂为本领域技术人员所熟知,并且详述于例如Ansel,Howard C.等,Ansel's

Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. 等 Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 以及 Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 中。制剂也可包括一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、混悬剂、防腐剂、抗氧化剂、乳浊剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其它已知添加剂以提供药物(即本文所述的化合物或其药物组合物)的精美外观或有助于制造药物产品(即药剂)。

[0216] 一个实施方案包括一种药物组合物,其包含式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐。另一实施方案提供一种药物组合物,其包含式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0217] 用本发明化合物治疗的方法

[0218] 也提供通过施用一种或多种本文所述的化合物或其立体异构体或药学上可接受的盐来治疗或预防疾病或病状的方法。在一个实施方案中,提供一种治疗哺乳动物的过度增生性疾病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0219] 另一实施方案提供一种治疗或预防需要所述治疗的哺乳动物的癌症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0220] 另一实施方案提供一种治疗或预防需要所述治疗的哺乳动物的疼痛的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0221] 另一实施方案提供一种治疗或预防需要所述治疗的哺乳动物的炎症性病症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0222] 另一实施方案提供一种抑制细胞中ERK蛋白激酶活性的方法,其包括用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐处理所述细胞。

[0223] 另一实施方案提供一种抑制细胞中ERK蛋白激酶活性的方法,其包括用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐以有效减弱或消除ERK激酶活性的量处理所述细胞。

[0224] 另一实施方案提供一种抑制有需要的患者中ERK蛋白激酶活性的方法,其包括向所述患者施用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐的步骤。

[0225] 另一实施方案提供一种治疗或改善有需要的患者有需要的患者的过度增生性病症的严重性的方法,其包括向所述患者施用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0226] 另一实施方案提供一种治疗或改善有需要的患者的过度增生性病症的严重性的

方法,其包括向所述患者共同施用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐与至少一种用于治疗或改善所述过度增生性病症的其它化学治疗剂。

[0227] 另一实施方案提供一种治疗或改善有需要的患者的疼痛的严重性的方法,其包括向所述患者施用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0228] 另一实施方案提供一种治疗或改善有需要的患者的炎症性病症的严重性的方法,其包括向所述患者施用根据式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0229] 在另一实施方案中,一种治疗或预防由ERK调节的疾病或病症的方法,其包括向需要所述治疗的哺乳动物施用有效量的式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。所述疾病和病症的实例包括但不限于过度增生性疾病(诸如癌症)和疼痛或炎症性疾病。

[0230] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制造用于治疗过度增生性疾病的药剂的用途。另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制造用于治疗癌症的药剂的用途。

[0231] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制造用于治疗疼痛的药剂的用途。

[0232] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐制造用于治疗炎症性疾病的药剂的用途。

[0233] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于治疗过度增生性疾病的用途。另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于治疗癌症的用途。

[0234] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于治疗疼痛的用途。

[0235] 另一实施方案提供式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX或X化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐用于治疗炎症性疾病的用途。

[0236] 在某些实施方案中,过度增生性疾病是癌症。在某些实施方案中,癌症可选自乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮样癌、大细胞癌、NSCLC、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、骨髓性病症、淋巴性病症、毛细细胞癌、颊腔和咽(口腔)癌、唇癌、舌癌、口癌、咽癌、小肠癌、结肠直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑和中枢神经系统癌、霍奇金氏(Hodgkin's)癌和白血病。在某些实施方案中,癌病症是黑素瘤。在某些实施方案中,癌症是胰腺癌。在某些实施方案中,癌症是甲状腺癌。在某些实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在某些实施方案中,癌症是肺癌。在某些实施方案中,癌症是乳腺癌。在某些实施方案中,癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,癌症是急性骨髓源性白血病。在某些实施方案中,癌

症是慢性髓单核细胞性白血病。在某些实施方案中,癌症是慢性骨髓源性白血病。在某些实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,癌症是骨髓性白血病。

[0237] 在某些实施方案中,炎症性病症可选自关节炎、下背疼痛、炎症性肠病和风湿病。

[0238] 组合疗法

[0239] 本文所述的化合物及其立体异构体、互变异构体和药学上可接受的盐可单独或与其它治疗剂组合用于治疗。本文所述的化合物可与一种或多种其它药物(例如通过作用于不同靶标蛋白质而起作用的抗过度增生(或抗癌)剂)组合使用。药物组合制剂或给药方案的第二化合物优选具有与本文所述的化合物互补的活性,以致它们不彼此不利影响。所述分子适合以针对预定目的有效的量存在于组合中。化合物可以单一药物组合形式一起施用或分开施用,并且当分开施用时,这可同时或以任何顺序依序发生。所述依序施用可在时间上接近或在时间上远离。

实施例

[0240] 出于说明目的,包括以下实施例。然而,应了解这些实施例不限制本发明,并且仅意图表明一种实施本发明的方法。本领域技术人员将认识到描述的化学反应可易于改适以制备许多本文所述的其它化合物,并且用于制备化合物的替代性方法被视为在本发明的范围内。举例来说,可通过为本领域技术人员显而易知的修改来成功进行非例示化合物的合成,例如通过适当保护干扰基团,通过利用本领域中已知的不同于所述试剂的其它合适的试剂,和/或通过对反应条件进行常规修改。或者,本文公开或本领域中已知的其它反应将被视为可适用于制备本文所述的其它化合物。

[0241] 在下述实施例中,除非另外指示,否则所有温度都以摄氏度阐述。除非另外指示,否则试剂购自诸如Sigma-Aldrich、Alfa Aesar或TCI的商业供应商,并且不经进一步纯化即使用。

[0242] 以下阐述的反应通常在正氮气或氩气压力下或用干燥管(除非另外陈述)在无水溶剂中进行,并且反应烧瓶通常配备有橡胶隔垫以通过注射器引入基质和试剂。玻璃器皿被烘箱干燥和/或加热干燥。

[0243] 在具有硅胶柱的Biotage系统(制造商:Dyax公司)上或在二氧化硅SepPak柱筒(Waters)上进行柱色谱法(除非另外陈述)。在于400MHz下操作的Varian仪器上记录¹H NMR光谱。使用四甲基硅烷(0.00ppm)或残余溶剂(CDCl₃:7.26ppm;CD₃OD:3.31ppm;D₂O:4.79ppm;(CD₃)₂SO:2.50ppm;(CD₃)₂CO:2.05ppm;C₆D₆:7.16ppm;CD₃CN:1.94ppm)作为参照标准,以CDCl₃、CD₃OD、D₂O、(CD₃)₂SO、(CD₃)₂CO、C₆D₆、CD₃CN溶液形式获得¹H-NMR光谱(以ppm报道)。当报导峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰),d(双重峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰),br(宽峰),dd(双双重峰),dt(双三重峰)。耦合常数在给出时以赫兹(Hz)加以报道。

[0244] 生物实施例1

[0245] ERK-2酶促测定

[0246] 使用以n末端6-His融合蛋白形式在大肠杆菌(E.coli)中重组表达,并且对应于aa 8-360的人ERK-2(有丝分裂原活化的激酶1),在酶促测定中测试化合物。所用底物是荧光Omnia肽S/T17(Carlsbad,CA的Invitrogen;目录号KNZ1171C)。测试化合物于二甲亚砜(“DMSO”)中以3倍连续稀释度在100x最终浓度下加以稀释。除化合物之外,测定含有50mM

HEPES[pH 7.3]、10mM MgCl₂、1mM DTT、0.005%曲通-X100 (Triton-X100)、5nM ERK-2酶、6.25μM S/T17肽底物和25μM ATP(对应于观察到的K_m)，总反应体积25μL。测定于白色384孔聚丙烯板(Naperville, IL的Nunc, Inc; 目录号267462)中在环境温度下操作, 在Envision板读取器(Waltham, MA的PerkinElmer, Inc.) (激发340nm/发射495nm) 上每50秒持续约30分钟收集数据。从各孔收集的数据拟合成一条直线, 并且所得速率用于计算对照的百分比。将对照的百分比相对于化合物浓度绘图, 并且使用四参数拟合来确定IC₅₀值。表1含有本文公开的实施例的代表性数据。表1中的报道IC₅₀可来自单一测定或多个测定的平均值。在以上测定中测试实施例1-570, 并且发现其具有小于1μM的IC₅₀。在以上测定中测试实施例1-130、133-135、137-210、212-386、388-418、420-511、513-562和564-570 (570个实施例中的562个), 并且发现其具有小于100nM的IC₅₀。在以上测定中测试许多实施例 (570个中的507个), 并且发现其具有小于10nM的IC₅₀。

[0247] 生物实施例2

[0248] 细胞P90RSK (Ser380) 磷酸化测定

[0249] 通过以下体外细胞机制测定来测定对PMA刺激的P90RSK (Ser380) 磷酸化的抑制, 所述测定包括使细胞与化合物一起孵育1.5小时, 以及定量固定细胞上的荧光pP90RSK (Ser380) 信号并相对于GAPDH信号进行标准化。

[0250] 从ATCC (Manassas, Virginia) 获得HepG2细胞, 并且使其生长在补充有10%胎牛血清的DMEM中。将细胞以35,000个细胞/孔接种在96孔板中, 并且使其在37℃/5%CO₂下贴壁过夜。接着在0.5%最终浓度的DMSO下添加稀释的化合物。在孵育化合物1.5小时之后, 以最终浓度100ng/mL添加佛波醇12-肉豆蔻酸酯13-乙酸酯 (“PMA”) 来刺激细胞; PMA刺激是在37℃/5%CO₂下孵育30分钟。在PMA刺激30分钟之后, 细胞用磷酸盐缓冲盐水 (“PBS”) 洗涤, 并且在室温下于含3.7%甲醛的PBS中固定15-20分钟。在此之后于PBS中再洗涤, 接着在室温下于100%MeOH中渗透10-15分钟。在渗透孵育之后, 细胞于PBS/0.05%吐温-20 (Tween-20) 中洗涤, 随后于Odyssey封闭缓冲液 (LI-COR Biosciences) 中封闭至少1小时。添加针对磷酸化P90RSK (Ser380) 的抗体 (Cell Signaling#9335, 兔单克隆) 和针对GAPDH的抗体 (Fitzgerald 10R-G109a, 小鼠单克隆) 至细胞中, 并且在4℃下孵育过夜。在1:250稀释度下使用pP90RSK (Ser380) 抗体; 在1:10,000稀释度下使用GAPDH。在用PBS/0.05%吐温-20洗涤之后, 使细胞与荧光标记的二级抗体 (抗兔Alexa Flour680, Invitrogen目录号A21109; 抗小鼠IRDye800CW, Rockland Inc. 目录号610-131-121) 一起孵育1小时。两种二级抗体均在1:1000稀释度下使用。接着洗涤细胞, 并且使用Odyssey红外成像系统 (LI-COR Biosciences) 在两种波长下分析荧光。相对于GAPDH信号使磷酸化P90RSK (Ser380) 信号标准化。表1含有本文公开的实施例的代表性数据。表1中的报道IC₅₀可来自单一测定或多个测定的平均值。

[0251] 表1含有在以上测定中测试的实施例:

[0252] 表1

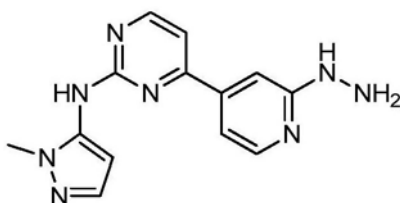
实施例编号	生物实施例 1 IC ₅₀ (nM)	生物实施例 2 IC ₅₀ (nM)
实施例 35	0.8	17
实施例 40	3.3	6.5
实施例 49	0.8	6.6
实施例 51	2.6	8.9
实施例 57	0.5	4.6
实施例 67	2.8	7.5
实施例 84	3.2	15.7
实施例 108	3.4	38.2
实施例 111	2.9	27.9
实施例 112	17	861.8
实施例 113	3.4	38
实施例 115	2.8	8.3
实施例 116	3.3	19.3
实施例 121	0.9	34.7
实施例 123	2.8	25.6
实施例 131	223.7	2377.1
实施例 132	197.4	>5000
实施例 136	171.3	
实施例 140	7.5	485.6
实施例 150	2.8	39.2
实施例 163	2.4	20.7
实施例 169	2.7	30
实施例 192	6	37.5
实施例 195	24.9	39.7
实施例 211	171.6	
实施例 258	5.7	177.7
实施例 272	0.9	95.4
实施例 275	1.5	20
实施例 276	0.9	51.7
实施例 278	0.8	67.6
实施例 279	0.6	51.9
实施例 295	0.4	116.8
实施例 306	1.8	63.7
实施例 307	3.5	32.2
实施例 317	0.9	35.8
实施例 377	5.4	82.9
实施例 379	2.4	24.7
实施例 387	116.8	
实施例 396	3.3	35.4
实施例 398	3	15.5

[0253]

实施例 402	0.6	27.4
实施例 403	0.9	18.6
实施例 411	11	606.7
实施例 419	134.8	
实施例 467	1.8	3351
实施例 493	0.8	116.7
实施例 512	171.7	>5000
实施例 563	660.7	>5000

[0254] 实施例A

[0255]



[0256] 4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0257] 步骤1:向无水甲苯和四氢呋喃(“THF”)的溶液(4:1,250mL)中添加4-溴-2-氟吡啶1(30.0g,0.17mol)和硼酸三异丙酯(38.4g,0.20mol)。在氮气氛围下冷却混合物至-78℃。接着,历经30分钟逐滴添加正丁基锂(80mL,0.20mol)(2.5M于己烷中),随后在相同温度下再搅拌30分钟。最后历经1小时使混合物升温至-20℃。薄层色谱法(“TLC”)(石油醚(“PE”):乙酸乙酯(“EtOAc”)=1:1)指示起始物质被消耗。用3N HCl(50mL)将反应混合物酸化至pH 2,接着在室温下搅拌15分钟。将混合物分配于EtOAc(150mL)与水(150mL)之间。分离有机层,用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,接着过滤并蒸发以提供呈固体状的(2-氟吡啶-4-基)硼酸(22.0g,91%)。

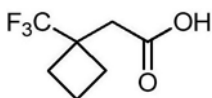
[0258] 步骤2:向二噁烷和水的溶液(5:1,300mL)中添加(2-氟吡啶-4-基)硼酸(20.0g,141.94mmol)、2,4-二氯嘧啶(22.2g,149.03mmol)、碳酸铯(69.3g,212.90mmol)和Pd(dppf)Cl₂(5.2g,7.1mmol)。在90℃下在搅拌下在氮气氛围下加热反应混合物4小时。TLC(PE:EtOAc=5:1)指示起始物质被消耗。冷却混合物至室温,接着将滤液分配于EtOAc(200mL)与水(100mL)之间。在分离之后,有机层用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩并通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至约5:1)纯化以提供呈固体状的2-氯-4-(2-氟吡啶-4-基)嘧啶(15.0g,50%)。

[0259] 步骤3:向二噁烷的溶液(150mL)中添加2-氯-4-(2-氟吡啶-4-基)嘧啶(15.0g,72.1mmol)、1-甲基-1H-吡唑-5-胺(7.6g,79.3mmol)、碳酸铯(35.3g,108.0mmol)、Pd₂(dba)₃(6.6g,7.2mmol)和xantphos(8.3g,14.4mmol)。在80℃下在氮气氛围下加热混合物2小时。TLC(PE:EtOAc=5:1)指示起始物质被消耗。冷却混合物至室温,并且经Celite®床过滤。将滤液分配于EtOAc(200mL)与水(100mL)之间。在分离之后,有机层用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤,浓缩,接着通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至约1:1)纯化以提供呈固体状的4-(2-氟吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(14.5g,74%)。

[0260] 步骤4:向异丙醇(50mL)中添加4-(2-氟吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(14.5g,53.7mmol)和水合肼(9.47g,161.1mmol,85%)。在100℃下在搅拌下加热混合物6小时。LC/MS指示起始物质被消耗。冷却混合物至室温,接着浓缩以产生固体残余物,其用冷水(50mL)和二氯甲烷(50mL)湿磨。接着干燥残余物质以提供呈固体状的4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(11.7g,77%)。¹H NMR((CD₃)₂SO, 400MHz) δ9.56(s,1H),8.57(d,J=5.2Hz,1H),8.13(d,J=5.2Hz,1H),7.67(s,1H),7.39(s,1H),7.37(m,1H),7.13(d,J=5.2Hz,1H),6.29(s,1H),4.22(s,2H),3.70(s,3H)。

[0261] 实施例B

[0262]



[0263] 2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酸

[0264] 步骤1:在0℃下缓慢添加氢化铝锂(5.46mL,5.46mmol)至含1-(三氟甲基)环丁烷甲酸甲酯(0.829g,4.55mmol)的THF(5mL,4.55mmol)中。接着在室温下将此搅拌2小时。混合物在0℃下用水(1mL),然后2N NaOH(1mL),接着再次水(1mL)淬灭。在室温下搅拌混合物5分钟,接着过滤。浓缩滤液以产生1-(三氟甲基)环丁基)甲醇(0.70g,4.54mmol,99.8%产率)。

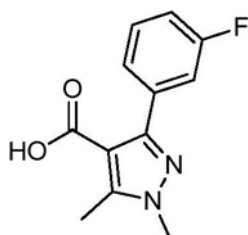
[0265] 步骤2:在室温下搅拌1-(三氟甲基)环丁基)甲醇(0.70g,4.54mmol)、甲烷磺酸酐(0.949g,5.45mmol)和三乙胺(“TEA”)(d.0.726)(0.950mL,6.81mmol)于二氯甲烷(“DCM”)(9.08mL,4.54mmol)中的混合物4小时。用饱和Na₂CO₃和DCM处理混合物以产生甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环丁基)甲酯(0.851g,3.66mmol,80.7%产率)。

[0266] 步骤3:将甲烷磺酸(1-(三氟甲基)环丁基)甲酯(0.851g,3.66mmol)和氰化钠(0.269g,5.50mmol)于DMSO(d=1.101)(7.33mL,3.66mmol)中的混合物在70℃下搅拌过夜。用乙醚和水处理混合物。有机物用乙醚萃取两次,并且依次用盐水和Mg₂SO₂干燥。将此浓缩以产生2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙腈(0.315g,1.93mmol,52.7%产率)。

[0267] 步骤4:将2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙腈(0.315g,1.93mmol)于NaOH(3mL,18.0mmol)和EtOH(6mL,1.93mmol)中的混合物加热至回流,过夜。用2N HCl和DCM处理混合物。有机物用DCM萃取两次,用盐水洗涤,并且用Na₂SO₄干燥。接着将此浓缩以产生2-(1-(三氟甲基)环丁基)乙酸(0.169g,0.928mmol,48.1%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 2.50(s,2H), 1.99(m,6H)。

[0268] 实施例C

[0269]



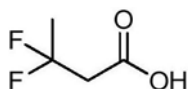
[0270] 3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[0271] 步骤1:将(Z)-3-(甲基氨基)丁-2-烯酸乙酯(0.500g,3.49mmol)和3-氟苯甲腈(4.23g,34.9mmol)放置在二甲基乙酰胺(“DMA”)(2mL)中并在120℃下加热过夜,冷却至室温,经Celite®过滤,用水和EtOAc处理,接着通过使用500:10DCM:MeOH进行柱色谱法加以纯化以产生3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.66g,72.06%产率)。

[0272] 步骤2:将3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.50g,1.9mmol)放置在3:1THF:水中。接着添加LiOH(5.7mL,5.7mmol),并且在室温下搅拌混合物24小时。混合物用1M HCl调整至pH 3,并且用EtOAc萃取以产生3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸(0.4g,90%产率)。

[0273] 实施例D

[0274]

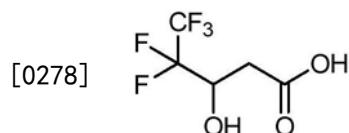


[0275] 3,3-二氟丁酸

[0276] 将玻璃可密封压力管装以3,3-二氟丁酸乙酯(100mg,0.657mmol)和浓HCl:冰乙酸

的混合物(2mL,1:1)。将管用特氟龙(Teflon)帽盖封盖,并且加热至80℃,持续18小时。使混合物冷却至室温,接着冷却至0℃。将反应混合物转移至分液漏斗中,用5%MeOH:DCM(25mL)稀释并用水(2X10mL)洗涤。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的3,3-二氟丁酸(40mg,49.0%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ2.988(t,J=14.055Hz,2H), 1.80(t,J=18.74Hz,3H)。

[0277] 实施例E

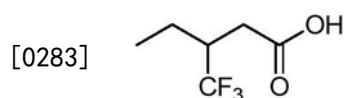


[0279] 4,4,5,5,5-五氟-3-羟基戊酸

[0280] 步骤1:如Jagodziniska,Monika等“Studies on a three-step preparation ofβ-fluoroalkyl acrylates from fluoroacetic esters.”*Tetrahedron*.第63卷,第9期(2007):第2042-2046页中所述制备4,4,5,5,5-五氟-3-羟基戊酸乙酯。在0℃下在N₂下以小份形式向4,4,5,5,5-五氟-3-氧代戊酸乙酯(2.00g,8.54mmol)于甲苯(61.0mL,8.54mmol)中的溶液中添加NaBH₄(0.339g,8.97mmol)。接着使混合物升温至环境温度并搅拌3.5小时。将混合物再冷却至0℃并用1N HCl淬灭。分离各相,并且用EtOAc萃取水层。干燥(MgSO₄)合并的有机层,过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的4,4,5,5,5-五氟-3-羟基戊酸乙酯(1.79g,88.7%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ4.602(m,1H), 4.23(q,J=7.027Hz,2H), 3.55(d,J=5.856Hz,1H), 2.75-2.73(m,1H), 1.301(t,J=7.418Hz,3H)。

[0281] 步骤2:将可密封玻璃压力管装以粗制4,4,5,5,5-五氟-3-羟基戊酸乙酯(400mg,1.69mmol)于乙酸和浓HCl的混合物(1:1,4mL)中的溶液。将管用特氟龙螺旋盖封盖,并且将混合物在80℃下加热过夜。冷却混合物至0℃,用EtOAc(50mL)稀释并用水(4X)洗涤。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的粗物质。将此溶解于1N NaOH(30mL)中,并且用EtOAc(3X10mL)洗涤。分离碱性水层,用1N HCl使其呈酸性,并且萃取至EtOAc(3X10mL)中。合并酸性有机物,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供呈固体状的4,4,5,5,5-五氟-3-羟基戊酸(240mg,68%产率)。¹HMR(400MHz,CDCl₃) δ4.627-4.540(m,1H), 2.875-2.79(m,2H)。

[0282] 实施例F



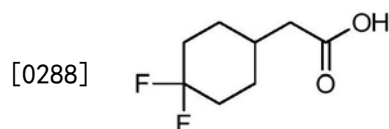
[0284] 3-(三氟甲基)戊酸

[0285] 步骤1:冷却2-(三苯基亚正膦基)乙酸乙酯(15g,44mmol)于二氯甲烷(26mL,40mmol)中的溶液至0℃,并且用1,1,1-三氟丁-2-酮(5g,40mmol)处理。在0℃下搅拌混合物15分钟。在真空中浓缩反应混合物(水浴低于10℃以及真空在170托下)。伴随着浓缩,Ph₃P=O开始沉淀析出。滤除固体,用Et₂O洗涤。收集的滤液用Et₂O(20mL)处理,并且倾析去除形成的固体。使分离的液体经受分馏(油浴在45-50℃下,真空在300托下)以提供3-(三氟甲基)戊-2-烯酸乙酯的E异构体和Z异构体的混合物。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ6.269(s,1H), 4.23(q,J=7.027Hz,2H), 2.72-2.663(m,2H), 1.317(t,J=7.027,3H), 1.208(t,J=7.027Hz,3H)。

[0286] 步骤2:在N₂下向10%钯/活性炭(湿)(1.1g,1.0mmol)于EtOH(20mL)中的悬浮液中

添加3-(三氟甲基)戊-2-烯酸乙酯的E异构体和Z异构体于MeOH(10mL)中的溶液。在N₂下净化混合物(3个循环),并且用H₂回填。接着在H₂气球下搅拌混合物8小时。混合物经Celite®垫过滤,并且Celite®滤饼用额外EtOH充分洗涤。收集的滤液用含氢氧化锂水合物(1.1g, 25mmol)的水(5mL)处理。在环境温度下搅拌混合物4小时。混合物用水(100mL)稀释,并且用1N NaOH调整至pH 12。混合物用EtOAc(2X60mL)洗涤,并且用2N HCl使碱性水层呈酸性,接着用DCM(3X50mL)分配。干燥(MgSO₄)合并的有机层,过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的3-(三氟甲基)戊酸。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ2.69-2.629(m, 2H), 2.481-2.412(m, 1H), 1.813-1.709(m, 1H), 1.582-1.473(m, 1H), 1.281-1.231(m, 1H), 1.019(t, J=8.589Hz, 3H)。

[0287] 实施例G

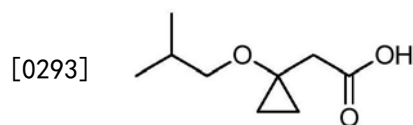


[0289] 2-(4,4-二氟环己基)乙酸

[0290] 步骤1:根据美国专利申请公布2008/0019978中所述的方法制备2-(4,4-二氟环己基)乙酸甲酯。在环境温度下用二乙基氨基三氟化硫(“DAST”)(1164μL, 8.81mmol)处理2-(4-氧代环己基)乙酸甲酯(500mg, 2.94mmol)于二氯甲烷(14688μL, 2.94mmol)中的溶液。在环境温度下搅拌所得混合物一夜。混合物用DCM(20mL)稀释,并且倾入冰水(10mL)中。分离有机层,用饱和NaHCO₃洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。获得的残余物通过二氧化硅快速色谱法(Ready Sep 40g),用10%EtOAc:己烷洗脱加以纯化以提供呈油状的2-(4,4-二氟环己基)乙酸甲酯(520mg, 92%产率)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ3.682(s, 3H), 2.262(d, J=7.027Hz, 2H), 2.113-2.05(m, 2H), 1.93-1.65(m, 4H), 1.385-1.313(m, 2H), 1.125(t, J=7.027Hz, 1H)。

[0291] 步骤2:根据美国专利申请公布2008/0019978中对于制备相同化合物所述的方法由2-(4,4-二氟环己基)乙酸甲酯(520mg, 2.71mmol)制备2-(4,4-二氟环己基)乙酸。LCMS (APCI) m/z 177 (M-1)。

[0292] 实施例H

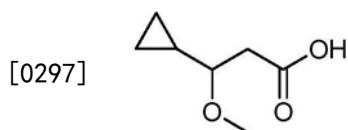


[0294] 2-(1-异丁氧基环丙基)乙酸

[0295] 根据Stewart, Ian C.等“Phosphine-Catalyzed Hydration and Hydroalkoxylation of Activated Olefins: Use of a Strong Nucleophile to Generate a Strong Base.”J. Am. Chem. Soc. 第125卷, 第29期(2003):第8696-97页中所述的方法进行以下反应。向2-亚环丙基乙酸乙酯(200mg, 1.59mmol)于2-甲基丙-1-醇(5mL)中的溶液中添加三甲基膦(82.0μL, 0.793mmol)。密封反应容器并加热至45℃, 持续4天。在真空中浓缩反应混合物,并且将残余物溶解于MeOH:THF(1:1, 5mL)中并用2M氢氧化钠(1585μL, 3.17mmol)处理。将混合物在室温下搅拌一夜。在真空中浓缩混合物,并且将获得的残余物溶解于水(20mL)和1N NaOH(5mL)中。碱性水层用EtOAc(3X)洗涤。使水层呈酸性(pH 2, 用2N HCl),并且萃取至5%MeOH:DCM(3X)中。合并有机物,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩

以提供呈油状的2-(1-异丁氧基环丙基)乙酸(103mg, 37.7%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.275 (d, J=6.637Hz, 2H), 2.612 (s, 2H), 1.812-1.715 (m, 1H), 0.925-0.893 (m, 2H), 0.869 (d, J=6.637Hz, 6H), 0.649-0.618 (m, 2H)。

[0296] 实施例I



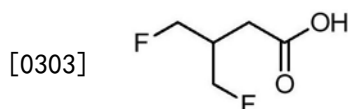
[0298] 3-环丙基-3-甲氧基丙酸

[0299] 步骤1:在维持内部温度低于10℃下向含60%氢氧化钠的矿物油(3.14g, 78.5mmol)于无水四氢呋喃(143mL, 71.3mmol)中的在0℃下的混悬液中逐滴添加(历经20分钟)2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(15.7mL, 78.5mmol)。在添加期间观察到剧烈气体逸出。在0℃下搅拌所得混合物30分钟,并且用环丙烷甲醛(5.0g, 71.3mmol)逐滴处理。将混合物在室温下搅拌1夜。接着添加饱和NH₄Cl(50mL)至混合物中,并且分离各层。水层用EtOAc(2X30mL)萃取。合并的有机层用盐水(1X30mL)洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩(水浴34℃,压力80托),并且分离的粗物质通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 80g),用1-15%EtOAc:己烷洗脱(10CV)加以纯化以提供呈油状的(E)-3-环丙基丙烯酸乙酯(8.81g, 62.8mmol, 88.1%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.421 (dd, J₁=15.616Hz, J₂=10.151Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.226Hz, 1H), 4.167 (q, J=7.027Hz, 2H), 1.277 (t, J=7.808Hz, 3H), 0.958-0.927 (m, 2H), 0.90-0.868 (m, 1H), 0.65-0.615 (m, 2H)。

[0300] 步骤2:将可密封玻璃压力管装以(E)-3-环丙基丙烯酸乙酯(1.0g, 7.13mmol)于甲醇(7.13mL, 7.13mmol)和三甲基膦(0.369mL, 3.57mmol)中的溶液。将反应容器用特氟龙螺旋盖封盖,并且加热反应混合物至45℃,持续2天。在真空中浓缩反应混合物,并且获得的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 80g),用0-10%EtOAc:己烷洗脱(10CV)加以纯化以提供3-环丙基-3-甲氧基丙酸甲酯(260mg, 1.64mmol, 23.0%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.692 (s, 3H), 3.416 (s, 3H), 3.014-2.96 (m, 1H), 2.68-2.538 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 1H), 0.69-0.629 (m, 1H), 0.498-0.420 (m, 2H), 0.131-0.063 (m, 1H)。

[0301] 步骤3:用氢氧化锂水合物(135mg, 3.21mmol)于水(0.5mL)中的溶液处理3-环丙基-3-甲氧基丙酸甲酯(254mg, 1.61mmol)于甲醇(1606μL, 1.61mmol)和四氢呋喃(6422μL, 1.61mmol)中的溶液。在室温下搅拌混合物1小时。混合物用水(10mL)稀释,并且用1N NaOH调整至pH 14。碱性水层用EtOAc洗涤以移除有机杂质。接着用1N HCl使水层呈酸性(pH 1-2),并且用DCM(3X10mL)萃取。干燥(MgSO₄)合并的DCM层,过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的3-环丙基-3-甲氧基丙酸(200mg, 1.39mmol, 86.4%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.454 (s, 3H), 3.008-2.955 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 2H), 0.926-0.838 (m, 1H), 0.736-0.662 (m, 1H), 0.534-0.442 (m, 2H), 0.156-0.088 (m, 1H)。

[0302] 实施例J



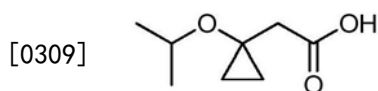
[0304] 4-氟-3-(氟甲基)丁酸

[0305] 步骤1:冷却2-(三苯基亚正膦基)乙酸苯甲酯(19.2g,46.8mmol)于二氯甲烷(28.4mL,42.5mmol)中的溶液至0℃,并且用1,3-二氟丙-2-酮(4g,42.5mmol)处理。在0℃下搅拌混合物,并且使其缓慢升温至环境温度,过夜。使反应混合物直接经受分馏以移除DCM(油浴30℃,压力在300-170托下)。冷却含有产物和Ph₃P=O的锅至0℃,并且滤除形成的固体。含有产物和少量Ph₃P=O的滤液通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 80g),用1-15%EtOAc:己烷的梯度洗脱(10CV)加以纯化以提供呈油状的4-氟-3-(氟甲基)丁-2-烯酸苯甲酯(9.25g,96.2%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.36(m,5H),6.076(s,1H),5.64(d,J=47.63Hz,2H),5.17(s,2H),5.14(d,J=46.46Hz,2H)。

[0306] 步骤2:在N₂下向威尔金森氏催化剂(Wilkinson's catalyst)(4mg,0.00432mmol)于EtOH(50mL)中的混悬液中添加4-氟-3-(氟甲基)丁-2-烯酸苯甲酯(200mg,0.884mmol)于EtOH(10mL)中的溶液。在N₂下净化混合物(3个循环),并且用H₂回填(3个循环)。接着在环境温度下在H₂气球下搅拌反应混合物。在4小时之后,将混合物装以额外催化剂(10mg,0.012当量,0.011mmol),并且在H₂下搅拌过夜。混合物再次用额外催化剂(12mg,0.013mmol,0.0147当量)处理,用N₂净化并用H₂回填(3个循环,新气球)。使混合物在室温下在H₂下再搅拌24小时。接着在真空中浓缩混合物,并且获得的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 24g),用0-10%EtOAc:己烷洗脱(25CV)加以纯化以提供呈油状的4-氟-3-(氟甲基)丁酸苯甲酯(190mg,94.2%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ7.373-7.328(m,5H),5.142(s,2H),4.52(dd,J₁=46.85Hz,J₂=5.075Hz,4H),2.657-2.51(m,1H),2.51-2.494(m,2H)。

[0307] 步骤3:在N₂下向10%钯/活性木炭(湿)(12mg,0.012mmol)于乙醇(4644μL,0.23mmol)中的混悬液中添加4-氟-3-(氟甲基)丁酸苯甲酯(53mg,0.23mmol)于EtOH(2mL)中的溶液。在N₂下净化反应容器(2个循环),并且用H₂回填(3个循环)。接着在H₂气球下搅拌混合物1小时。混合物用N₂净化和回填,经Celite®垫过滤,并且在真空中浓缩收集的滤液以提供呈油状的4-氟-3-(氟甲基)丁酸(35mg,109%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ9.894(brs,1H),4.525(dd,J₁=46.849Hz,J₂=5.075Hz,4H),2.648-2.535(m,1H),2.505-2.49(m,2H)。

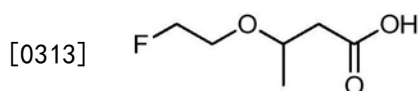
[0308] 实施例K



[0310] 2-(1-异丙氧基环丙基)乙酸

[0311] 如对于合成实施例H所述处理2-亚环丙基乙酸乙酯(200mg,1.59mmol)、异丙醇(“IPA”)(5mL)和三甲基膦(82.0μL,0.793mmol)的混合物以提供呈油状的2-(1-异丙氧基环丙基)乙酸(111mg,44.3%产率)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ3.961-3.899(m,1H),2.601(s,2H),1.178(d,J=6.247Hz,6H),0.96-0.924(m,2H),0.64-0.61(m,2H)。

[0312] 实施例L

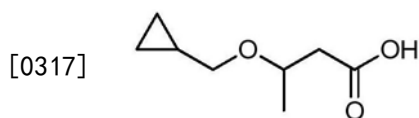


[0314] 3-(2-氟乙氧基)丁酸

[0315] 如对于合成实施例H所述处理丁-2-烯酸乙酯(500mg,4.38mmol)、MeOH(5mL)和三

甲基膦 (227 μ L, 2.19mmol) 的混合物以提供呈油状的3-(2-氟乙氧基) 丁酸 (210mg, 32%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.002-4.581 (m, 1H), 4.483-4.461 (m, 1H), 3.98-3.625 (m, 3H), 2.676-2.575 (m, 1H), 2.509-2.457 (m, 1H), 1.274 (d, J=6.247Hz, 3H)。

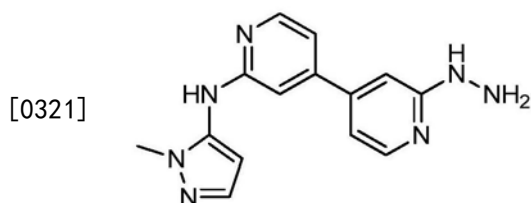
[0316] 实施例M



[0318] 3-(环丙基甲氧基) 丁酸

[0319] 如对于合成实施例H所述, 由丁-2-烯酸乙酯 (500mg, 4.38mmol)、环丙基甲醇 (2mL) 和三甲基膦 (227 μ L, 2.19mmol), 随后进行NaOH处理来制备3-(环丙基甲氧基) 丁酸 (519mg, 75%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.942-3.860 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.644-2.587 (m, 1H), 2.503-2.452 (m, 1H), 1.244 (d, J=6.247Hz, 3H), 1.126-1.002 (m, 1H), 0.563-0.530 (m, 2H), 0.222-0.197 (m, 2H)。

[0320] 实施例N



[0322] 2'-胍基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺

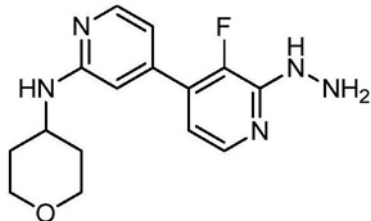
[0323] 步骤1: 将5-氨基-1-甲基-1H-吡唑 (6.25g, 64.4mmol) 溶解于THF (120mL) 中, 并且用氢化钠 (3.51g, 87.8mmol) 处理。加热反应至35℃, 持续30分钟, 接着用4-溴-2-氟吡啶 (10.3g, 58.5mmol) 的二甲基甲酰胺 (“DMF”) 溶液 (24mL) 处理。加热反应至50℃, 并且搅拌1小时。使反应冷却并用水处理, 并且浓缩有机物。残余物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。物质在硅胶上纯化, 依次用30-100% 乙酸乙酯/己烷和25% 甲醇: DCM洗脱以提供4-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (6.55g, 25.9mmol, 44.2%产率)。

[0324] 步骤2: 将4-溴-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 吡啶-2-胺 (6.91g, 27.3mmol) 溶解于4:1 乙腈 (“ACN”) : 水 (55mL) 中, 并且用2-氟吡啶基-4-硼酸 (4.04g, 28.7mmol) 和碳酸钾 (11.3g, 81.9mmol) 处理。反应混合物用氩气脱气, 并且用1,1'-双(二苯基膦基) 二茂铁氯化钯 (II) 与二氯甲烷的络合物 (2.25g, 2.73mmol) 处理。反应用氩气再净化5分钟, 密封并加热至90℃。使反应在这个温度下加热16小时。冷却反应至环境温度, 过滤并浓缩。反应用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。物质在硅胶上纯化, 用30-100% 丙酮: 己烷洗脱以提供2'-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (3.1g, 11.51mmol, 42.2%产率)。

[0325] 步骤3: 将2'-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (3.1g, 11.5mmol) 溶解于乙醇 (23mL) 中, 并且用胍 (3.61mL, 115mmol) 处理。加热反应至80℃, 并且搅拌16小时。使反应冷却至环境温度, 接着浓缩。残余物用水稀释, 超声处理并过滤以提供2'-胍基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (2.44g, 8.67mmol, 75.3%产率)。

[0326] 实施例0

[0327]



[0328] 3'-氟-2'-胥基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺

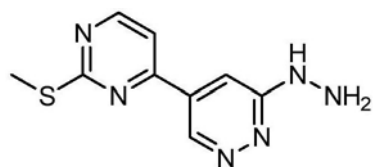
[0329] 步骤1: 向4-溴-2-氟吡啶 (5.0g, 28.4mmol) 于DMSO (56.8mL, 28.4mmol) 中的溶液中依序添加四氢-2H-吡喃-4-胺 (3.30g, 32.7mmol) 和碳酸铯 (18.5g, 56.8mmol)。接着在80℃下搅拌混合物4小时, 并且冷却至环境温度。接着将混合物倾入水中, 并且萃取至EtOAc (200mL) 中。合并的有机物用半饱和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。分离的粗物质通过快速色谱法 (Ready Sep 120g), 用1-10% MeOH:DCM的梯度洗脱 (10CV) 加以纯化以提供4-溴-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶-2-胺 (2.80g, 38.3% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 257, 259 (M+1) 具有一个溴同位素。

[0330] 步骤2: 在搅拌下加热4-溴-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶-2-胺 (294mg, 1.14mmol)、(2,3-二氟吡啶-4-基) 硼酸 (200mg, 1.26mmol)、PdCl₂(dppf)*dcm (47mg, 0.057mmol) 和20% Na₂CO₃水溶液 (1.15mL, 2.29mmol) 于二噁烷 (5.7mL, 1.14mmol) 中的混合物至90℃, 持续18小时, 并且使其冷却至室温。混合物用EtOAc (50mL) 稀释并用盐水 (20mL) 洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机层, 过滤并在真空中浓缩。分离的粗物质通过硅胶快速色谱法 (Ready Sep 40g), 用0-6% MeOH:DCM的梯度洗脱 (20CV) 加以纯化, 接着从MeOH结晶以提供呈固体状的2', 3'-二氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (210mg, 63.0% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 292.1 (M+1)。

[0331] 步骤3: 向2', 3'-二氟-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (50mg, 0.17mmol) 于2-丁醇 (1.7mL, 0.17mmol) 中的溶液中添加胥 (17mg, 0.51mmol)。在50℃下搅拌混合物。在30分钟之后, 添加额外胥 (17mg, 0.51mmol), 并且在60℃下搅拌混合物。在1小时之后, 冷却混合物至环境温度, 并且分配于5% MeOH:DCM与半饱和NaHCO₃之间。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩以提供呈固体状的粗制3'-氟-2'-胥基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (46mg, 0.15mmol, 88% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 304.1 (M+1)。

[0332] 实施例P

[0333]



[0334] 3-胥基-5-(2-(甲硫基)吡啶-4-基) 噻唑

[0335] 步骤1: 如US 2006/0287323中对于合成相同化合物所述, 由4,5-二氯噻唑-3 (2H)-酮 (41.5g, 252mmol) 和 (溴甲基) 苯 (43.0g, 252mmol) 制备2-苯甲基-4,5-二氯噻唑-3 (2H)-酮 (41g, 63.9% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.776 (s, 1H), 7.454-7.431 (m, 2H), 7.35-7.305 (m, 3H), 5.32 (s, 2H)。

[0336] 步骤2:根据Coelho(上文)中所述的方法制备2-苯甲基-5-碘哒嗪-3(2H)-酮。在回流下加热2-苯甲基-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(30g,118mmol)于57%碘化氢(155mL,1176mmol)中的溶液24小时,并且使其冷却至室温。混合物用DCM(6X100mL)稀释并倾入冰水(200mL)中,并且在搅拌下添加固体 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 。分离各层,并且水相用DCM萃取直至水相中不剩余有产物。合并的有机物用饱和 NaHCO_3 (2X)、盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并在真空中浓缩。获得的固体残余物用 CH_3CN 湿磨以提供呈固体状的2-苯甲基-5-碘哒嗪-3(2H)-酮(28.3g,77.1%产率)。LCMS(APCI+) m/z 213 (M+1)。

[0337] 步骤3:根据Coelho(上文)中所述的方法处理2-苯甲基-5-碘哒嗪-3(2H)-酮(28g,90mmol)和 AlCl_3 (60g,449mmol)于无水甲苯(748mL,90mmol)中的混合物以提供呈固体状的5-碘哒嗪-3(2H)-酮(12g,60%产率)。LCMS(APCI+) m/z 222.9 (M+1)。

[0338] 步骤4:向5-碘哒嗪-3(2H)-酮(5g,23mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(45mL,23mmol)中的溶液中依序添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(4.5g,23mmol)和 K_2CO_3 (3.4g,25mmol)。在环境温度下在 N_2 氛围下搅拌混合物。在48小时之后,添加额外1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(450mg,0.1当量),并且在环境温度下再搅拌混合物4小时。将混合物倾入冰水(100mL)中,并且用 EtOAc (3X75mL)萃取。合并的有机层依次用2% HCl 和盐水洗涤。干燥(MgSO_4)有机层,过滤并在真空中浓缩。获得的残余物用 EtOAc :己烷湿磨以提供第一批产物。浓缩母液,并且用 CH_3CN 湿磨以提供第二批产物。合并的批料产生呈固体状的5-碘-2-(4-甲氧基苯甲基)哒嗪-3(2H)-酮(6.2g,80%产率)。

[0339] 步骤5:将可再密封玻璃压力管装以5-碘-2-(4-甲氧基苯甲基)哒嗪-3(2H)-酮(2.78g,8.13mmol)、4-(二丁基(丙基)锡烷基)-2-(甲硫基)嘧啶(3.26g,8.13mmol)、 Cu(I)I (0.155g,0.813mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.570g,0.813mmol)于1-甲基吡咯烷-2-酮(“NMP”)(16.3mL,8.13mmol)中的混悬液。混合物用 N_2 喷射5分钟,并且将管密封并在120℃下在 N_2 下搅拌18小时。冷却混合物至环境温度,用热THF(100mL)稀释并过滤。在真空中浓缩滤液,并且使所得含有NMP的残余物在室温下静置5小时。过滤形成的固体,用 CH_3CN (5mL)洗涤以提供第一批所需产物(1.3g)。浓缩母液,并且将所得残余物溶解于5% $\text{MeOH}:\text{DCM}$ (150mL)中并依次用0.1% HCl (50mL)、饱和 NaHCO_3 (30mL)和盐水(30mL)洗涤。干燥(MgSO_4)有机物,过滤并在真空中浓缩。从 EtOAc 结晶获得的残余物以提供第二批所需产物。也通过用 CH_3CN 结晶第二母液获得第三批料。合并的批料产生呈固体状的2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮(2.4g,86.8%产率)。LCMS(APCI+) m/z 341.0 (M+1)。

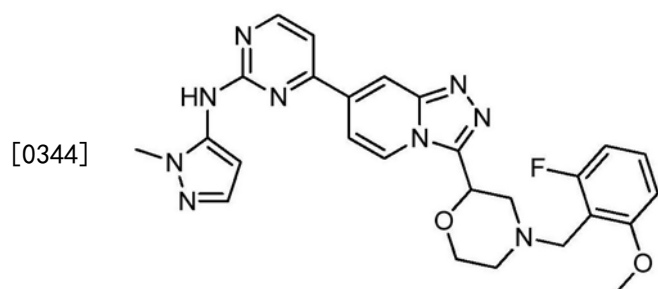
[0340] 步骤6:向2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮(1.78g,5.234mmol)于苯甲醚(10mL)中的混合物中小心添加TFA(30mL)和浓 H_2SO_4 (5mL)。在120℃下加热所得混合物3小时。冷却混合物至室温并在真空中浓缩。将获得的残余物溶解于冰水中,并且极其小心倾入冰冷饱和 NaHCO_3 溶液的溶液中。用额外饱和 NaHCO_3 将混合物的pH调整至7.5,并且用额外水稀释(总体积是约500mL)。将所得混悬液在环境温度下搅拌过夜。过滤形成的固体,依次用额外水(20mL)和 CH_3CN (5mL)洗涤并干燥以提供呈固体状的5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮(1.1g,95.5%产率)。LCMS(APCI+) m/z 221.1 (M+1)。

[0341] 步骤7:在50℃下搅拌5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3(2H)-酮(205mg,0.931mmol)和 POCl_3 (5mL)的混合物1小时并在真空中浓缩。将获得的残余物溶解于5%

MeOH:DCM中,并且依次用饱和NaHCO₃ (2X) 和盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机物,过滤并在减压下浓缩。分离的粗物质通过硅胶快速色谱法 (Ready Sep 40g), 用10-45% EtOAc:己烷洗脱加以纯化以提供呈固体状的3-氯-5-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基) 哒嗪 (138mg, 62.1% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 239.0 (M+1)。

[0342] 步骤8: 在78℃下加热3-氯-5-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基) 哒嗪 (136mg, 0.570mmol) 和单水合肼 (143mg, 2.85mmol) 于2-丁醇 (3798μL, 0.570mmol) 中的混合物1.5小时。将伴随着冷却而形成的固体溶解于DCM (100mL) 中, 并且用饱和NaHCO₃水溶液 (2X20mL) 和盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机层, 过滤并在真空中浓缩以提供呈固体状的粗制3-肼基-5-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基) 哒嗪 (94mg, 70.4% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 235.1 (M+1)。

[0343] 实施例1



[0345] 4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基) 吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺

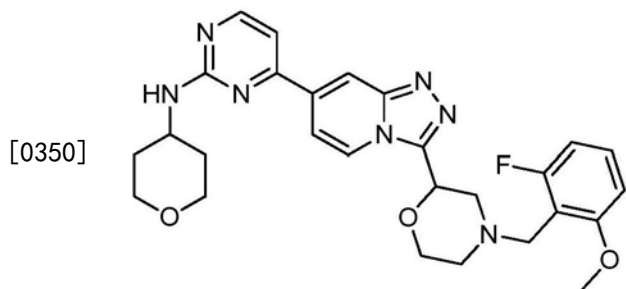
[0346] 步骤1: 将4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (0.40g, 1.42mmol) 和2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.305g, 1.42mmol) 放置在EtOH (5mL) 中, 并且在室温下搅拌过夜。将此浓缩至干燥并混悬于DCM中。添加二乙酸碘苯 (0.593g, 1.84mmol), 并且在室温下搅拌混合物3小时。将此倾入水中, 并且有机物用DCM萃取。合并的有机份用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以产生粗产物, 其通过柱色谱法 (500:15-500:25DCM:MeOH) 加以纯化以产生2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.200g, 29.6% 产率)。

[0347] 步骤2: 将2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯 (0.200g, 0.41883mmol) 放置在DCM中。添加含HCl (0.698mL, 4.188mmol) 的IPA (6M), 并且将此在室温下搅拌3小时。接着浓缩反应至干燥以产生N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐 (0.166g, 95.766% 产率)。

[0348] 步骤3: 将N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐 (0.075g, 0.181mmol)、2-氟-6-甲氧基苯甲醛 (0.0335g, 0.217mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.0576g, 0.272mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (“DIEA”) (d 0.742) (0.0947mL, 0.544mmol) 放置在THF (5mL) 中, 并且在室温下搅拌24小时。将混合物倾入水中, 并且用DCM萃取。合并的有机份用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以产生粗产物, 其通过柱色谱法 (500:25DCM:MeOH) 纯化以产生4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基) 吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (0.002g, 2.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.55 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.23 (d, 1H), 3.90 (m, 10H), 3.41 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.50

(m, 1H), 1.25 (m, 1H)。LCMS (APCI+) m/z = 516.2。

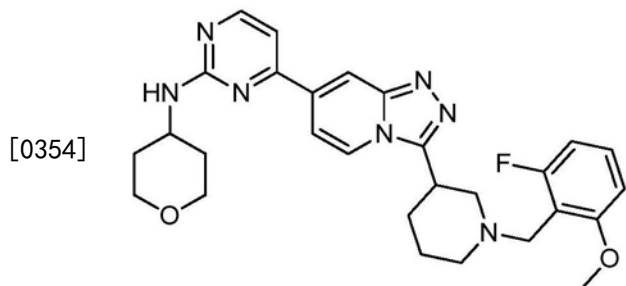
[0349] 实施例2



[0351] 4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0352] 根据实施例1的程序,用4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺替代4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺制备4-(3-(4-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.022g, 24%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.43 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.42 (d, 1H), 2.86 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.09 (d, 2H), 1.59 (m, 4H)。LCMS (APCI+) m/z = 520.2。

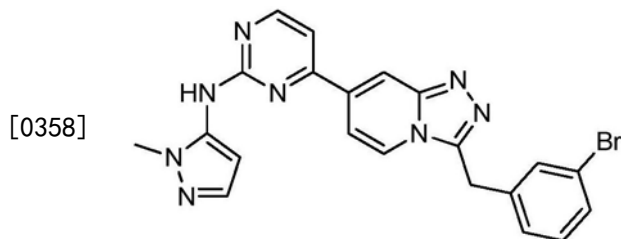
[0353] 实施例3



[0355] 4-(3-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0356] 根据实施例1和2的程序,用3-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯替代2-甲酰基吗啉-4-甲酸叔丁酯制备4-(3-(1-(2-氟-6-甲氧基苯甲基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.022g, 24%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.41 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69 (t, 2H), 5.18 (d, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.10 (d, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.61 (m, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 518.2。

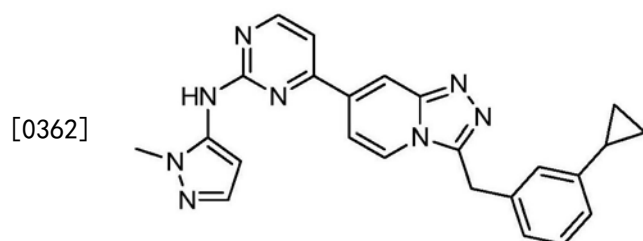
[0357] 实施例4



[0359] 4-(3-(3-溴苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0360] 在微波中加热4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.080g, 0.283mmol)、2-(3-溴苯基)乙酸(0.0609g, 0.283mmol)、2,2,2-三氯乙腈(0.114mL, 1.134mmol)、PPh₃(0.223g, 0.850mmol)和许尼希氏碱(0.0937mL, 0.567mmol)于DCM(0.945mL, 0.283mmol)中的混合物至150℃,持续4分钟。在管柱上纯化混合物,接着在制备型HPLC上进一步纯化以产生4-(3-(3-溴苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.011g, 0.0238mmol, 8.41%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.55 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 461.1, 463.1 (一个溴)。

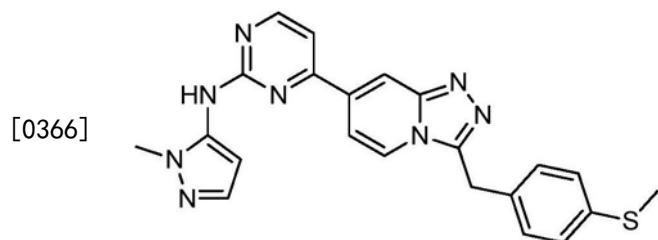
[0361] 实施例5



[0363] 4-(3-(3-环丙基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0364] 将4-(3-(3-溴苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.050g, 0.11mmol)、环丙基溴化锌(II)(0.65mL, 0.33mmol)、Pd(OAc)₂(0.0024g, 0.011mmol)和S-Phos(0.0089g, 0.022mmol)于THF中的混合物在90℃下搅拌过夜。使用DCM:MeOH:NH₄OH(90:10:1)在管柱上纯化混合物,接着在制备型HPLC上进一步纯化以产生4-(3-(3-环丙基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0071g, 0.014mmol, 13%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.89 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.66 (m, 2H)。LCMS (APCI+) m/z = 423.2。

[0365] 实施例6



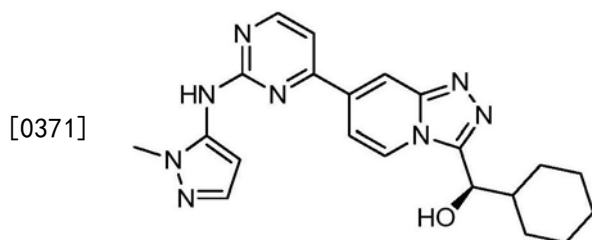
[0367] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(甲硫基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0368] 步骤1:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.050g, 0.177mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.0239g, 0.177mmol)、2-(4-(甲硫基)苯基)乙

酸(0.0339g,0.186mmol)、N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(0.034g,0.177mmol)和许尼希氏碱(0.0617mL,0.354mmol)于DMF(1mL,0.177mmol)中的混合物在室温下搅拌过夜。浓缩N'- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-2- (4- (甲硫基)苯基)乙酰肼的混合物,并且以粗制形式推进至下一步骤中。

[0369] 步骤2:在微波中加热N'- (4- (2- ((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-2- (4- (甲硫基)苯基)乙酰肼(0.08g,0.179mmol)于乙酸(1mL)中的混合物至180℃,持续10分钟。浓缩混合物,并且使用DCM:MeOH:NH₄OH(90:10:1)在管柱上纯化。产物在制备型HPLC上进一步纯化以产生N- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4- (3- (4- (甲硫基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.0301g,0.0573mmol,32.0%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.83(s,1H),8.56(d,1H),7.96(d,1H),7.67(d,1H),7.61(d,1H),7.47(d,1H),7.20(m,4H),6.43(d,1H),4.57(s,2H),3.90(s,3H),2.46(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=429.2。

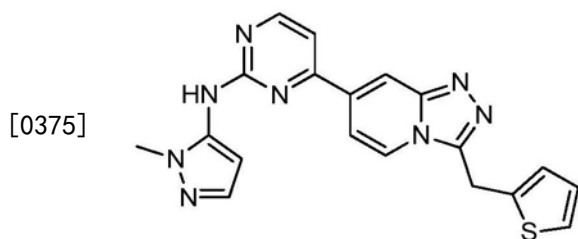
[0370] 实施例7



[0372] (R)-环己基(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇

[0373] 根据实施例6的程序,用(R)-2-环己基-2-羟基乙酸替代2- (4- (甲硫基)苯基)乙酸制备(R)-环己基(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇(0.0322g,0.0642mmol,36.7%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.85(d,2H),8.61(d,1H),7.78(dd,1H),7.65(d,1H),7.52(d,1H),6.59(d,1H),5.16(d,1H),3.95(s,3H),2.05(m,2H),1.84(m,1H),1.70(m,2H),1.43(m,1H),1.20(m,4H),1.10(m,1H)。LCMS(APCI+) m/z=405.2。

[0374] 实施例8

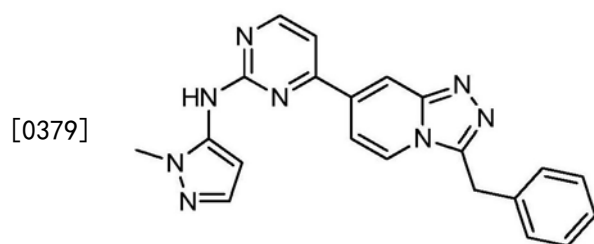


[0376] N- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4- (3- (噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0377] 根据实施例6的程序,用2- (噻吩-2-基)乙酸替代2- (4- (甲硫基)苯基)乙酸制备N- (1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4- (3- (噻吩-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.035g,0.090mmol,46%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.80(s,1H),8.58(d,2H),8.07(d,1H),7.66(d,1H),7.59(m,1H),7.44(d,1H),7.26(dd,1H),6.97(m,2H),6.50(d,

1H), 4.82 (s, 2H), 3.89 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 389.1。

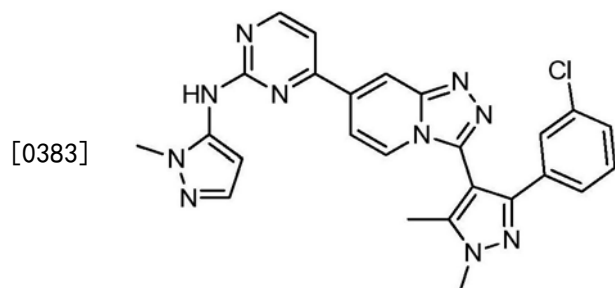
[0378] 实施例9



[0380] 4-(3-(3-苯甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0381] 将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.050g, 0.1771mmol)和2-苯基乙醛(0.0238mL, 0.213mmol)于乙醇(0.886mL, 0.177mmol)中的混合物在室温下搅拌过夜。将此浓缩并溶解于DCM中。接着添加二乙酸碘苯(0.0690mL, 0.2302mmol), 并且将此在室温下搅拌3小时。TLC显示反应完成。用DCM和水处理混合物。有机物用DCM萃取, 用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。接着将此浓缩并使用DCM:MeOH: NH_4OH (90:10:1)在管柱上纯化, 接着在制备型HPLC上纯化以产生4-(3-(3-苯甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.007g, 0.0183mmol, 10.33%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.54 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 383.2。

[0382] 实施例10

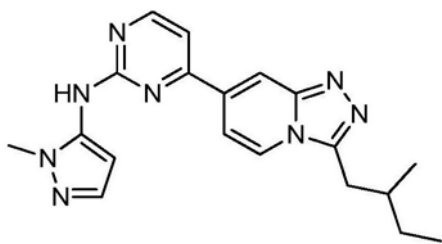


[0384] 4-(3-(3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0385] 根据实施例4的程序, 用3-(3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酸替代2-(3-溴苯基)乙酸制备4-(3-(3-(3-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0082g, 0.0138mmol, 9.74%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.93 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 497.1。

[0386] 实施例11

[0387]

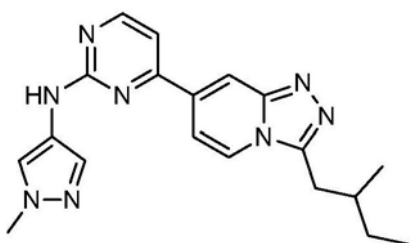


[0388] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺

[0389] 根据实施例4的程序,用3-甲基戊酸替代2-(3-溴苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.0189g, 0.0521mmol, 36.8%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.55 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.99 (m, 6H)。LCMS (APCI+) m/z=363.2。

[0390] 实施例12

[0391]

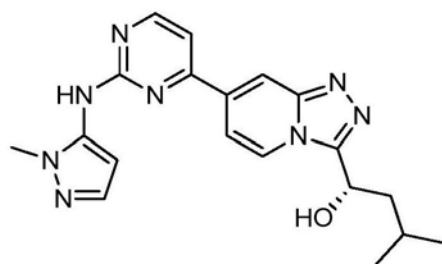


[0392] N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基) 嘧啶-2-胺

[0393] 在微波中加热4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(0.040g, 0.142mmol)、3-甲基戊酸(0.0182mL, 0.142mmol)、2,2,2-三氯乙腈(0.0568mL, 0.567mmol)、PPh₃(0.111g, 0.425mmol)和许尼希氏碱(0.0468mL, 0.283mmol)于DCM(0.945mL, 0.142mmol)中的混合物至150℃,持续5分钟。将此用DCM和水处理。有机物用DCM萃取两次,用盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。接着使用DCM:MeOH:NH₄OH(90:10:1),将此在管柱上纯化。产物在制备型HPLC上进一步纯化以产生N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.0286g, 0.0622mmol, 43.9%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) 8.84 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.01 (m, 6H)。LCMS (APCI+) m/z=363.2。

[0394] 实施例13

[0395]

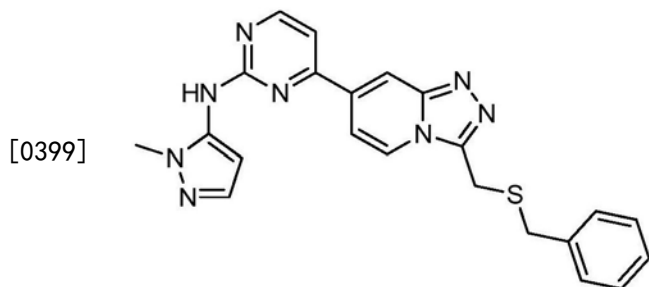


[0396] (S)-3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑

并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇

[0397] 根据实施例6的程序,用(S)-2-羟基-4-甲基戊酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备(S)-3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇(0.0396g,0.0833mmol,44.6%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.89(s,1H),8.85(d,1H),8.62(d,1H),7.84(dd,1H),7.69(d,1H),7.58(d,1H),6.61(d,1H),5.46(m,1H),3.97(s,3H),2.09(m,1H),1.92(m,2H),1.03(m,6H)。LCMS(APCI+) m/z=379.2。

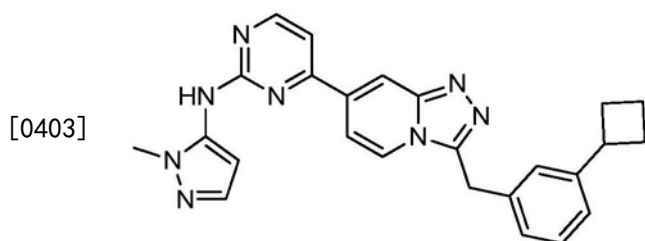
[0398] 实施例14



[0400] 4-(3-((苯甲硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0401] 根据实施例6的程序,用2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸替代2-(苯甲硫基)乙酸制备4-(3-((苯甲硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0428g,0.0814mmol,40.4%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.79(s,1H),8.59(d,1H),8.23(d,1H),7.74(d,1H),7.65(d,1H),7.51(d,1H),7.20(m,5H),6.56(d,1H),4.19(s,2H),3.94(s,3H),3.63(s,2H)。LCMS(APCI+) m/z=429.2。

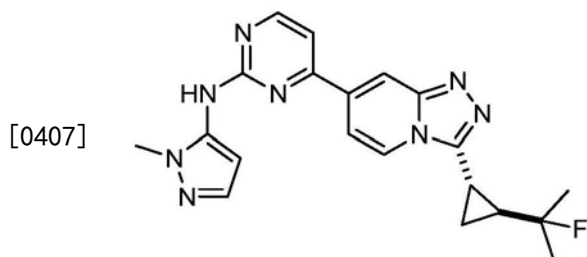
[0402] 实施例15



[0404] 4-(3-(3-环丁基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0405] 根据实施例5的程序,用环丁基溴化锌(II)替代环丙基溴化锌(II)制备4-(3-(3-环丁基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺。LCMS(APCI+) m/z=437.2。

[0406] 实施例16

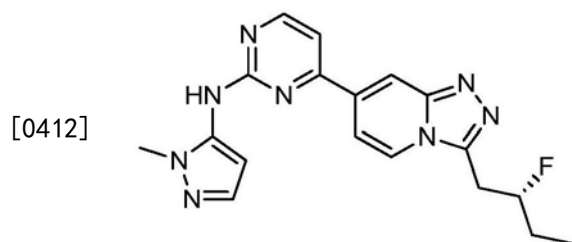


[0408] 4-(3-((1S*,2S*)-2-(2-氟丙-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0409] 步骤1:在0℃下添加甲基溴化镁(0.249mL,0.748mmol)至含(1S,2S)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙烷甲酸乙酯(0.072g,0.178mmol)的乙醚(1.78mL,0.178mmol)中。接着在室温下搅拌混合物30分钟。接着将此在0℃下用NH₄Cl淬灭。用EtOAc和水处理混合物。有机物用EtOAc萃取两次,用盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。接着使用DCM:MeOH:NH₄(90:10:1)将此在管柱上纯化,并且在制备型HPLC上进一步纯化以产生2-((1S*,2S*)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)丙-2-醇(0.0267g,0.0548mmol,30.8%产率)。LCMS (APCI+) m/z=391.2。

[0410] 步骤2:在-78℃下添加DAST(0.00690mL,0.0564mmol)至含2-((1S*,2S*)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)丙-2-醇(0.020g,0.051mmol)的DCM(0.17mL,0.051mmol)中。将此搅拌1小时。接着将此用饱和NaHCO₃淬灭,并且用DCM和水处理。有机物用DCM萃取,用盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。接着使用DCM:MeOH:NH₄(90:10:1)将此在管柱上纯化,并且在制备型HPLC上进一步纯化以产生4-(3-((1S*,2S*)-2-(2-氟丙-2-基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0106g,0.0217mmol,42.3%产率)。LCMS (APCI+) m/z=393.2。

[0411] 实施例17



[0413] (R)-4-(3-(2-氟丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

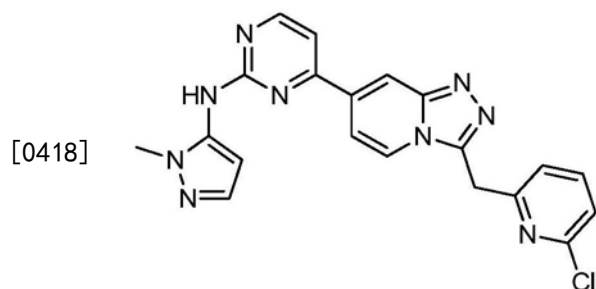
[0414] 步骤1:将4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(80mg,0.28mmol)溶解于DMF(4mL)中,并且用(S)-3-羟基戊酸(40.1mg,0.34mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(59.76mg,0.3117mmol)、1-羟基苯并三唑(42.12mg,0.3117mmol)和N,N-二异丙基乙胺(74.0402μL,0.425074mmol)处理。在室温下搅拌混合物1小时,并且LC/MS显示完全转化成所需产物。混合物用水稀释,并且水层用20%IPA:DCM萃取,接着干燥,过滤并浓缩。粗产物向前推进至下一步骤。

[0415] 步骤2:将(S)-3-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)戊烷酰肼(108mg,0.282mmol)于乙酸(3mL)中的溶液放置在180℃下的微波反应器中30分钟。浓缩混合物,并且残余物通过反相HPLC纯化以产生(S)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-2-醇(18mg,17%)。

[0416] 步骤3:向deoxyfluor(11mg,0.045mmol)于DCM(5mL)中的冷(-78℃)溶液中添加呈于DCM(2mL)中的溶液形式的(S)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-2-醇(0.015g,0.041mmol)。在1小时之后,LC/MS显示无

反应。向此中再添加1.0当量deoxyfluor,并且在室温下再搅拌混合物1小时。向此中再添加3.0当量deoxyfluor,并且将混合物和此在室温下再搅拌1小时。混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃淬灭。水层用DCM萃取,并且干燥有机物,过滤并浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物以产生(R)-4-(3-(2-氟丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(7.5mg,45%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.56(d,1H),8.39(s,1H),8.15(d,1H),7.53(m,2H),7.29(d,1H),7.03(s,1H),6.36(s,1H),4.93(d,1H),3.83(s,3H),3.51(m,2H),1.79(m,2H),1.08(t,3H)。LCMS(APCI+) m/z=367.2。

[0417] 实施例18

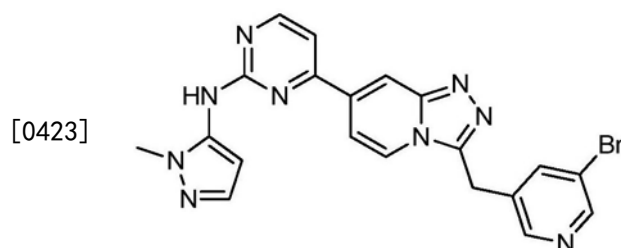


[0419] 4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0420] 步骤1:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(76.8mg,0.272mmol)溶解于DMF(4mL)中,并且用2-(6-氯吡啶-2-基)乙酸(49.0mg,0.286mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(57.4mg,0.299mmol)、1-羟基苯并三唑(40.4mg,0.299mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.0948mL,0.544mmol)处理。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水(3X)和盐水(1X)洗涤。有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯和乙酸乙酯:MeOH(20:1)洗脱以产生2-(6-氯吡啶-2-基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰肼(80mg,67%)。

[0421] 步骤2:在微波容器中,将2-(6-氯吡啶-2-基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰肼(80mg,0.1835mmol)溶解于ACN(6mL)中,并且用三氯氧磷(85.54μL,0.9177mmol)处理。加热混合物至100℃,过夜。冷却混合物并浓缩。将残余物溶解于MeOH中,并且通过反相HPLC纯化以产生4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(7.1mg,9.2%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.56(d,1H),8.40(m,2H),7.61(t,1H),7.54(m,2H),7.27(m,2H),6.87(s,1H),4.71(s,2H),3.82(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=418.1。

[0422] 实施例19



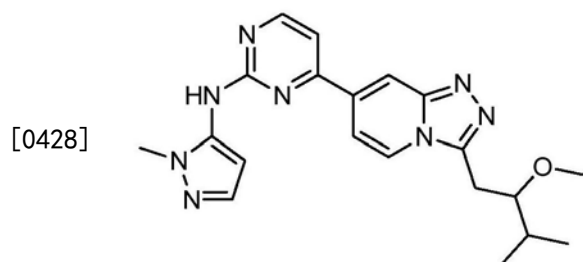
[0424] 4-(3-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-

1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺

[0425] 步骤1: 将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (200mg, 0.708mmol) 溶解于DMF (4mL) 中, 并且用2-(5-溴吡啶-3-基) 乙酸 (160.7mg, 0.744mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (149.4mg, 0.7793mmol)、1-羟基苯并三唑 (105.3mg, 0.7793mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (185.1μL, 1.063mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物用水稀释, 并且水层用20% IPA:DCM萃取, 干燥, 过滤并浓缩。产物2-(5-溴吡啶-3-基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 乙酰肼以粗产物形式向前推进。

[0426] 步骤2: 将2-(5-溴吡啶-3-基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 乙酰肼 (340mg, 0.708mmol) 于乙酸中的溶液放置在180℃下的微波反应器中30分钟。浓缩混合物, 并且残余物通过柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯:MeOH (9:1) 洗脱以产生4-(3-((5-溴吡啶-3-基) 甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (0.327g, 61%)。¹HNMR (400MHz, MeOD) 9.60 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.62 (m, 3H), 8.58 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 462.1, 464.1 (溴同位素)。

[0427] 实施例20

4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺

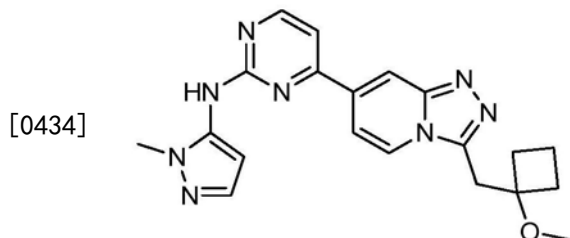
[0430] 步骤1: 向(E)-4-甲基戊-2-烯酸甲酯 (3.71g, 28.9mmol) 于MeOH (10mL) 中的溶液中添加三甲基膦 (0.599mL, 5.79mmol)。密封反应容器, 并且加热混合物至45℃, 持续7天。浓缩混合物, 并且将残余物溶解于MeOH (5mL) 中并与4N氢氧化钠 (14.5mL, 57.9mmol) 一起在室温下搅拌过夜。次日早晨, 浓缩混合物以移除MeOH, 并且残余物用乙酸乙酯 (2X) 洗涤。将水层酸化至pH约2, 接着用乙酸乙酯 (2X) 萃取。干燥合并的有机物, 过滤并浓缩以产生3-甲氧基-4-甲基戊酸 (1.4g, 33%)。

[0431] 步骤2: 将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (160mg, 0.567mmol) 溶解于DMF (4mL) 中, 并且用3-甲氧基-4-甲基戊酸 (124mg, 0.85mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (119.5mg, 0.623mmol)、1-羟基苯并三唑 (84.24mg, 0.6234mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (148.1μL, 0.8501mmol) 处理。在室温下搅拌混合物1小时。混合物用水稀释, 并且水层用乙酸乙酯 (2X) 萃取, 干燥, 过滤并浓缩以产生3-甲氧基-4-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 戊烷酰肼。将此以粗物质形式向前推进。

[0432] 步骤3: 将3-甲氧基-4-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基) 嘧啶-4-基) 吡啶-2-基) 戊烷酰肼 (232mg, 0.565mmol) 于乙酸 (3mL) 中的溶液放置在150℃下的微波

反应器中15分钟。浓缩混合物,并且通过反相HPLC纯化以产生4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(137mg, 61%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) 8.56(dd, 1H), 8.36(s, 1H), 8.25(d, 1H), 7.93(d, 1H), 7.51(m, 2H), 7.30(dd, 1H), 6.86(s, 1H), 6.37(s, 1H), 3.83(s, 3H), 3.48(m, 1H), 3.12(s, 3H), 2.02(m, 1H), 1.85(s, 1H), 1.79(s, 1H), 1.60(s, 6H)。LCMS (APCI+) m/z=393.2。

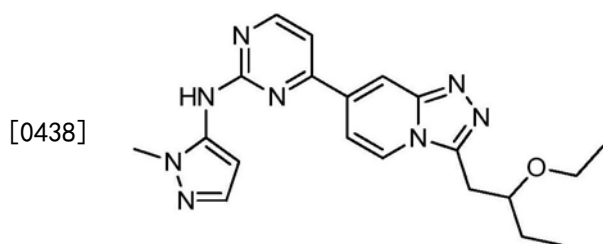
[0433] 实施例21



[0435] 4-(3-((1-甲氧基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0436] 根据实施例20的程序,用亚环丁基-乙酸乙酯替代(E)-4-甲基戊-2-烯酸甲酯制备4-(3-((1-甲氧基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.047g, 42%)。LCMS (APCI+) m/z=391.1。

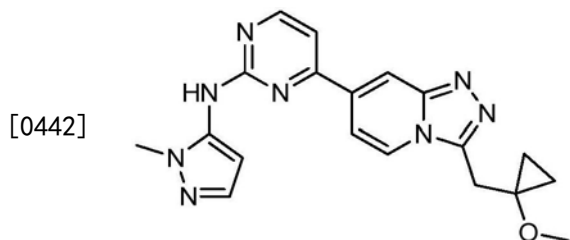
[0437] 实施例22



[0439] 4-(3-(2-乙氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0440] 根据实施例20的程序,在步骤1中用(E)-戊-2-烯酸甲酯替代(E)-4-甲基戊-2-烯酸甲酯,以及用乙醇替代甲醇制备4-(3-(2-乙氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.058g, 26%)。LCMS (APCI+) m/z=393.2。

[0441] 实施例23

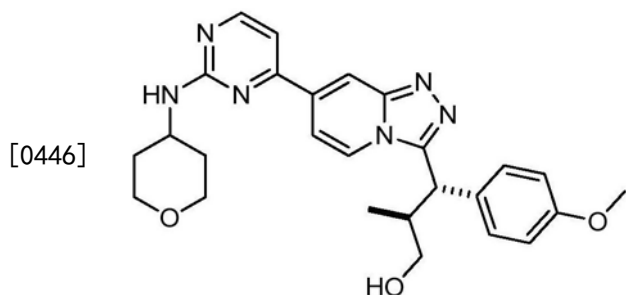


[0443] 4-(3-((1-甲氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0444] 根据实施例20的程序,在步骤1中用2-亚环丙基乙酸乙酯替代(E)-4-甲基戊-2-烯酸甲酯,以及用乙醇替代甲醇制备4-(3-((1-甲氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.060g, 56%)。LCMS (APCI+) m/z=

377.2。

[0445] 实施例24



[0447] (2S*,3S*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇

[0448] 步骤1:使2-(4-甲氧基苯基)乙酸(3.33g,20.0mmol)、1-氯丙-2-酮(1.68mL,20.0mmol)、K₂CO₃(9.97g,72.1mmol)于ACN(40mL)中的混悬液回流12小时。冷却混合物至室温,并且通过过滤移除不溶物。浓缩滤液以产生3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基呋喃-2(5H)-酮(3.5g,85.5%)。

[0449] 步骤2:向3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基呋喃-2(5H)-酮(0.99g,4.8mmol)于MeOH:乙酸乙酯(1:1,20mL)中的溶液中添加Pd/C(0.52g,0.48mmol)。混合物用N₂净化10分钟,接着在室温下在H₂气球下放置12小时。通过过滤移除Pd,并且浓缩滤液以产生(3S*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(0.95g,95%)。

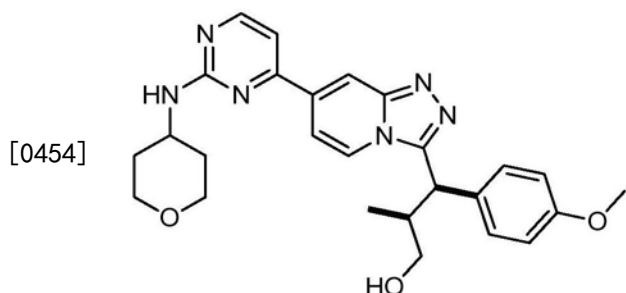
[0450] 步骤3:向(3S*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(0.56g,2.72mmol)于THF(6mL)中的冷(-78℃)溶液中逐滴添加含1.5M DIBAL-H(2.44mL,3.67mmol)的甲苯,并且搅拌反应混合物30分钟,此时浴温已达到-30℃。TLC显示完全转变为极性更大的斑点。反应混合物用水小心淬灭,接着用乙酸乙酯和0.5N酒石酸钾钠稀释。搅拌反应混合物1小时,并且分离各层。干燥有机物,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(5:1)洗脱以产生(2S*,3S*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基四氢呋喃-2-醇(0.46g,81.3%)。

[0451] 步骤4:向(2S*,3S*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基四氢呋喃-2-醇(0.27g,1.3mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(“TBDMS-Cl”)(0.250g,1.66mmol)、咪唑(0.124g,1.82mmol)和1,8-二氮杂双环十一-7-烯(“DBU”)(0.0194mL,0.130mmol)。在室温下搅拌反应混合物3小时。LC/MS显示完全转变为两个极性较小的峰。TLC显示两个斑点。反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且有机物用盐水(2X)洗涤,干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(100:1)洗脱以产生(2S*,3S*)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁醛(0.131g,31%)。

[0452] 步骤5:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.116g,0.406mmol)溶解于EtOH(6mL)中,并且用(2S*,3S*)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁醛(0.131g,0.406mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物,并且将残余物溶解于DCM(6mL)中并用二乙酸碘苯(0.170g,0.528mmol)处理。在3小时之后,LC/MS显示形成仍然具有TBS的所需产物(M+1 589)。浓缩反应混合物,并且将残余物溶解于THF中并用4N HCl(2mL)处理30分钟。LC/MS显示完全转化成所需产物。浓缩反应混合物,并且将残余物碱化并用乙酸乙酯萃取。干燥有机物,过滤并浓缩。粗产物通

过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:乙酸乙酯:MeOH (20:1) 洗脱以产生 (2S*,3S*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇 (0.058g,30%)。LCMS (APCI+) $m/z=475.2$ 。

[0453] 实施例25



[0455] (2S*,3R*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇

[0456] 步骤1:在室温下用DBU (0.0289mL,0.194mmol) 处理 (3S,4S)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基二氢呋喃-2 (3H)-酮 (0.40g,1.94mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液12小时。粗物质NMR显示9:1比率的反式/顺式混合物。浓缩混合物,并且粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯 (7:1) 洗脱以产生 (3R*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基二氢呋喃-2 (3H)-酮 (0.284g,71%)。

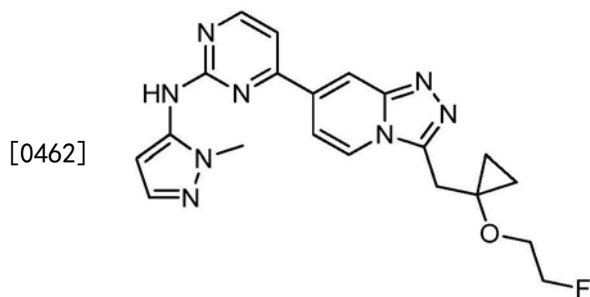
[0457] 步骤2:向 (3R*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基二氢呋喃-2 (3H)-酮 (0.284g,1.377mmol) 于THF (6mL) 中的冷 (-78℃) 溶液中逐滴添加含1.5M DIBAL-H (1.239mL,1.859mmol) 的甲苯,并且搅拌混合物30分钟,此时浴温已达到-30℃。TLC显示形成极性更大的斑点以及一定起始物质。冷却反应混合物至-60℃,并且向此中再添加1.5M DIBAL (0.2mL)。搅拌混合物30分钟,并且将它用水小心淬灭并用EtOAc和0.5N酒石酸钾钠稀释。搅拌混合物1小时,并且分离各层。干燥有机物,过滤并浓缩。粗产物使用柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯 (5:1) 洗脱以产生 (3R*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基四氢呋喃-2-醇 (0.263g,91%)。

[0458] 步骤3:向 (3R*,4S*)-3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基四氢呋喃-2-醇 (0.263g,1.263mmol) 于DMF (4mL) 中的溶液中添加TBDMS-Cl (0.2436g,1.616mmol) 和咪唑 (0.1204g,1.768mmol)。在环境温度下搅拌混合物2小时。混合物用EtOAc稀释,并且有机物用盐水 (2X) 洗涤,干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯 (100:1) 洗脱以产生 (2R*,3S*)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁醛 (0.35g,85.9%)。

[0459] 步骤4:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (0.032g,0.11mmol) 溶解于EtOH (6mL) 中,并且用 (2R,3S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基丁醛 (0.036g,0.11mmol) 处理。在环境温度下搅拌混合物12小时。浓缩混合物,并且将残余物溶解于DCM (6mL) 中并用二乙酸碘苯 (0.047g,0.15mmol) 处理。在环境温度下搅拌反应12小时。浓缩混合物,并且通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯 (1:2)、己烷:乙酸乙酯 (1:4)、乙酸乙酯洗脱以产生4-(3-((1R*,2S*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (0.052g,79%)。

[0460] 步骤5:在环境温度下用1.0M TBAF处理4-(3-((1R*,2S*)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.052g,0.088mmol)于THF(5mL)中的溶液30分钟。浓缩混合物,并且将残余物溶解于EtOAc中并用盐水洗涤两次。干燥有机物,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用乙酸乙酯:MeOH(20:1)、乙酸乙酯:MeOH(1:1)洗脱以产生(2S*,3R*)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇(0.030g,71.5%)。LCMS (APCI+) $m/z=475.2$ 。

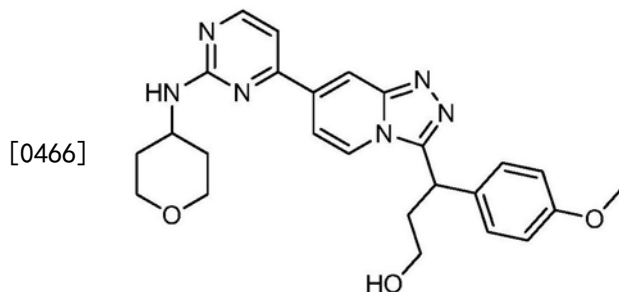
[0461] 实施例26



[0463] 4-(3-((1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0464] 根据实施例23的程序,用2-氟乙醇替代甲醇制备4-(3-((1-(2-氟乙氧基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.066g,57%)。LCMS (APCI+) $m/z=409.2$ 。

[0465] 实施例27



[0467] 3-(4-甲氧基苯基)-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇

[0468] 步骤1:通过注射器向二异丙胺(5.84mL,41.7mmol)于THF(12mL)中的-78℃溶液中添加2.5M丁基锂(16.7mL,41.7mmol)于己烷中的溶液。在-78℃下搅拌混合物10分钟,升温至0℃,持续5分钟,并且冷却至-78℃,持续10分钟。使用导管在-78℃下添加2-(4-甲氧基苯基)乙酸(3.30g,19.9mmol)于THF(12mL)中的溶液至二异丙基酰胺锂(“LDA”)溶液中。在-78℃下搅拌反应混合物20分钟,升温至环境温度并搅拌45分钟。通过注射器添加1,3,2-二氧硫杂环戊烷2,2-二氧化物(2.46g,19.9mmol)于THF(12mL)中的溶液。添加二甲基醚(“DME”)(10mL),并且使反应混合物回流16小时。冷却至环境温度并浓缩。将残余物分配于EtOAc与水之间。水层用EtOAc(3X)萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃洗涤,干燥,过滤并浓缩以产生3-(4-甲氧基苯基)二氢呋喃-2(3H)-酮(2.22g,58.2%)。

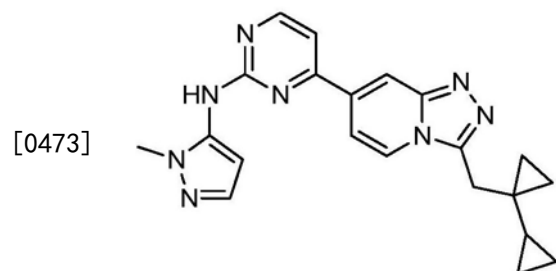
[0469] 步骤2:向3-(4-甲氧基苯基)二氢呋喃-2(3H)-酮(0.22g,1.14mmol)于THF(6mL)中

的冷(-78℃)溶液中逐滴添加含1.5M DIBAL-H(1.03mL, 1.55mmol)的甲苯,并且搅拌混合物30分钟,此时浴温已达到-30℃。混合物用水小心淬灭,并且用EtOAc和0.5N酒石酸钾钠稀释。搅拌混合物1小时,并且分离各层。干燥有机物,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(5:1)洗脱以产生3-(4-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-醇(0.14g, 63%)。

[0470] 步骤3:向3-(4-甲氧基苯基)四氢呋喃-2-醇(0.140g, 0.721mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加TBDMS-Cl(0.139g, 0.923mmol)、咪唑(0.0687g, 1.01mmol)和DBU(0.0108mL, 0.0721mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。LC/MS显示完全转变为极性较小的峰。混合物用EtOAc稀释,并且有机物用盐水(2X)洗涤,干燥,过滤并浓缩。粗产物通过柱色谱法纯化,用己烷:EtOAc(50:1)洗脱以产生4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)丁醛。

[0471] 步骤4:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.0687g, 0.240mmol)溶解于EtOH(6mL)中,并且用4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(4-甲氧基苯基)丁醛(0.074g, 0.240mmol)处理。在环境下搅拌反应混合物1小时。浓缩混合物,并且将残余物溶解于DCM(6mL)中并用二乙酸碘苯(0.100g, 0.312mmol)处理。在环境温度下搅拌反应混合物24小时。浓缩混合物,并且通过反相HPLC纯化。TBS基团已在HPLC纯化(溶剂含有0.1%TFA)中脱落。物质在制备型TLC板上进一步纯化,用乙酸乙酯:MeOH(20:1)洗脱以产生3-(4-甲氧基苯基)-3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇(0.0058g, 5.25%)。LCMS (APCI+) m/z = 461.2。

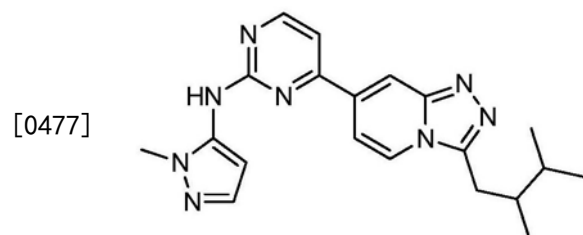
[0472] 实施例28



[0474] 4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0475] 根据实施例6的程序,用2-([1,1'-双(环丙)]-1-基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(36.2mg, 34.4%)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) 9.59(s, 1H), 8.69(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.55(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.40(d, 1H), 6.31(d, 1H), 3.71(s, 3H), 3.28(s, 2H), 1.14(m, 1H), 0.45(t, 2H), 0.21(t, 2H), 0.12(m, 2H), -0.24(m, 2H)。LCMS (APCI+) m/z = 387.2。

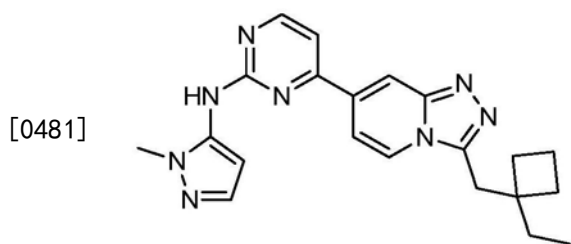
[0476] 实施例29



[0478] 4-(3-(2,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0479] 根据实施例6的程序,用3,4-二甲基戊酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-(2,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.044g,34.5%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 9.60(s,1H),8.60(m,2H),8.54(s,1H),7.69(d,1H),7.62(d,1H),7.40(s,1H),6.31(s,1H),3.71(s,3H),3.15(dd,1H),2.95(dd,1H),2.01(m,1H),1.68(m,1H),0.92(dd,6H),0.83(d,3H)。LCMS(APCI+) m/z=377.2。

[0480] 实施例30



[0482] 4-(3-((1-乙基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0483] 步骤1:将2-亚环丁基乙酸乙酯(408.9mg,2.917mmol)溶解于THF(14.6mL,0.2M)中。溶液用N₂脱气,并且用碘化铜(I)(611.1mg,3.209mmol)处理。将此冷却至0℃,并且用氯三甲基甲硅烷(405.8μL,3.209mmol)处理。在0℃下搅拌混合物10分钟,接着用乙基溴化镁(2917μL,2.917mmol)处理。将此在0℃下搅拌1小时。混合物用水淬灭,并且有机物用Et₂O萃取两次,用盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。接着将此浓缩以产生2-(1-乙基环丁基)乙酸乙酯(0.2675g,53.8%)。

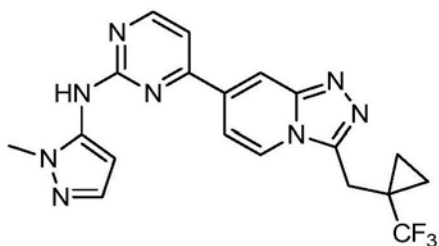
[0484] 步骤2:将2-(1-乙基环丁基)乙酸乙酯(267.5mg,1.571mmol)溶解于4:1THF:MeOH(7.9mL,0.2M)中,并且用氢氧化钾(2M于水中)(2357μL,4.714mmol)处理。在环境温度下将此搅拌16小时。用DCM和4.0N HCl处理混合物。有机物用DCM萃取两次,用盐水洗涤,并且用Na₂SO₄干燥。将此浓缩以产生2-(1-乙基环丁基)乙酸。

[0485] 步骤3:将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(63.6mg,0.225mmol)溶解于DMF(1.2mL,0.2M)中,并且用2-(1-乙基环丁基)乙酸(35.24mg,0.2478mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(47.51mg,0.2478mmol)、1-羟基苯并三唑(33.49mg,0.2478mmol)和N,N-二异丙基乙胺(78.48μL,0.4506mmol)处理。在环境温度下搅拌混合物16小时。浓缩混合物,并且以粗物质形式向前推进至下一步骤。

[0486] 步骤4:将2-(1-乙基环丁基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰肼(91.0mg,0.224mmol)溶解于AcOH(2.3mL,0.1M)中,并且在微波中加热至180℃,持续10分钟。浓缩混合物,并且在反相制备型HPLC上纯化以产生4-(3-((1-乙基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(32.6mg,37.5%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 9.59(s,1H),8.68(d,1H),8.61(d,1H),8.55(s,1H),7.69(d,1H),7.63(d,1H),7.40(d,1H),6.31(s,1H),3.72(s,3H),3.24(s,2H),1.94(m,2H),1.78(m,4H),1.56(m,2H),0.88(t,3H)。LCMS(APCI+) m/z=389.2。

[0487] 实施例31

[0488]

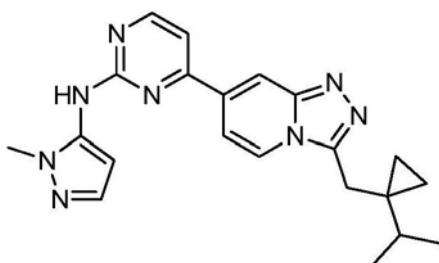


[0489] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0490] 根据实施例6的程序,用2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.0502g,34.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 9.60(s,1H),8.62(m,2H),8.56(s,1H),7.68(m,2H),7.40(d,1H),6.32(d,1H),3.72(s,3H),3.61(s,2H),1.05(m,4H)。LCMS(APCI+) m/z=415.1。

[0491] 实施例32

[0492]

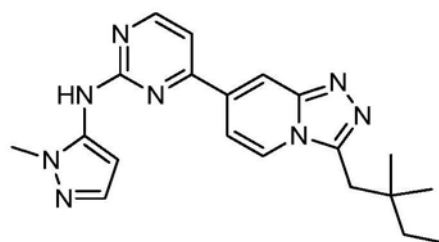


[0493] 4-(3-((1-异丙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0494] 根据实施例6的程序,用2-(1-异丙基环丙基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-((1-异丙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.025.6g,24.1%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 9.54(s,1H),8.62(d,1H),8.52(d,2H),7.66(m,2H),7.40(d,1H),6.31(s,1H),3.72(s,3H),3.26(s,2H),1.32(m,1H),0.89(d,6H),0.35(m,2H),0.26(m,2H)。LCMS(APCI+) m/z=389.2。

[0495] 实施例33

[0496]

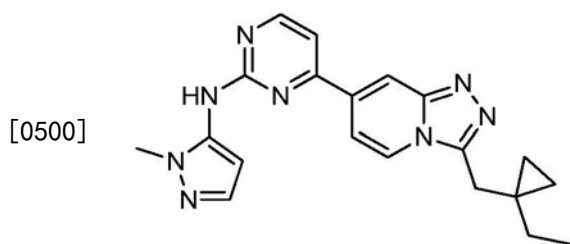


[0497] 4-(3-(2,2-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0498] 根据实施例6的程序,用3,3-二甲基戊酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-(2,2-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0456g,33.8%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 9.59(s,1H),8.71(d,1H),8.61(d,1H),8.54(s,1H),7.69(d,1H),7.61(d,1H),7.40(s,1H),6.31(s,1H),3.72(s,3H),3.05(s,2H),1.37

(m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.89 (t, 3H)。LCMS (APCI+) m/z = 377.2。

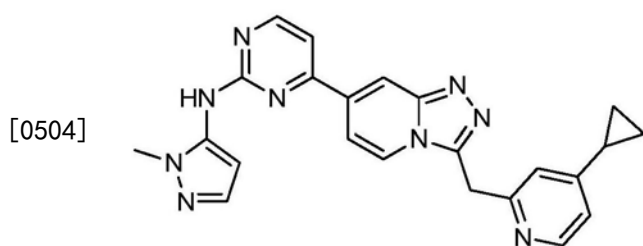
[0499] 实施例34



[0501] 4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0502] 根据实施例6的程序,用2-(1-乙基环丙基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0456g, 33.8%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 9.59 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.91 (t, 3H), 0.47 (m, 2H), 0.36 (m, 2H)。LCMS (APCI+) m/z = 375.2。

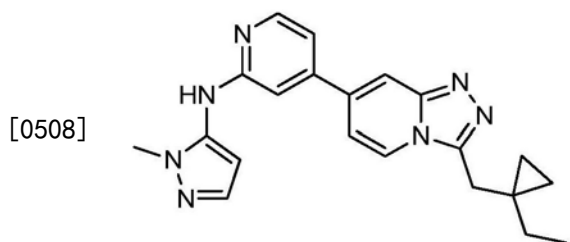
[0503] 实施例35



[0505] 4-(3-((4-环丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0506] 根据实施例6的程序,用2-(4-环丙基吡啶-2-基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-((4-环丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.0043, 15.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.53 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 0.74 (m, 2H)。LCMS (APCI+) m/z = 424.2。

[0507] 实施例36



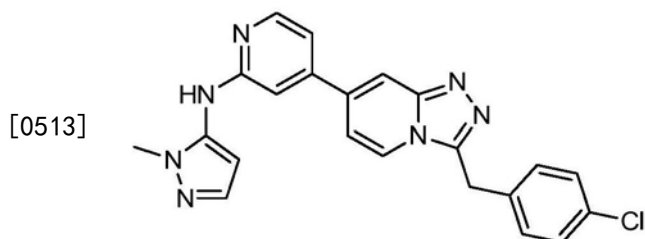
[0509] 4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0510] 步骤1:将2'-胍基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺(89.7mg, 0.319mmol)溶解于DMF(1.6mL, 0.2M)中,并且用2-(1-乙基环丙基)乙酸(44.95mg,

0.3507mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(67.24mg,0.3507mmol)、1-羟基苯并三唑(47.39mg,0.3507mmol)和N,N-二异丙基乙胺(111.08μL,0.6377mmol)处理。在环境温度下搅拌混合物16小时。浓缩混合物,并且以粗物质形式推进至下一步骤。

[0511] 步骤2:将2-(1-乙基环丙基)-N'-(2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)乙酰肼(124.0mg,0.3168mmol)溶解于AcOH(1.6mL,0.1M)中,并且在微波中加热至180℃,持续10分钟。浓缩混合物,并且在反相制备型HPLC上纯化以产生4-(3-((1-乙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(0.0393g,33.2%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.92(s,1H),8.58(d,1H),8.23(d,1H),8.10(s,1H),7.35(s,1H),7.26(m,2H),7.13(s,1H),6.30(s,1H),3.70(s,3H),3.19(s,2H),1.28(m,2H),0.92(t,3H)。LCMS(APCI+) m/z=374.2。

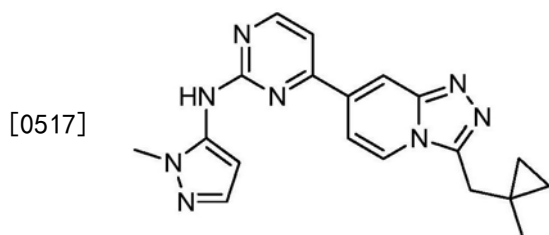
[0512] 实施例37



[0514] 4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0515] 根据实施例36的程序,用2-(4-氯苯基)乙酸替代2-(1-乙基环丙基)乙酸制备4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺(0.0267g,14.5%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.91(s,1H),8.49(d,1H),8.23(d,1H),8.12(s,1H),7.37(m,5H),7.25(dd,2H),7.11(s,1H),6.28(d,1H),4.60(s,2H),3.69(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=416.1。

[0516] 实施例38

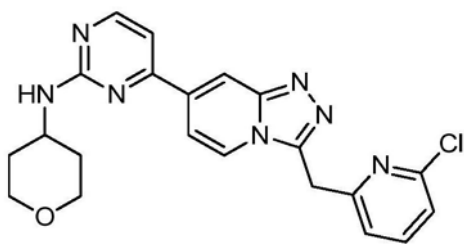


[0518] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-甲基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0519] 根据实施例6的程序,用2-(1-甲基环丙基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((1-甲基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺(0.0028g,5.25%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.56(d,1H),8.40(s,1H),8.07(d,1H),7.56(d,1H),7.52(d,1H),7.30(d,1H),7.03(s,1H),6.36(d,1H),3.83(s,3H),3.17(s,2H),1.12(s,3H),0.87(m,1H),0.52(t,2H),0.49(t,2H)。LCMS(APCI+) m/z=361.2。

[0520] 实施例39

[0521]

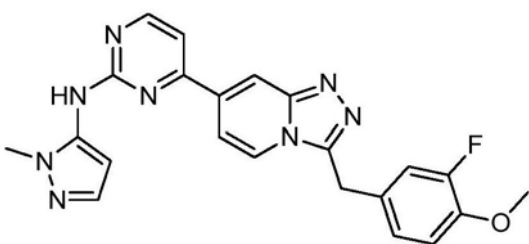


[0522] 4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0523] 将4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(102.2mg, 0.3569mmol)溶解于DCM(3.6mL, 0.1M)中,并且用(6-氯吡啶-2-基)乙酸(61.24mg, 0.3569mmol)、三苯基膦(280.85mg, 1.0708mmol)、N,N-二异丙基乙胺(124.34μL, 0.71386mmol)和三氯乙腈(143.2μL, 1.428mmol)处理。接着在微波中将此加热至150℃,持续5分钟。浓缩混合物,并且在反相制备型HPLC上纯化以产生4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(0.0218g, 14.4%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.56(m, 2H), 8.44(d, 1H), 7.86(t, 1H), 7.69(d, 1H), 7.44(dd, 2H), 7.37(d, 2H), 4.78(s, 2H), 4.06(s, 1H), 3.90(d, 2H), 3.44(m, 2H), 1.89(d, 2H), 1.56(m, 2H)。LCMS(APCI+) m/z=422.1。

[0524] 实施例40

[0525]

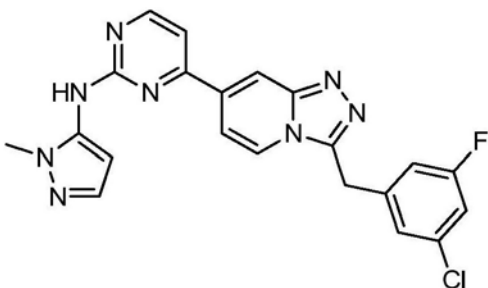


[0526] 4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0527] 根据实施例6,使用2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60(s, 1H), 8.61(d, 1H), 8.55(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 7.09(m, 2H), 6.31(d, 1H), 4.52(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.71(s, 3H); m/z(APCI-正) M+1=431.2。

[0528] 实施例41

[0529]

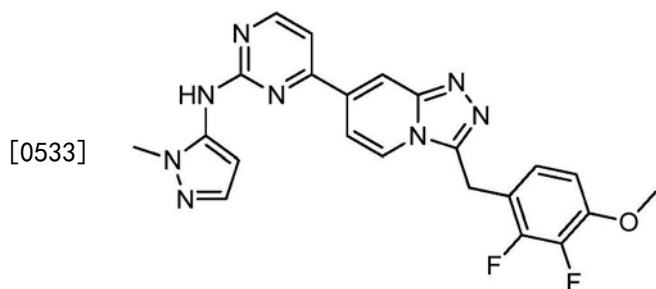


[0530] 4-(3-(3-氯-5-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0531] 根据实施例6,使用2-(3-氯-5-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR(400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60

(s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=435.1。

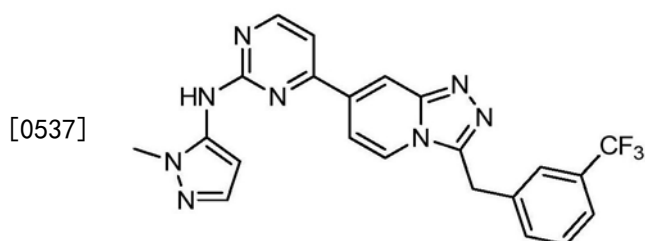
[0532] 实施例42



[0534] 4-(3-(2,3-二氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0535] 根据实施例6,使用2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=449.2。

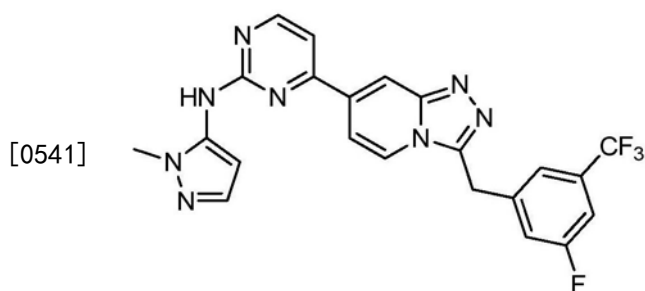
[0536] 实施例43



[0538] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0539] 根据实施例6,使用2-(3-(三氟甲基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=451.2。

[0540] 实施例44

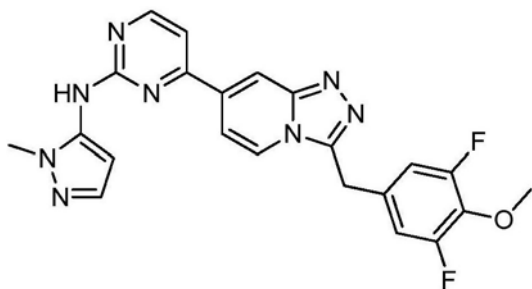


[0542] 4-(3-(3-氟-5-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0543] 根据实施例6,使用2-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.60 (t, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=469.1。

[0544] 实施例45

[0545]

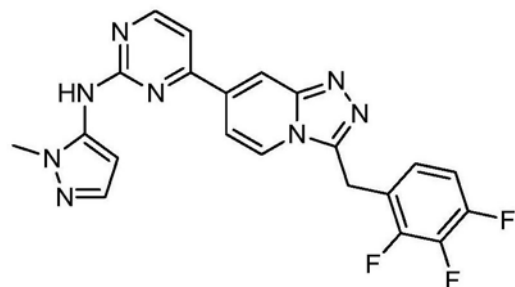


[0546] 4-(3-(3,5-二氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0547] 根据实施例6,使用2-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=449.2。

[0548] 实施例46

[0549]

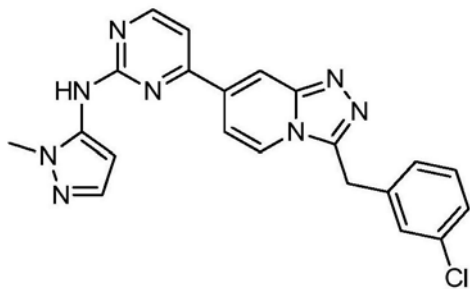


[0550] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2,3,4-三氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0551] 根据实施例6,使用2-(2,3,4-三氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.18-7.34 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=437.1。

[0552] 实施例47

[0553]

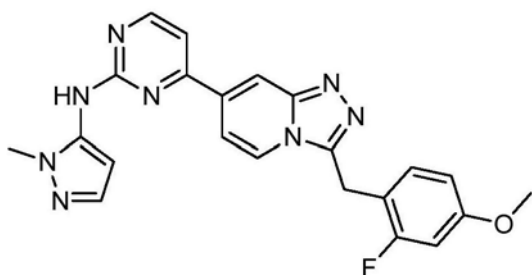


[0554] 4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0555] 根据实施例4,使用2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.62 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=417.1。

[0556] 实施例48

[0557]

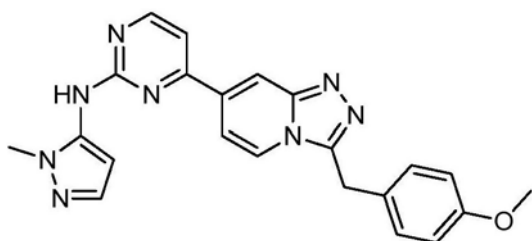


[0558] 4-(3-(2-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0559] 根据实施例6,使用2-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=431.2。

[0560] 实施例49

[0561]

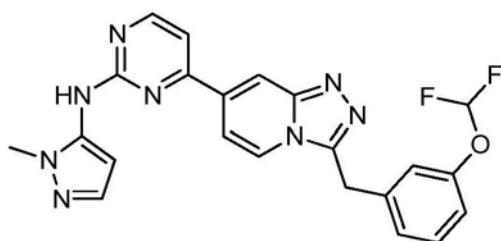


[0562] 4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0563] 根据实施例6,使用2-(4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.30 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (s, 6H); m/z (APCI-正) M+1=413.2。

[0564] 实施例50

[0565]

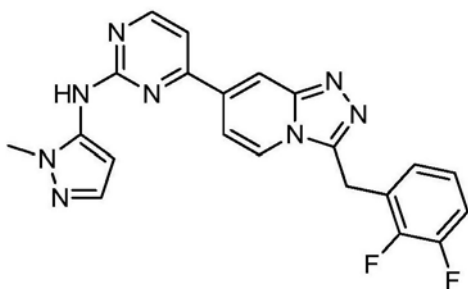


[0566] 4-(3-(3-(二氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0567] 根据实施例6,使用2-(3-(二氟甲氧基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H), 6.30 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=449.2。

[0568] 实施例51

[0569]

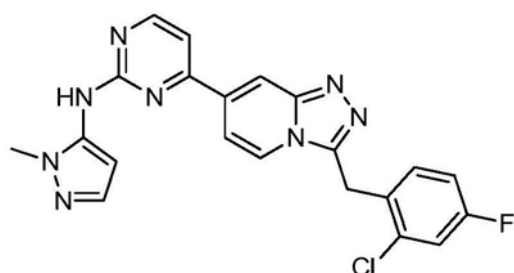


[0570] 4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0571] 根据实施例4,使用2-(2,3-二氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.62 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.11-7.34 (m, 4H), 6.42 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=419.1。

[0572] 实施例52

[0573]

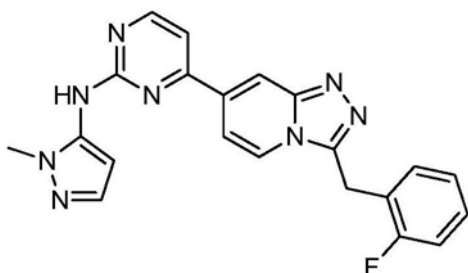


[0574] 4-(3-(2-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0575] 根据实施例6,使用2-(2-氯-4-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=435.1。

[0576] 实施例53

[0577]

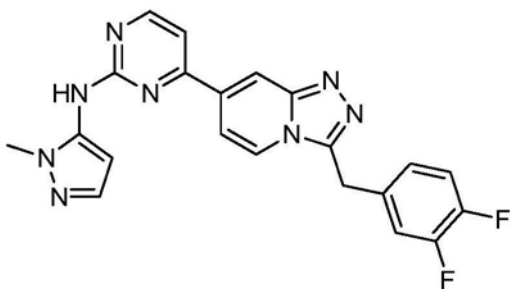


[0578] 4-(3-(2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0579] 根据实施例6,使用2-(2-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=401.2。

[0580] 实施例54

[0581]

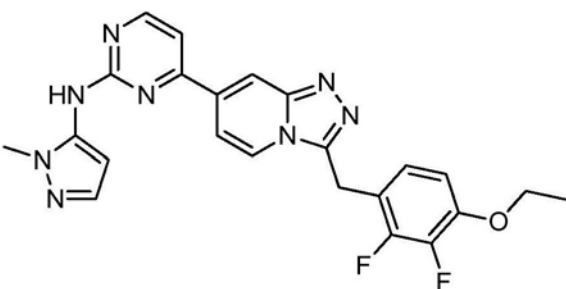


[0582] 4-(3-(3,4-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0583] 根据实施例6,使用2-(3,4-二氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.60 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=419.1。

[0584] 实施例55

[0585]

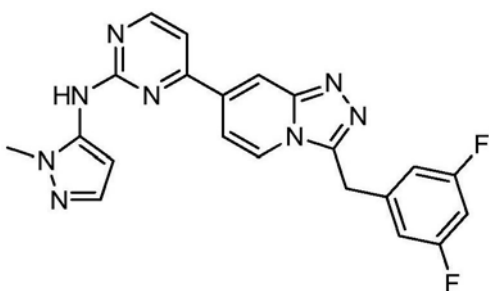


[0586] 4-(3-(4-乙氧基-2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0587] 根据实施例6,使用2-(4-乙氧基-2,3-二氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 6.94-7.08 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.12 (q, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.35 (t, 3H); m/z (APCI-正) M+1=463.2。

[0588] 实施例56

[0589]

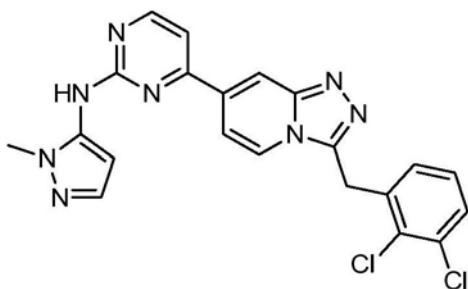


[0590] 4-(3-(3,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0591] 根据实施例6,使用2-(3,5-二氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.05-7.22 (m, 3H), 6.31 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=419.1。

[0592] 实施例57

[0593]

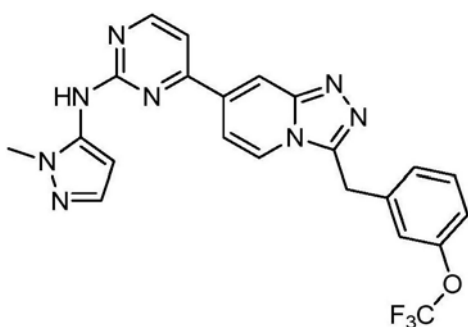


[0594] 4-(3-(2,3-二氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0595] 根据实施例6,使用2-(2,3-二氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24-7.38 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=451.1。

[0596] 实施例58

[0597]

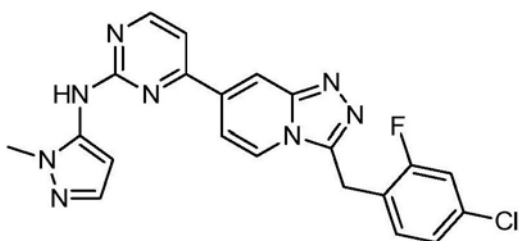


[0598] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0599] 根据实施例6,使用2-(3-(三氟甲氧基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=467.1。

[0600] 实施例59

[0601]

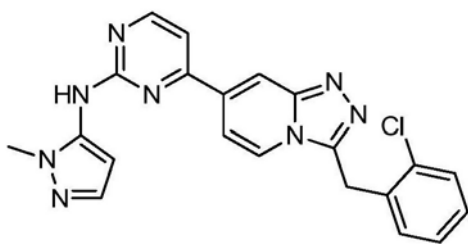


[0602] 4-(3-(4-氯-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0603] 根据实施例6,使用2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=435.1。

[0604] 实施例60

[0605]

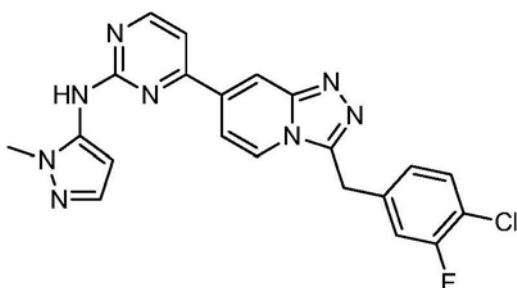


[0606] 4-(3-(2-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0607] 根据实施例4,使用2-(2-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.61 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=417.1。

[0608] 实施例61

[0609]

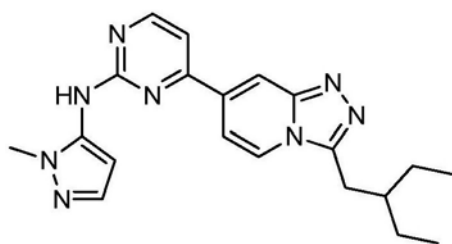


[0610] 4-(3-(4-氯-3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0611] 根据实施例4,使用2-(4-氯-3-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.54-8.62 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 4.75 (s, 2H), 3.91 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=435.1。

[0612] 实施例62

[0613]

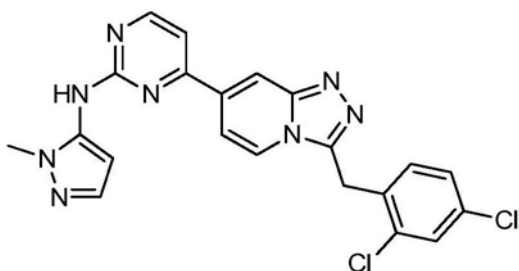


[0614] 4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0615] 根据实施例6,使用3-乙基戊酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.35 (m, 4H), 0.87 (t, 6H); m/z (APCI-正) M+1=377.2。

[0616] 实施例63

[0617]

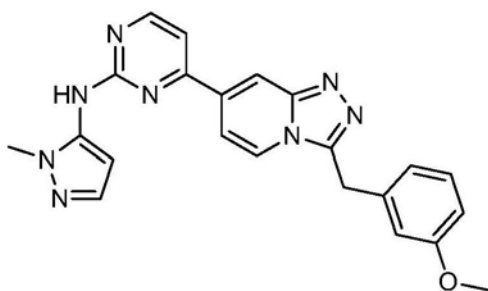


[0618] 4-(3-(2,4-二氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0619] 根据实施例6,使用2-(2,4-二氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.60 (m, 3H), 7.69 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 6.31 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=454.1。

[0620] 实施例64

[0621]

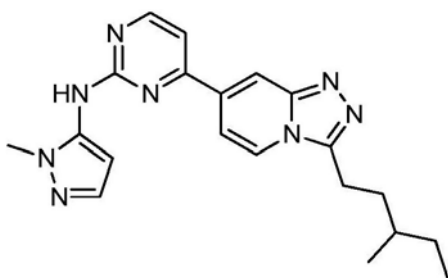


[0622] 4-(3-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0623] 根据实施例6,使用2-(3-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 2H), 6.30 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=413.2。

[0624] 实施例65

[0625]

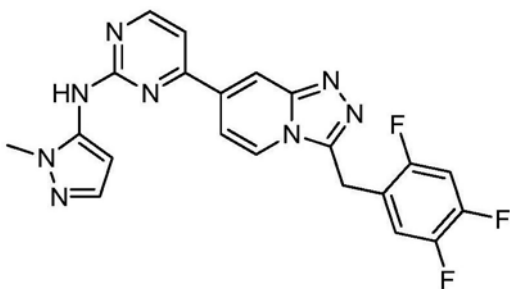


[0626] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0627] 根据实施例6,使用4-甲基己酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.21 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 0.87 (t, 3H); m/z (APCI-正) M+1=377.2。

[0628] 实施例66

[0629]

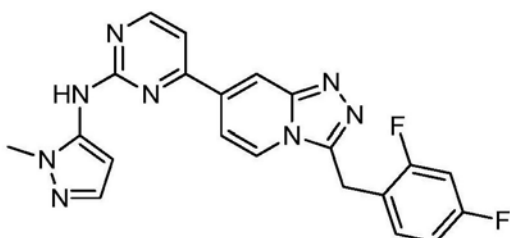


[0630] N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-4-(3-(2,4,5-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0631] 根据实施例6,使用2-(2,4,5-三氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=437.1。

[0632] 实施例67

[0633]

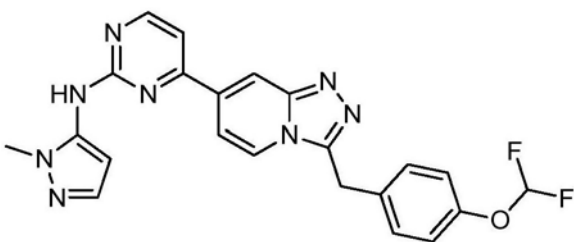


[0634] 4-(3-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺

[0635] 根据实施例4,使用2-(2,4-二氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.60 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=419.2。

[0636] 实施例68

[0637]

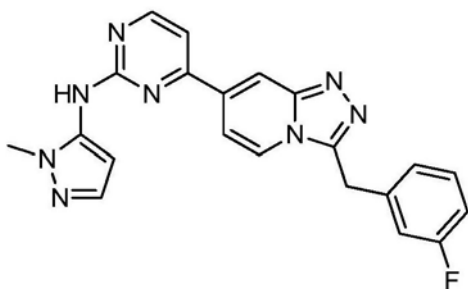


[0638] 4-(3-(4-(二氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺

[0639] 根据实施例6,使用2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 7.18 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=449.1。

[0640] 实施例69

[0641]

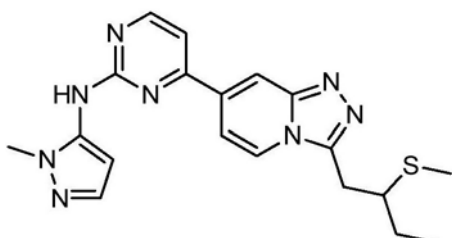


[0642] 4-(3-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0643] 根据实施例6,使用2-(3-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.54 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.93-7.06 (m, 3H), 6.34 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=401.1。

[0644] 实施例70

[0645]

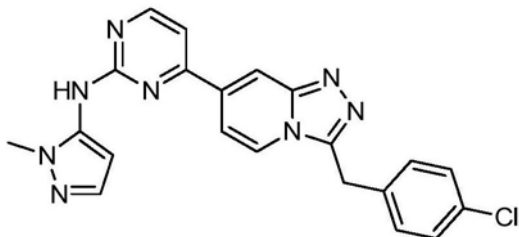


[0646] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0647] 根据实施例6,使用3-(甲硫基)戊酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.12 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.55-1.78 (m, 2H), 1.01 (t, 3H); m/z (APCI-正) M+1=395.2。

[0648] 实施例71

[0649]



[0650] 4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0651] 根据实施例4,使用2-(4-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.62 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 6.41 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=417.1。

[0652] 实施例72

[0653]

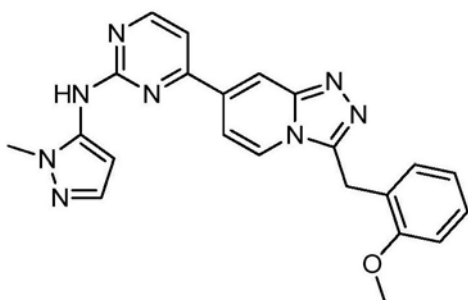


[0654] 4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0655] 根据实施例6,使用2-(4-氟苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.16 (m, 2H), 6.31 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=401.1。

[0656] 实施例73

[0657]

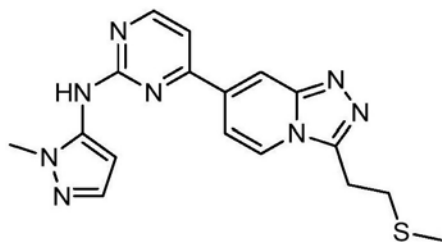


[0658] 4-(3-(2-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0659] 根据实施例4,使用2-(2-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.65 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=413.2。

[0660] 实施例74

[0661]

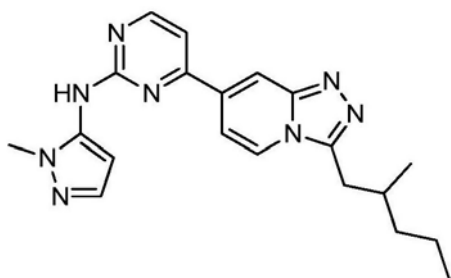


[0662] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0663] 根据实施例6,使用3-(甲硫基)丙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.12 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=367.1。

[0664] 实施例75

[0665]

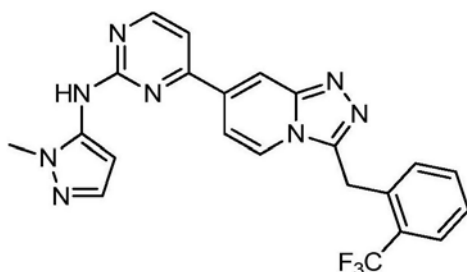


[0666] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0667] 根据实施例6,使用3-甲基己酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.61 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.18-1.43 (m, 4H), 0.91 (d, 3H), 0.85 (m, 3H); m/z (APCI-正) M+1=377.2。

[0668] 实施例76

[0669]

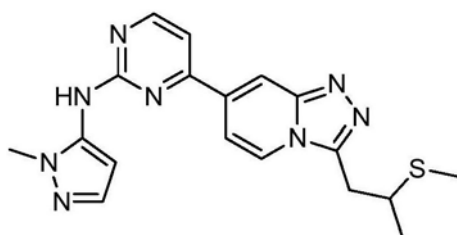


[0670] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0671] 根据实施例4,使用2-(2-(三氟甲基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.64 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51-7.66 (m, 5H), 7.31 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=451.2。

[0672] 实施例77

[0673]

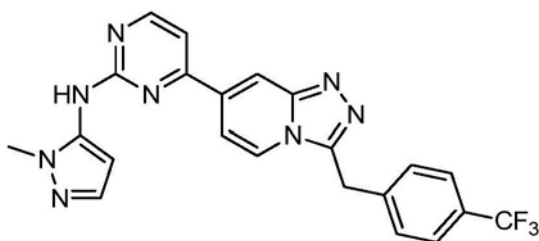


[0674] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(甲硫基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0675] 根据实施例6,使用3-(甲硫基)丁酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.60 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.28-3.49 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d, 3H); m/z (APCI-正) M+1=381.1。

[0676] 实施例78

[0677]

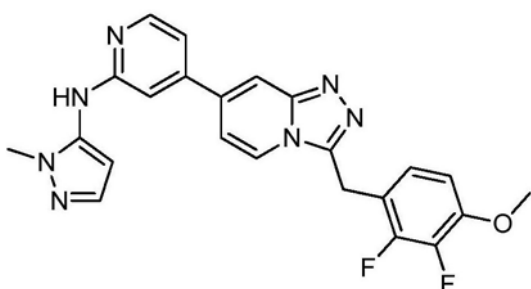


[0678] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺

[0679] 根据实施例6,使用2-(4-(三氟甲基)苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 9.60 (s, 1H), 8.60 (m, 3H), 7.69 (m, 4H), 7.56 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=451.2。

[0680] 实施例79

[0681]



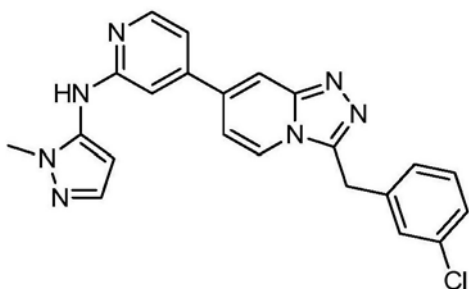
[0682] 4-(3-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0683] 步骤1: 2'-胍基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺 (40mg, 0.14mmol)、羟基苯并三唑("HOBt") (21mg, 0.16mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (30mg, 0.16mmol) 和 2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸 (29mg, 0.14mmol) 用DMF (1mL) 稀释, 随后添加DIEA (d 0.742) (50μL, 0.28mmol)。在搅拌3小时之后, 浓缩反应以提供 2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-N'-(2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)乙酰胺 (66mg, 0.14mmol, 100%产率)。物质以粗物质形式加以采用。

[0684] 步骤2: 2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-N'-(2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)乙酰胺 (55mg, 0.12mmol) 用纯冰乙酸 (1mL) 稀释, 密封并在微波中加热至150℃, 持续10分钟。使反应冷却, 接着浓缩。物质在硅胶上纯化, 用10%甲醇:DCM (1% NH₄OH) 洗脱以提供 4-(3-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺 (33mg, 0.074mmol, 62%产率)。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ 8.92 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.23 (d, 4H), 8.12 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=448.2。

[0685] 实施例80

[0686]

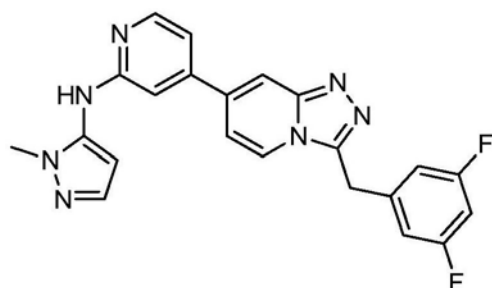


[0687] 4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0688] 根据实施例79,用2-(3-氯苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19-7.38m (6H), 7.10 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=416.1。

[0689] 实施例81

[0690]

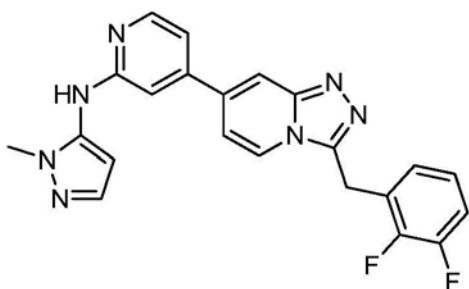


[0691] 4-(3-(3,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0692] 根据实施例79,用2-(3,5-二氟苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05-7.20 (m, 4H), 6.29 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=418.1。

[0693] 实施例82

[0694]

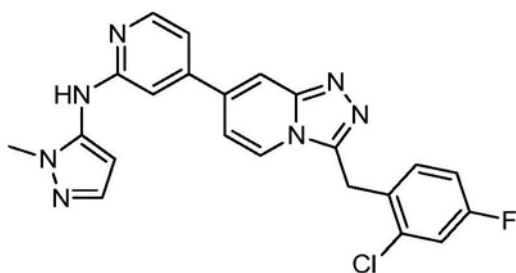


[0695] 4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0696] 根据实施例79,用2-(2,3-二氟苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.07-7.41 (m, 7H), 6.29 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=418.1。

[0697] 实施例83

[0698]

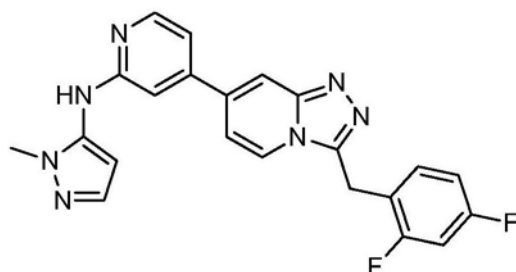


[0699] 4-(3-(2-氯-4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0700] 根据实施例79,用2-(2-氯-4-氟苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=434.1。

[0701] 实施例84

[0702]

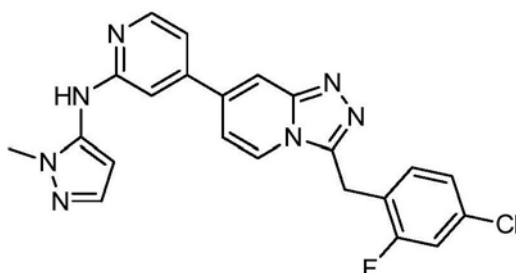


[0703] 4-(3-(2,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0704] 根据实施例79,用2-(2,4-二氟苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=418.1。

[0705] 实施例85

[0706]

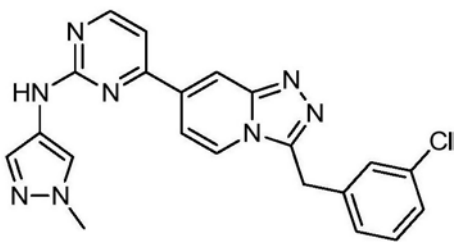


[0707] 4-(3-(4-氯-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0708] 根据实施例79,用2-(4-氯-2-氟苯基)乙酸替代2-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.68 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=434.1。

[0709] 实施例86

[0710]

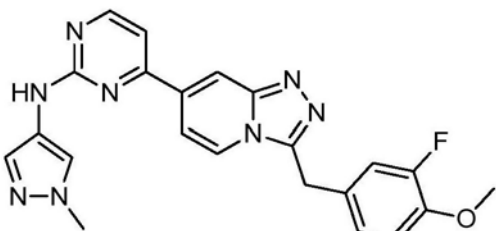


[0711] 4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0712] 根据实施例47,用1-甲基-1H-吡唑-4-胺替代1-甲基-1H-吡唑-5-胺制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.51 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1 = 417.1。

[0713] 实施例87

[0714]

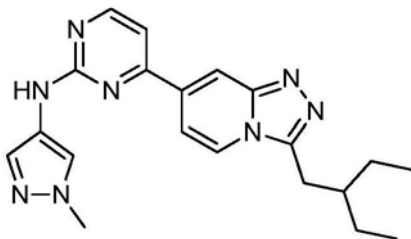


[0715] 4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0716] 根据实施例86,用2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.62 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.04-7.18 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1 = 431.2。

[0717] 实施例88

[0718]

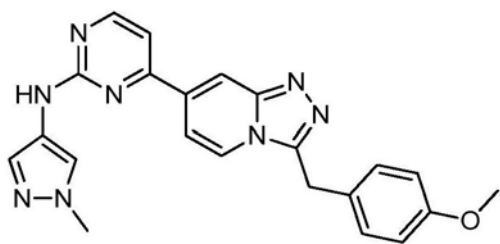


[0719] 4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0720] 根据实施例86,用3-乙基戊酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.62 (s, 1H), 8.54 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (d, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.37 (m, 4H), 0.88 (t, 6H); m/z (APCI-正) M+1 = 377.2。

[0721] 实施例89

[0722]

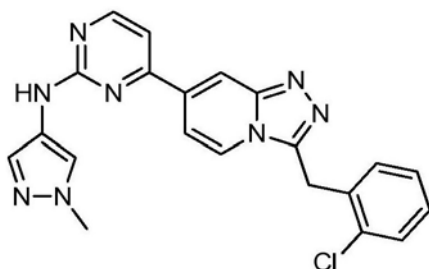


[0723] 4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0724] 根据实施例86,用2-(4-甲氧基苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ9.61 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.48 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=413.2。

[0725] 实施例90

[0726]

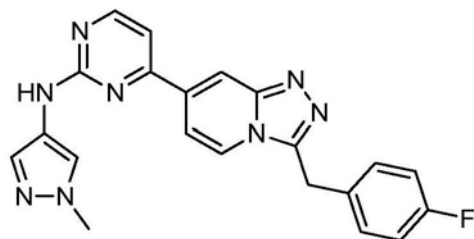


[0727] 4-(3-(2-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0728] 根据实施例86,用2-(2-氯苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.61 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=417.1。

[0729] 实施例91

[0730]

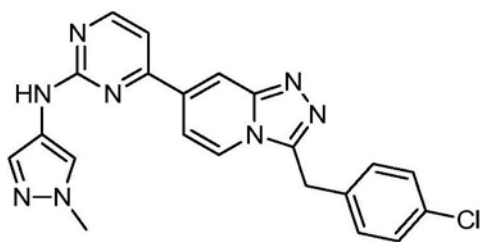


[0731] 4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺

[0732] 根据实施例86,用2-(4-氟苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ9.61 (s, 1H), 8.55 (m, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.83 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=401.1。

[0733] 实施例92

[0734]

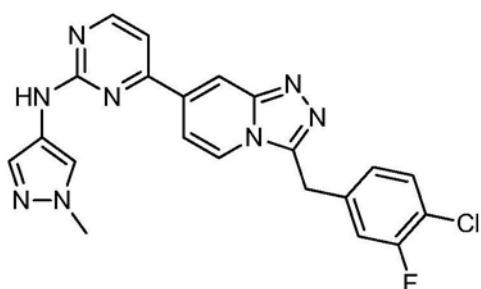


[0735] 4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

[0736] 根据实施例86,用2-(4-氯苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.61 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=417.1。

[0737] 实施例93

[0738]

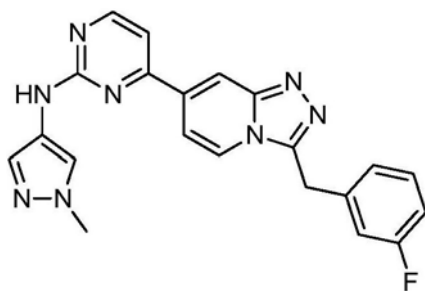


[0739] 4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

[0740] 根据实施例86,用2-(4-氯-3-氟苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.62 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.17 (d, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=435。

[0741] 实施例94

[0742]

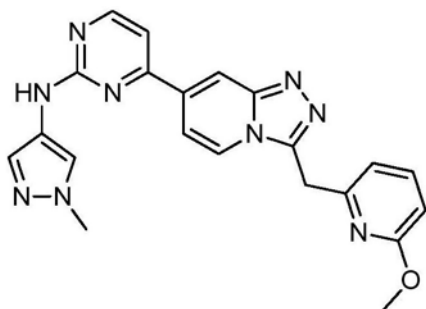


[0743] 4-(3-(3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

[0744] 根据实施例86,用2-(3-氟苯基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.51 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=401.2。

[0745] 实施例95

[0746]

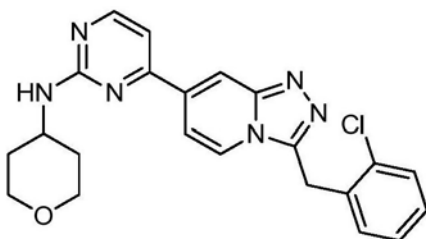


[0747] 4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

[0748] 根据实施例86,用2-(6-甲氧基吡啶-2-基)乙酸替代2-(3-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.51 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); m/z (APCI-正) M+1=414.2。

[0749] 实施例96

[0750]

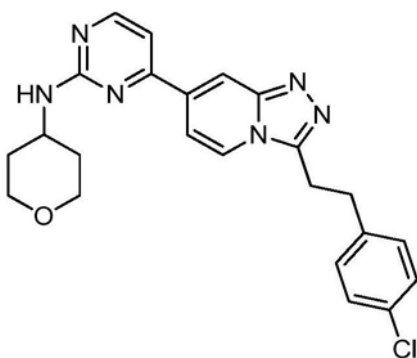


[0751] 4-(3-(2-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0752] 根据实施例60,用四氢-2H-吡喃-4-胺替代1-甲基-1H-吡唑-5-胺制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.65 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); m/z (APCI-正) M+1=421.1。

[0753] 实施例97

[0754]

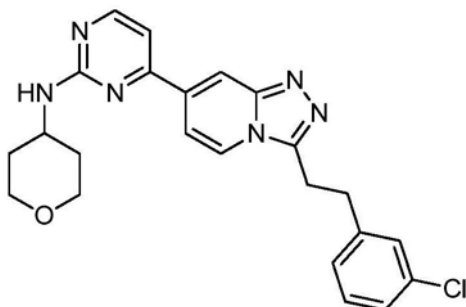


[0755] 4-(3-(4-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0756] 根据实施例96,用3-(4-氯苯基)丙酸替代2-(2-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.58 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 4.01 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); m/z (APCI-正) M+1=435.2。

[0757] 实施例98

[0758]

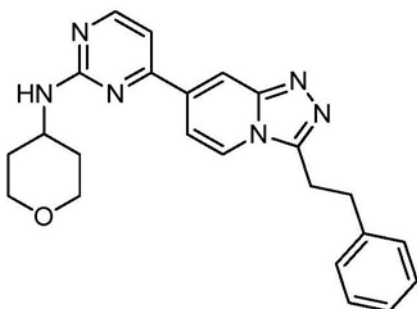


[0759] 4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0760] 根据实施例96,用3-(3-氯苯基)丙酸替代2-(2-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.58 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 4.01 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); m/z (APCI-正) M+1=435.1。

[0761] 实施例99

[0762]

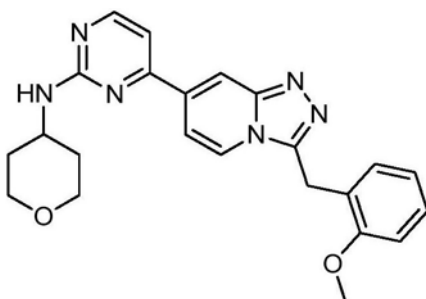


[0763] 4-(3-苯乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0764] 根据实施例96,用3-苯基丙酸替代2-(2-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.61 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.27 (t, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 2H); m/z (APCI-正) M+1=401.2。

[0765] 实施例100

[0766]

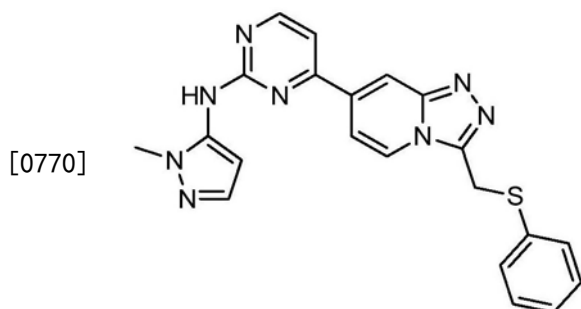


[0767] 4-(3-(2-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0768] 根据实施例96,用2-(2-甲氧基苯基)乙酸替代2-(2-氯苯基)乙酸制备。¹H NMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ8.54 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.27

(t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); m/z (APCI-正) M+1=417.2。

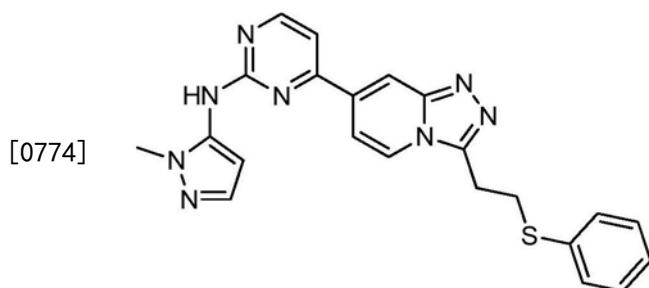
[0769] 实施例101



[0771] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((苯硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0772] 根据实施例6的程序,用2-(苯硫基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((苯硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.056g, 74%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ8.57 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H)。LCMS (APCI+) m/z=415.1。

[0773] 实施例102

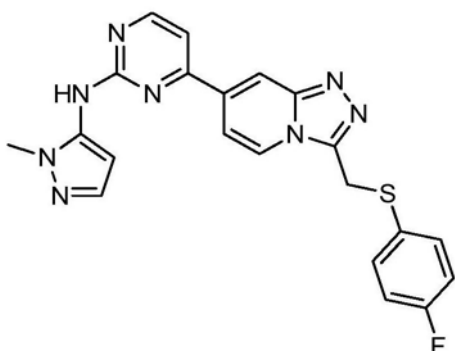


[0775] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(苯硫基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0776] 根据实施例6的程序,用3-(苯硫基)丙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(苯硫基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.070g, 83%)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ8.56 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.36 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.42 (m, 2H)。LCMS (APCI+) m/z=429.1。

[0777] 实施例103

[0778]

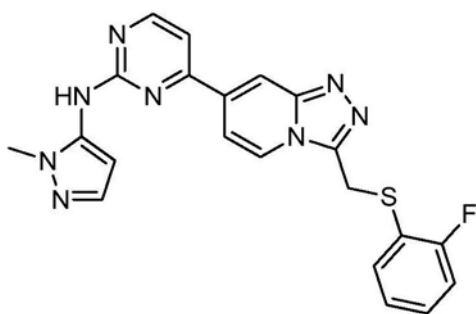


[0779] 4-(3-(((4-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0780] 根据实施例6的程序,用2-((4-氟苯基)硫基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-(((4-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.042g,56%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.57(d,1H),8.39(s,1H),8.21(d,1H),7.61(d,1H),7.53(s,1H),7.30(m,2H),7.07(s,1H),6.93(t,2H),6.37(s,1H),4.59(s,2H),3.84(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=433.1。

[0781] 实施例104

[0782]

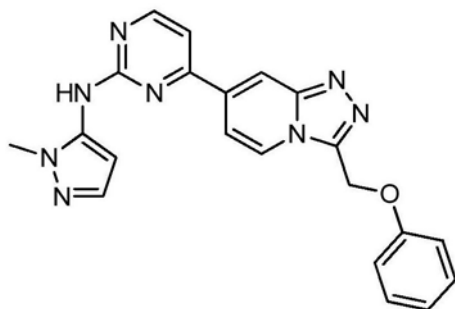


[0783] 4-(3-(((2-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0784] 根据实施例6的程序,用2-((2-氟苯基)硫基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-(((2-氟苯基)硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.030g,92%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.55(d,1H),8.39(s,1H),8.30(d,1H),7.61(d,1H),7.52(d,1H),7.37(t,1H),7.30(m,2H),7.03(m,2H),6.38(d,1H),4.64(s,2H),3.84(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=433.1。

[0785] 实施例105

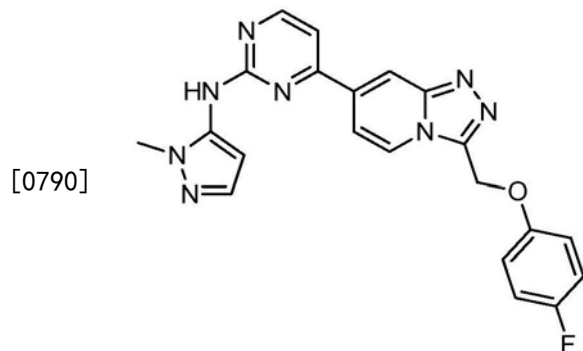
[0786]



[0787] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0788] 根据实施例6的程序,用2-苯氧基乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0.021g,50%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.56(d,1H),8.42(s,1H),8.35(d,1H),7.60(dd,1H),7.52(d,1H),7.31(m,3H),7.09(m,2H),7.02(t,1H),6.92(s,1H),6.36(s,1H),5.69(s,2H),3.82(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=399.2。

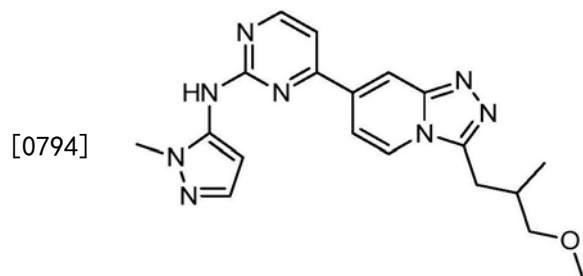
[0789] 实施例106



[0791] 4-(3-((4-氟苯氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0792] 根据实施例6的程序,用2-(4-氟苯氧基)乙酸替代2-(4-(甲硫基)苯基)乙酸制备4-(3-((4-氟苯氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(0.041g,56%)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.57(d,1H),8.42(s,1H),8.34(d,1H),7.61(dd,1H),7.52(d,1H),7.30(d,1H),7.01(m,4H),6.91(s,1H),6.35(d,1H),5.65(s,2H),3.82(s,3H)。LCMS(APCI+) m/z=417.1。

[0793] 实施例107



[0795] 4-(3-(3-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

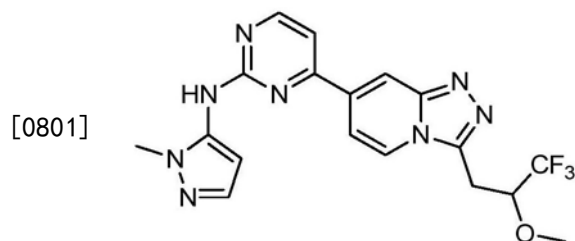
[0796] 步骤1:冷却2-(三苯基亚正膦基)乙酸苯甲酯(15.4g,37.5mmol)于二氯甲烷(22.7mL,34.1mmol)中的溶液至0℃,并且用1-甲氧基丙-2-酮(3.0g,34.1mmol)处理。在0℃下搅拌混合物,并且使其缓慢升温至环境温度,过夜。在真空中浓缩反应混合物,并且滤除形成的固体,用Et₂O洗涤。在真空中浓缩收集的滤液。再次滤除形成的沉淀,用Et₂O洗涤。在真空中浓缩第二滤液,并且粗物质通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 80g),用1-20%EtOAc:己烷的梯度洗脱(12CV)加以纯化以提供4-甲氧基-3-甲基丁-2-烯酸苯甲酯的(E)异构体和(Z)异构体的呈油状的混合物(700mg,9.3%产率)。主要异构体;¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ7.31(m,5H),5.99(m,1H),5.16(s,2H),3.90(m,2H),3.35(s,3H),2.11(s,3H)。

[0797] 步骤2:在N₂下向10%钯/活性木炭(湿)(169mg,0.159mmol)于乙醇(31780μL,3.18mmol)中的混悬液中添加粗制(E)-4-甲氧基-3-甲基丁-2-烯酸苯甲酯(700mg,3.18mmol)于EtOH(2mL)中的溶液。在N₂下净化反应容器(2个循环),并且用H₂回填(3个循环)。接着在H₂气球下搅拌混合物1小时。混合物用N₂净化和回填,接着经**Celite®**垫过滤,用额外EtOH洗涤。在真空中浓缩收集的滤液,并且获得的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 40g),用10-60%EtOAc:己烷洗脱(20CV)加以纯化以提供呈油状的4-甲氧基-3-甲基丁酸(100mg,24%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.40(s,3H),3.32-3.20(m,2H),2.50(dd,1H),2.31-2.16(m,2H),0.99(d,3H)。

[0798] 步骤3:用EDC(65.2mg,0.340mmol)处理4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(80mg,0.283mmol)、4-甲氧基-3-甲基丁酸、HOBT(52.1mg,0.340mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(148μL,0.850mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1417μL,0.283mmol)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物18小时。反应混合物用DCM(30mL)稀释,并且用水(2X10mL)洗涤。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供粗制4-甲氧基-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼,其不经纯化即用于下一反应。LCMS(APCI+) m/z 397.2(M+1),保留时间=0.943分钟。

[0799] 步骤4:在120℃下加热粗制4-甲氧基-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼(112mg,0.283mmol)于乙酸(2mL)中的溶液7小时。在真空中浓缩混合物,并且获得的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法(Ready Sep 24g),用1-12%MeOH:DCM的梯度洗脱(25CV)加以纯化以提供呈固体状的4-(3-(3-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(42mg,39%产率)。LCMS(APCI+) m/z 379.2(M+1),保留时间1.129分钟。

[0800] 实施例108



[0802] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

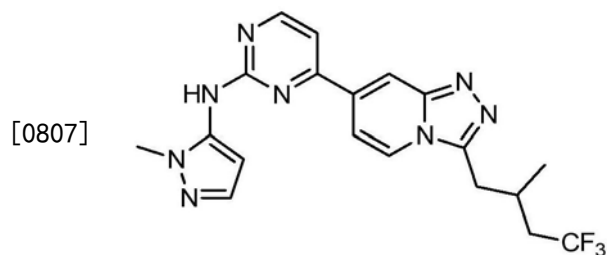
[0803] 步骤1:根据WO 2008/143332中所述的程序制备4,4,4-三氟-3-甲氧基丁酸。在环境温度下向(E)-4,4,4-三氟丁-2-烯酸乙酯(500mg,2.97mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中逐份添加甲醇钠(241mg,4.46mmol),并且历经周末搅拌混合物。过滤混合物,并且用10%HCl使滤液呈酸性并萃取至Et₂O(2X30mL)中。合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供以油状物形式分离的4,4,4-三氟-3-甲氧基丁酸(480mg,2.79mmol,93.8%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.103-4.023(m,偶联有氟,1H),3.60(s,3H),2.76(d,J=5.075Hz,2H)。

[0804] 步骤2:根据对于实施例107,步骤3的合成所述的方法制备4,4,4-三氟-3-甲氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼,例外之处是用4,4,4-三氟-3-甲氧基丁酸替代4-甲氧基-3-甲基丁酸。LCMS(APCI+) m/z 437.2(M+1),保留

时间=1.096分钟。

[0805] 步骤3:如对于实施例107,步骤4的合成所述处理粗制4,4,4-三氟-3-甲氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼和冰乙酸以提供呈固体状的N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺2,2,2-三氟乙酸盐(16mg,25%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.575(d,J=5.466Hz,1H),8.407(m,1H),8.162(dd,J₁=7.418Hz,J₂=1.171Hz,1H),7.566(dd,J₁=7.418Hz,J₂=1.562Hz,1H),7.52(d,J=1.568Hz,1H),7.309(d,J=5.075Hz,1H),6.890(brs,1H),6.368(d,J=1.562Hz,1H),54.262-4.180(m,1H),3.833(s,3H),3.57(dd,J₁=15.226Hz,J₂=2.733Hz,1H),3.48(s,3H),3.34(dd,J₁=15.226hz,J₂=10.151Hz,1H)。LCMS(APCI+) m/z 419.1(M+1),保留时间=1.248分钟。

[0806] 实施例109



[0808] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0809] 步骤1:根据实施例107,步骤1中所述的方法处理2-(三苯基亚正膦基)乙酸苯甲酯(17.9g,43.6mmol)和4,4,4-三氟丁-2-酮(5g,39.7mmol)的溶液以提供5,5,5-三氟-3-甲基戊-2-烯酸苯甲酯的E异构体和Z异构体的呈油状的混合物(800mg,7.8%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.376-7.358(m,5H),5.90(s,1H),5.163(s,2H),2.894(q,J=10.541Hz,2H),2.279(s,3H)。

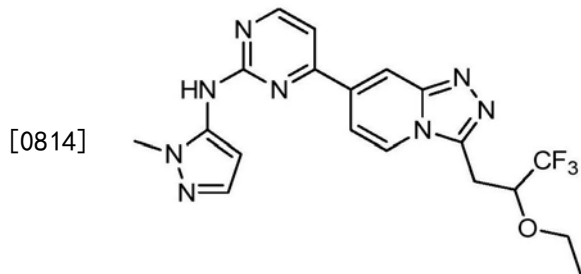
[0810] 步骤2:根据实施例107,步骤2中所述的方法用含10%钯/活性木炭(61.8mg,0.0581mmol)的乙醇(11617 μ L,1.16mmol)处理5,5,5-三氟-3-甲基戊-2-烯酸苯甲酯(300mg,1.16mmol)以提供呈油状的5,5,5-三氟-3-甲基戊酸(150mg,0.882mmol,75.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.032(brs,1H),2.468-2.191(m,4H),2.067-2.002(m,1H),1.113(d,J=5.856Hz,3H)。

[0811] 步骤3:根据实施例107,步骤3中所述的方法,由4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(80mg,0.283mmol)制备5,5,5-三氟-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)戊烷酰肼,例外之处是用5,5,5-三氟-3-甲基戊酸替代4-甲氧基-3-甲基丁酸。LCMS(APCI+) m/z 435.2(M+1),保留时间=1.160分钟。

[0812] 步骤4:如实施例107,步骤4中所述用乙酸处理粗制5,5,5-三氟-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)戊烷酰肼(104mg,0.239mmol)的溶液以提供呈固体状的N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4,4,4-三氟-2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.566(d,J=5.075Hz,1H),8.409(s,1H),7.959(d,J=7.418Hz,1H),7.597(dd,J₁=7.027Hz,J₂=1.562Hz,1H),

7.524 (d, $J=1.952\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J=5.075\text{Hz}$, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.35 (d, $J=1.952\text{Hz}$, 1H), 3.831 (s, 3H), 3.242 (dd, $J_1=15.226\text{Hz}$, $J_2=5.856\text{Hz}$, 1H), 3.087 (dd, $J_1=15.226\text{Hz}$, $J_2=7.808\text{Hz}$, 1H), 2.636–2.55 (m, 1H), 2.468–2.35 (m, 1H), 2.28–2.174 (m, 1H), 1.202 (d, $J=6.637\text{Hz}$, 3H)。LCMS (APCI+) m/z 417.2 (M+1), 保留时间1.319分钟。

[0813] 实施例110



[0815] 4-(3-(2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0816] 步骤1:向4,4,4-三氟-3-羟基丁酸乙酯(500mg, 2.69mmol)于THF:MeOH的混合物(2:1, 20mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(338mg, 8.06mmol)于水(1mL)中的溶液。在环境温度下搅拌混合物2小时。接着浓缩混合物,并且获得的残余物水溶液用6N HCl酸化。所得澄清溶液用EtOAc (3X50mL)萃取。合并有机层,干燥(MgSO_4),过滤,在真空中浓缩并在高真空下干燥以提供呈固体状的4,4,4-三氟-3-羟基丁酸(330mg, 77.7%产率)。 ^1H NMR (400MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 12.571 (brs, 1H), 6.498 (brs, 1H), 4.357–4.269 (m, 1H), 2.62 (dd, $J_1=16.041\text{Hz}$, $J_2=3.521\text{Hz}$, 1H), 2.392 (dd, $J_1=16.041\text{Hz}$, $J_2=9.781\text{Hz}$, 1H)。

[0817] 步骤2:向4,4,4-三氟-3-羟基丁酸(220mg, 1.39mmol)于二氯甲烷(14mL)中的溶液中添加碘乙烷(668 μL , 8.35mmol)和 Ag_2O (1.94g, 8.35mmol)。在回流下搅拌混合物6小时,并且在35 $^\circ\text{C}$ 下搅拌一夜。混合物用额外DCM(30mL)稀释并经**Celite**[®]垫过滤。在真空中浓缩收集的滤液以提供呈油状的粗制3-乙氧基-4,4,4-三氟丁酸乙酯(296mg, 99.3%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.226–4.146 (m, 3H), 3.891–3.815 (m, 1H), 3.738–3.662 (m, 1H), 2.642 (d, $J=7.027\text{Hz}$, 2H), 1.287 (t, $J=7.027\text{Hz}$, 3H), 1.197 (t, $J=7.027\text{Hz}$, 3H)。

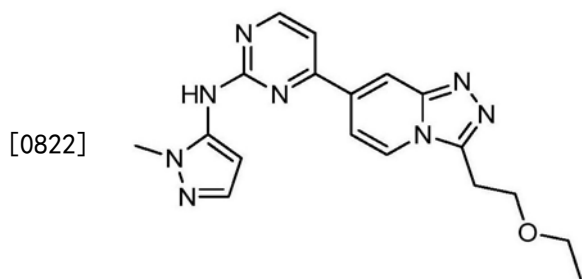
[0818] 步骤3:向粗制3-乙氧基-4,4,4-三氟丁酸乙酯(295mg, 1.38mmol)于MeOH:THF (1:1, 5mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(144mg, 3.44mmol)于水(0.5mL)中的溶液。在环境温度下搅拌所得混合物1.5小时。混合物接着用水(10mL)稀释并用EtOAc (2X10mL)洗涤。用1N HCl使水层呈酸性(pH 1)并萃取至DCM (3X10mL)中。干燥(MgSO_4)合并的DCM层,过滤并在真空中浓缩,并且在高真空下干燥5分钟以提供呈油状的3-乙氧基-4,4,4-三氟丁酸(220mg, 85.8%产率)。 ^{19}F 和 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.161–4.137 (m, 1H), 3.863–3.844 (m, 1H), 3.731–3.691 (m, 1H), 2.722–2.704 (m, 2H), 1.279–1.207 (m, 3)。

[0819] 步骤4:用EDC (57.0mg, 0.298mmol)处理4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(70mg, 0.248mmol)、3-乙氧基-4,4,4-三氟丁酸(46.2mg, 0.248mmol)、HOBT (45.6mg, 0.298mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(130 μL , 0.744mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(1240 μL , 0.248mmol)中的溶液。在室温下搅拌所得混合物18小时。反应混合物用DCM (30mL)稀释,并且用水(2X10mL)洗涤。分离有机层,干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩以提供粗制3-乙氧基-4,4,4-三氟-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-

2-基) 丁烷酰肼 (95mg, 85.1% 产率)。此不经纯化即用于下一反应。LCMS (APCI+) m/z 451.2 (M+1), 保留时间=1.179分钟。

[0820] 步骤5: 在120℃下加热含3-乙氧基-4,4,4-三氟-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基) 丁烷酰肼 (95mg, 0.21mmol) 的乙酸 (2mL) 7小时并在真空中浓缩。获得的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法 (Ready Sep 24g), 用1-12% MeOH:DCM的梯度洗脱 (25CV) 加以纯化以提供呈固体状的4-(3-(2-乙氧基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (28mg, 31% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.576 (d, J=5.466Hz, 1H), 8.408 (s, 1H), 8.203 (d, J=7.418Hz, 1H), 7.574 (dd, J₁=7.418Hz, J₂=1.562Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.952Hz, 1H), 7.311 (d, J=5.075Hz, 1H), 6.915 (s, 1H), 6.368 (d, J=1.562Hz, 1H), 4.286-4.211 (m, 1H), 3.833 (s, 3H), 3.803-3.726 (m, 1H), 3.629 (dd, J₁=14.835Hz, J₂=2.733Hz, 1H), 3.388-3.31 (m, 2H), 0.858 (t, J=7.02Hz, 3H)。LCMS (APCI+) m/z 433.2 (M+1); 保留时间1.311分钟。

[0821] 实施例111

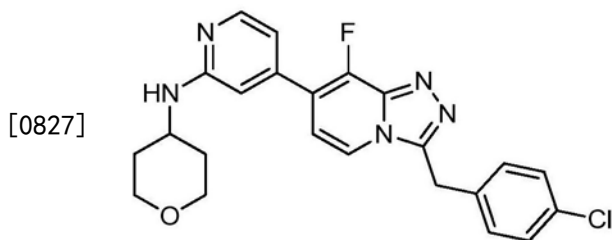


[0823] 4-(3-(2-乙氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺

[0824] 步骤1: 根据实施例110, 步骤4中所述的方法处理4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (70mg, 0.248mmol)、3-乙氧基丙酸 (32.2mg, 0.273mmol)、HOBT (45.6mg, 0.298mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (130 μ L, 0.744mmol)、EDC (57.0mg, 0.298mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (1240 μ L, 0.248mmol) 的溶液以提供粗制3-乙氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基) 丙烷酰肼 (85mg, 89.6% 产率)。此不经纯化即用于下一反应。LCMS (APCI+) m/z 383.2 (M+1), 保留时间=0.903分钟。

[0825] 步骤2: 根据实施例110, 步骤5中所述的方法处理粗制3-乙氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基) 丙烷酰肼 (85mg, 0.22mmol) 和乙酸 (3mL) 以提供呈固体状的4-(3-(2-乙氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 嘧啶-2-胺 (24mg, 30% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J=5.075Hz, 1H), 8.37 (t, J=1.171Hz, 1H), 8.26 (dd, J₁=7.418Hz, J₂=0.781Hz, 1H), 7.521 (d, J=1.952Hz, 1H), 7.501 (dd, J₁=7.412Hz, J₂=1.562Hz, 1H), 7.29 (d, J=5.075Hz, 1H), 6.946 (s, 1H), 6.37 (d, J=1.952Hz, 1H), 3.897 (t, J=5.856Hz, 2H), 3.833 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 4H), 1.125 (t, J=7.027Hz, 3H)。LCMS (APCI+) m/z 365.2 (M+1); 保留时间1.081分钟。

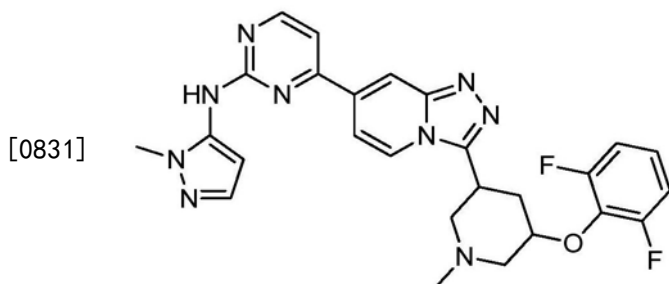
[0826] 实施例112



[0828] 4-(3-(4-氯苯甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺

[0829] 根据实施例107,步骤3中所述的方法处理3'-氟-2'-胂基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺(46mg,0.15mmol)、2-(4-氯苯基)乙酸(26mg,0.152mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物(35mg,0.23mmol)、EDC(29mg,0.15mmol)于DMF(1.5mL)和4-甲基吗啉(50μL,0.46mmol)中的混合物以提供2-(4-氯苯基)-N'-(3-氟-2'-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)乙酰胺。接着如实施例110,步骤5中所述用乙酸直接处理它以提供呈固体状的4-(3-(4-氯苯甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺(23mg,34.6%产率)。LCMS (APCI+) m/z 438.1 (M+1)。

[0830] 实施例113



[0832] 4-(3-(5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0833] 步骤1:在配备有进口阀和压力表的500mL Parr高压罐中,用Rh/Al(5%) (1.21g, 0.588mmol) (Degussa G214RA/D型,Aldrich目录号663468)处理5-羟基烟酸甲酯(4.50g, 29.4mmol)于甲醇(90mL)中的溶液。密封高压罐,并且用氢气净化5分钟。接着用氢气将压力调整至60psi,并且在油浴中在70℃下搅拌。在24小时之后,LC/MS显示具有正确产物质量的极早洗脱峰加具有起始物质质量的稍后洗脱峰。使反应再进行48小时。在那个时点,LC/MS显示起始物质完全丧失,以及作为主要峰的早期洗脱产物峰。反应用甲醇经GF/F滤纸过滤,并且浓缩滤液以提供呈油状的5-羟基哌啶-3-甲酸甲酯(4.6克,定量产率)。假定顺式产物占优势。

[0834] 步骤2:在室温下在氮气下通过注射器向粗制5-羟基哌啶-3-甲酸甲酯(1.09g, 6.85mmol)于二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加纯TEA(1.91mL,13.7mmol),随后添加呈固体状的纯Boc₂O(1.64g,7.53mmol)。在1小时之后,LC/MS显示洗脱时间迟于具有相同质量的起始物质的新峰。这可能指示Boc保护的物质。用9:1二氯甲烷:甲醇进行的TLC显示起始物质完全丧失(从起点拖尾,水合茚三酮:TFA:异丙醇目视观察)以及新的主要较高rf斑点。在已搅拌反应2小时之后,通过旋转蒸发和高真空来将它浓缩。将粗产物于二氯甲烷中装载于用二氯甲烷预先湿润的100克SNAP硅胶柱筒上。物质用以下阶跃梯度洗脱:二氯甲烷

(500mL)、97.5:2.5二氯甲烷:甲醇(500mL)以及最后95:5二氯甲烷:甲醇(500mL)。含有产物的洗脱份以水合茚三酮:TFA:异丙醇目视观察鉴定,并且汇合和浓缩。也分离略微较低rf斑点,其被认为是反式非对映异构体。汇合顺式产物洗脱份的TLC显示被认为与(Boc)₂O相关的高rf杂质。使用35:65乙酸乙酯:己烷,在50克SNAP柱筒上对物质再进行色谱分离。再次汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的5-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(680mg,38%产率),其最终固化。

[0835] 步骤3:在室温下在氮气下向5-羟基哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(421mg,1.624mmol)于THF(4.8mL)中的搅拌溶液中添加呈固体状的纯2,6-二氟苯酚(253.5mg,1.948mmol),随后添加呈固体状的纯三苯基膦(511.0mg,1.948mmol),并且通过注射器逐滴添加偶氮基二甲酸二异丙酯(“DIAD”)(383.6μL,1.948mmol)。在1小时之后,用1:1乙酸乙酯:己烷进行的TLC显示起始物质完全丧失,以及两个新的较高rf斑点,其具有UV活性,并且通过用水合茚三酮:TFA:异丙醇染色可见。在搅拌过夜之后,通过旋转蒸发和高真空将反应混合物浓缩至干燥,接着用最小量的二氯甲烷装载于SNAP装样器(samplet)上。在高真空下干燥装样器5分钟,接着放置至用9:1己烷:乙酸乙酯预先湿润的100克SNAP硅胶柱中。用那个溶剂洗脱管柱。洗脱出两个条带,其在TLC上用水合茚三酮:TFA:异丙醇观察时呈黄色。汇合含有低rf物质的洗脱份并浓缩以提供呈油状的5-(2,6-二氟苯氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(145mg,24%产率)。

[0836] 步骤4:在室温下向5-(2,6-二氟苯氧基)哌啶-1,3-二甲酸1-叔丁酯3-甲酯(35mg,0.094mmol)于二氯甲烷(1mL)中的在封盖烧瓶中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)。在搅拌1小时之后,LC/MS显示具有正确所需产物质量的单峰。通过旋转蒸发和高真空将混合物浓缩至干燥。在二氯甲烷(10mL)和20%碳酸钠溶液(10mL)中搅拌残余物5分钟。分离各层,并且水相用二氯甲烷(2X10mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈油状的5-(2,6-二氟苯氧基)哌啶-3-甲酸甲酯(23mg,90%产率)。

[0837] 步骤5:在室温下通过注射器向5-(2,6-二氟苯氧基)哌啶-3-甲酸甲酯(23mg,0.0848mmol)于甲酸(813μL,21.2mmol)中的在封盖反应小瓶中的搅拌溶液中添加甲醛(31.6μL,0.424mmol)(37%水溶液)。使溶液升温至80℃。在搅拌过夜之后,LC/MS显示具有所需产物质量的单一LC峰。冷却反应至室温,并且通过旋转蒸发和高真空来浓缩。将残余物与二氯甲烷(10mL)和20%碳酸钠溶液(10mL)一起搅拌5分钟。接着,分离各层,并且水相用二氯甲烷(2X10mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈油状的5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-甲酸甲酯(24mg,定量产率)。

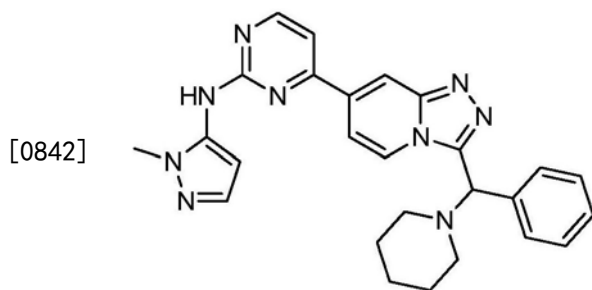
[0838] 步骤6:在室温下在氮气下向5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-甲酸甲酯(24mg,0.0841mmol)于3:2THF:H₂O(1mL)中的搅拌溶液中添加呈固体状的纯氢氧化锂单水合物(7mg,0.168mmol)。在搅拌过夜之后,LC/MS显示具有所需酸质量的规整早期洗脱LC峰。通过旋转蒸发和高真空将反应混合物浓缩至干燥以提供呈固体状的5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-甲酸锂(23mg,定量产率)。

[0839] 步骤7:在室温下在氮气下向5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-甲酸锂(23mg,0.085mmol)于DMF(850μL)中的搅拌混悬液中依次添加呈固体状的纯EDC(13mg,0.085mmol)和也呈固体状的纯HOBt(11mg,0.085mmol)。在5分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(24mg,0.085mmol)。将混合物搅拌过夜。

LC/MS显示具有所需产物质量的主要LC峰(负离子化)。混合物用乙酸乙酯(1mL)和20%碳酸钠溶液(2mL)稀释,并且搅拌5分钟。接着将混合物分配于乙酸乙酯(15mL)与水(15mL)之间。分离有机物,并且用水(3X15mL)和盐水(15mL)洗涤。再次分离有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物装载于10克SNAP硅胶柱上,并且用9:1乙酸乙酯:甲醇洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)哌啶-3-甲酰肼(26mg,57%产率)。

[0840] 步骤8:在配备有搅拌棒的微波小瓶中,将5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)哌啶-3-甲酰肼(26mg,0.049mmol)溶解于冰乙酸(2mL)中,并且封盖并在微波中在180℃下加热30分钟。在冷却至室温之后,LC/MS显示两个主要LC峰,各自具有所需产物质量。通过旋转蒸发和高真空将反应浓缩至干燥。将残余物溶解于二氯甲烷(5mL)和20%碳酸钠溶液(5mL)中,并且快速搅拌5分钟。分离各层,并且水相用二氯甲烷(2X5mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩成油状物。用二氯甲烷将粗产物装载于Biotage 12M反相装样器上,并且在高真空下干燥装样器。接着将装样器装载于Biotage 12M C18反相柱上,并且用10%至80%乙腈:水梯度洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的4-(3-(5-(2,6-二氟苯氧基)-1-甲基哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(16mg,64%产率)。物质被假定为非对映异构体的混合物。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ8.56(d,1H),8.42(d,1H),8.19(d,0.5H),8.04(d,0.5H),7.58(m,1H),7.53(m,1H),7.29(d,1H),7.06-6.88(m,3H),6.36(d,1H),4.42(m,0.5H),4.14(m,0.5H),3.84(s,1.5H),3.83(s,1.5H),3.43(m,1H),3.30(m,1H),2.66-2.50(m,1H),2.45(s,1.5H),2.43(s,1.5H),2.44-2.26(m,1H),2.11(m,1H)。LCMS(APCI+,3分钟方法)m/z 518.2(M+H)⁺;保留时间1.04分钟。

[0841] 实施例114



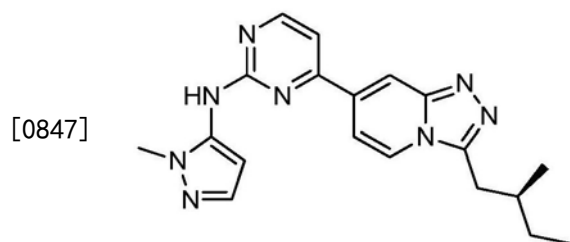
[0843] N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯基(哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0844] 步骤1:在室温下在氮气下通过注射器向2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酸盐(50.7mg,0.198mmol)于DMF(1mL)中的搅拌混悬液中添加纯DIEA(104μL,0.595mmol),随后添加呈固体状的纯EDC(30.8mg,0.198mmol)和呈固体状的纯HOBt(26.8mg,0.198mmol)。在10分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(56mg,0.198mmol)。将混合物搅拌过夜。LC/MS显示两个主要LC峰。较早洗脱峰似乎是残余起始物质,而稍后主要LC峰显示所需产物质量。反应用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(4X30mL)和盐水(30mL)洗涤。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。用9:1二氯甲烷:甲醇将粗产物装载于装样器上,并且在高真空下干燥装样器。将装样器放置在用二氯甲烷预先湿润的25克SNAP硅胶柱中,并且用以下阶跃梯度洗脱:二氯甲烷(200mL)、2.5:97.5甲醇:

二氯甲烷(200mL)和5:95甲醇:二氯甲烷(400mL)。产物用5:95甲醇:二氯甲烷洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈固体状的N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酰肼(64mg,67%产率)。

[0845] 步骤2:在室温下在氮气下向N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酰肼(20mg,0.041mmol)于THF(410μL)中的搅拌混悬液中添加呈固体状的纯三苯基膦(13mg,0.05mmol),随后通过注射器添加纯三甲基甲硅烷基叠氮化物(6.6μL,0.05mmol)。接着通过注射器添加纯偶氮基二甲酸二乙酯(“DEAD”)(20μL,0.05mmol)。在3小时之后,反应仍然是混悬液。LC/MS显示混合物,其似乎是作为主要组分的所需产物和三苯基膦氧化物的混合物。通过旋转蒸发将反应浓缩至干燥,并且接着溶解于最小量的9:1二氯甲烷:甲醇中并装载于0.5mm x 20cm x 20cm制备板上。在彻底干燥之后,制备板用9:1二氯甲烷:甲醇洗脱两次。根据UV,两个主要条带是明显的,并且被从所述板刮削。将从所述板刮削的硅胶于9:1二氯甲烷:甲醇(50mL)中快速搅拌10分钟,并且接着过滤。将滤液浓缩至小体积。LC/MS显示高rf物质是所需产物,而低rf物质是回收的起始物质。浓缩高rf物质至干燥以提供呈固体状的N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(苯基(哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(10mg,41%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ8.88(d,1H),8.54(d,1H),8.33(s,1H),7.58-7.48(m,4H),7.33(m,2H),7.25(m,1H),7.02(br s,1H),6.50(br s,1H),6.36(d,1H),5.27(s,1H),3.83(s,3H),2.60(m,2H),2.26(m,2H),1.64(m,4H),1.50(m,2H)。LCMS(APCI+,3分钟方法)m/z 466.2(M+H)⁺;保留时间1.33分钟。

[0846] 实施例115



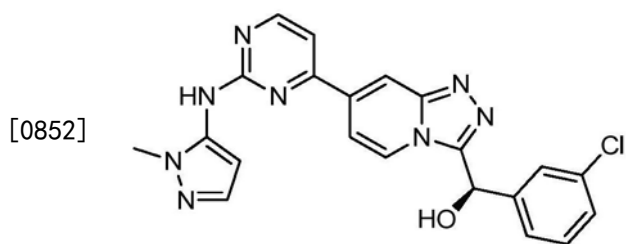
[0848] (S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺

[0849] 步骤1:将4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(1.02g,3.631mmol)、N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(0.765g,3.99mmol)、(S)-3-甲基戊酸(0.4762mL,3.812mmol)、HOBt(0.5397g,3.994mmol)和许尼希氏碱(1.265mL,7.262mmol)于DMF(12.1mL,3.63mmol)中的混合物在室温下搅拌过夜。浓缩(S)-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)戊烷酰肼的混合物,并且以粗制形式推进至下一步骤中。

[0850] 步骤2:加热(S)-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)戊烷酰肼(1.38g,3.62mmol)于乙酸(25mL)中的混合物至130℃,持续12小时。浓缩混合物,并且使用DCM:MeOH:NH₄OH(90:10:1)在管柱上纯化以产生(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺(0500g,1.38mmol,38.0%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) 8.55(d,1H),8.39(s,1H),7.97(d,1H),7.53(m,2H),7.29(d,1H),7.08(s,1H),6.36(m,1H),3.83(s,3H),3.12(m,1H),2.96(m,1H),2.09

(m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 0.99 (m, 6H)。LCMS (APCI+) m/z = 363.2。

[0851] 实施例116

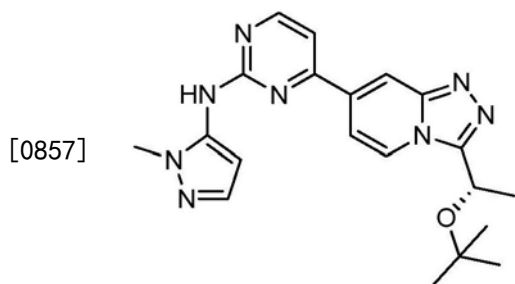


[0853] (R)-2-(3-氯苯基)(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇

[0854] 步骤1:在室温下在氮气下通过注射器向(R)-2-(3-氯苯基)-2-羟基乙酸(81.4mg, 0.436mmol)于DMF(1.2mL)中的搅拌溶液中添加纯DIEA(208 μ L, 1.19mmol),随后添加呈固体状的HOBt(59.0mg, 0.436mmol)和EDC(67.7mg, 0.436mmol)。在5分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(112mg, 0.397mmol)。使反应搅拌过夜。LC/MS显示具有所需产物质量的主要LC峰。反应用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水(4X30mL)和盐水(30mL)洗涤。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈固体状的(R)-2-(3-氯苯基)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰肼(120mg, 67%产率)。

[0855] 步骤2:通过微波在110℃下加热(R)-2-(3-氯苯基)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)乙酰肼(115mg, 0.255mmol)于冰乙酸(2.5mL)中的搅拌溶液90分钟。在冷却之后,LC/MS显示所需产物作为主要LC和MS峰。通过旋转蒸发和高真空来浓缩物质。粗制固体在超声处理下用乙酸乙酯湿磨。过滤以及用乙酸乙酯冲洗产生固体。在高真空下干燥提供呈粉末状的(R)-2-(3-氯苯基)(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲醇(60mg, 54%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 3.80 (s, 3H)。LCMS (APCI-, 3分钟方法) m/z 431.1 (M-H)⁻;保留时间1.05分钟。

[0856] 实施例117



[0858] (S)-4-(3-(1-(叔丁氧基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺

[0859] 步骤1:在室温下在密封管中向(S)-2-羟基丙酸甲酯(1.1g, 11mmol)于二氯甲烷(8mL)中的搅拌溶液中添加浓硫酸(80 μ L)。接着使用吸移器使异丁烯鼓泡通过溶液约10分钟。将反应密封并搅拌过夜。在那个时点,用4:1己烷:乙酸乙酯进行的TLC显示一定残余起

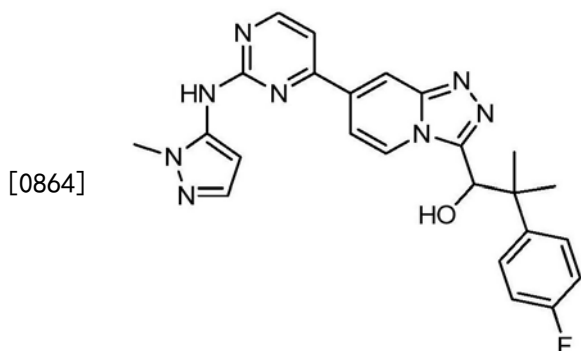
始物质,但主要是高rf斑点(PMA目视观察)。在搅拌下将反应倾入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)中。在5分钟之后,分离各层,并且水相用二氯甲烷(10mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并通过旋转蒸发来浓缩,接着装载于用9:1己烷:乙酸乙酯预先湿润的50克SNAP硅胶柱筒上并洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的(S)-2-(叔丁氧基)丙酸甲酯(1.2g,71%产率)。

[0860] 步骤2:在室温下在氮气下向(S)-2-(叔丁氧基)丙酸甲酯(240mg,1.50mmol)于3:2THF:H₂O(7.3mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂单水合物(126mg,3.00mmol)。将反应搅拌过夜,接着分配于乙酸乙酯(15mL)与2N HCl(15mL)之间。分离有机物,并且用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤。分离有机物。经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈油状的(S)-2-(叔丁氧基)丙酸(200mg,91%产率)。

[0861] 步骤3:在室温下在氮气下通过注射器向(S)-2-(叔丁氧基)丙酸(49mg,0.335mmol)于二氯甲烷(1mL)中的搅拌溶液中添加纯DIEA(117μL,0.670mmol),随后添加呈固体状的HOBt(37.9mg,0.280mmol)和EDC(43.5mg,0.280mmol)。在5分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(52.8mg,0.187mmol)。使反应搅拌过夜。LC/MS显示具有所需产物质量的主要LC峰和似乎是二酰化产物的稍后洗脱次要峰。反应用二氯甲烷(15mL)稀释,并且与20%碳酸钠溶液(15mL)一起搅拌。分离各层,并且水相用二氯甲烷(15mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物装载于用二氯甲烷预先湿润的10克SNAP硅胶柱上,并且用以下阶跃梯度洗脱:二氯甲烷(200mL)、2.5:97.5甲醇:二氯甲烷(200mL)和5:95甲醇:二氯甲烷(400mL)。产物用5:95甲醇:二氯甲烷洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的(S)-2-(叔丁氧基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丙烷酰肼(63mg,69%产率)。

[0862] 步骤D:通过微波在150℃下加热(S)-2-(叔丁氧基)-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丙烷酰肼(63mg,0.15mmol)于冰乙酸(2.5mL)中的搅拌溶液30分钟。在冷却之后,LC/MS显示所需产物,加似乎是叔丁基丧失的结果的较小较早洗脱LC峰。通过旋转蒸发来浓缩物质,接着于二氯甲烷(30mL)和饱和碳酸氢钠(30mL)的混合物中快速搅拌。分离各层,并且水相用二氯甲烷(15mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。用二氯甲烷将粗产物装载于10克SNAP硅胶柱筒上,并且用以下阶跃梯度洗脱:二氯甲烷(200mL)、2.5:97.5甲醇:二氯甲烷、5:95甲醇:二氯甲烷。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的(S)-4-(3-(1-(叔丁氧基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(40mg,66%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ8.66(d,1H),8.54(d,1H),8.41(s,1H),8.38(m,1H),7.53(d,1H),7.50(m,1H),7.42(br s,1H),7.30(d,1H),6.39(d,1H),5.52(q,1H),3.84(s,3H),1.61(d,3H)。LCMS(APCI+,3分钟方法)m/z 393.2(M+H)⁺;保留时间1.07分钟。

[0863] 实施例118



[0865] 2-(4-氟苯基)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇

[0866] 步骤1:在室温下在氮气下向4-氟苯甲醛(5.36mL,50mmol)于乙酸酐(100mL)中的搅拌溶液中依次添加呈固体状的纯2-乙酰胺基乙酸(5.9g,50mmol)和呈固体状的纯乙酸钠(2.95g,50mmol)。加热混合物至140℃,持续5小时,并且接着冷却至室温。滤除形成的沉淀,并且用水冲洗,接着在高真空下干燥以提供呈固体状的(Z)-4-(4-氟苯亚甲基)-2-甲基噁唑-5(4H)-酮(3.4克,33%产率)。

[0867] 步骤2:加热(Z)-4-(4-氟苯亚甲基)-2-甲基噁唑-5(4H)-酮(2.00g,9.75mmol)于3N HCl(60mL)中的混悬液至回流。使反应冷却至室温,接着在搅拌下在冰浴中冷却。通过过滤分离固体,并且用水冲洗,随后在高真空下干燥以提供呈固体状的3-(4-氟苯基)-2-氧代丙酸(1.56g,86%产率)。

[0868] 步骤3:在0℃下在氮气下通过注射器向3-(4-氟苯基)-2-氧代丙酸(90mg,0.49mmol)于THF(500μL)中的搅拌溶液中添加纯碘甲烷(93μL,1.5mmol),随后添加NaOH(288μL,1.7mmol)(6N水溶液)。使反应升温至室温并搅拌过夜。LC/MS显示具有所需产物质量的主要峰。将反应分配于乙酸乙酯(30mL)与2N HCl(30mL)之间。分离有机物,用盐水(30mL)洗涤,再分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩成油状物,其最终固化以提供呈固体状的3-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁酸(85mg,82%产率)。

[0869] 步骤4:在0℃下在氮气下通过注射器向3-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁酸(85mg,0.40mmol)于1:1MeOH:THF(4mL)中的搅拌溶液中添加TMS-重氮基甲烷(303μL,0.61mmol)(2M于己烷中)。在15分钟之后,浓缩反应至干燥。将粗产物装载于Isolera纯化系统上的10克SNAP柱上,并且用乙酸乙酯:己烷梯度(0%乙酸乙酯至20%乙酸乙酯)洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的3-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁酸甲酯(55mg,61%产率)。

[0870] 步骤5:在0℃下在氮气下向3-(4-氟苯基)-3-甲基-2-氧代丁酸甲酯(55mg,0.25mmol)于甲醇(2.5mL)中的搅拌溶液中添加NaBH₄(5.6mg,0.25mmol)。在0℃下搅拌反应10分钟,接着使其升温至室温。在1小时之后,通过旋转蒸发和高真空将反应浓缩至干燥。接着在乙酸乙酯(15mL)和饱和碳酸氢钠溶液(15mL)中快速搅拌残余物5分钟。分离各层,并且有机物用盐水(15mL)洗涤,分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈油状的3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基丁酸甲酯(32mg,58%产率)。

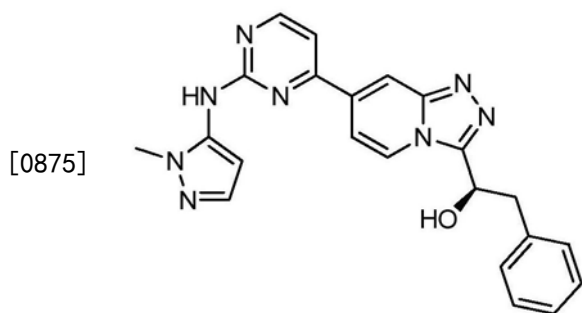
[0871] 步骤6:在室温下在氮气下向3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基丁酸甲酯(32mg,0.14mmol)于3:2THF:H₂O(1.4mL)中的搅拌溶液中添加呈固体状的纯氢氧化锂单水合物

(12mg, 0.28mmol)。在搅拌过夜之后,用3:7乙酸乙酯:己烷进行的TLC显示起始物质完全丧失以及起点处的新拖尾。将反应分配于乙酸乙酯(15mL)与2N HCl(15mL)之间。分离有机物,用盐水(15mL)洗涤,再次分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩成油状物,其最终固化以提供呈玻璃状的3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基丁酸(25mg, 83%产率)。

[0872] 步骤7:在室温下在氮气下通过注射器向3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基丁酸(25mg, 0.118mmol)于DMF(55μL)中的搅拌溶液中添加DIEA(20.6μL, 0.118mmol),随后添加呈固体状的纯HOBt(15.9mg, 0.118mmol)和EDC(18.3mg, 0.118mmol)。在5分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(30.2mg, 0.107mmol)。在搅拌过夜之后,LC/MS显示具有所需产物质量的主要LC峰。反应用乙酸乙酯稀释至30mL,并且用水(3X30mL)和盐水(30mL)洗涤。分离有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈固体状的3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼(51mg, 定量产率)。

[0873] 步骤8:通过微波在120℃下加热3-(4-氟苯基)-2-羟基-3-甲基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丁烷酰肼(51mg, 0.11mmol)于冰乙酸(2mL)中的搅拌溶液30分钟。在冷却之后,LC/MS显示呈近似1:1比率的所需产物和起始物质。在微波中将反应再加热至120℃,再持续90分钟。LC/MS显示起始物质完全消耗。通过旋转蒸发和高真空来浓缩物质。将粗物质于二氯甲烷中装载于用二氯甲烷预先湿润的SNAP 10克硅胶柱筒上。在Isolera仪器上,用二氯甲烷:甲醇梯度(0%MeOH至10%甲醇)洗脱管柱。分离两个主要峰,其中稍后洗脱峰似乎是所需产物。汇合所有含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基丙-1-醇(24mg, 49%产率)。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ8.58(d, 1H), 8.10(s, 1H), 7.53(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.42(br s, 1H), 7.20(m, 2H), 7.13(d, 1H), 7.02(d, 1H), 6.87(m, 2H), 6.32(d, 1H), 5.33(s, 1H), 3.80(s, 3H), 1.60(s, 3H), 1.47(s, 3H)。LCMS(APCI+, 3分钟方法)m/z 459.2 (M+H)⁺;保留时间1.15分钟。

[0874] 实施例119



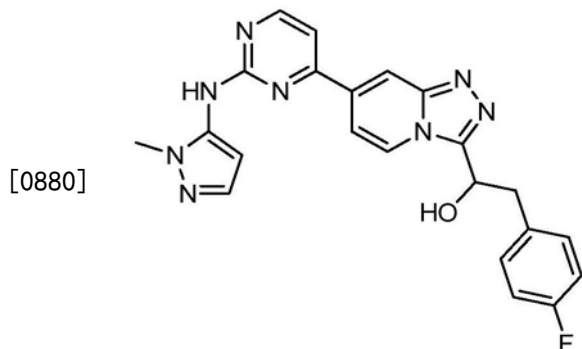
[0876] (R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇

[0877] 步骤1:在室温下在氮气下通过注射器向(R)-2-羟基-3-苯基丙酸(72.5mg, 0.436mmol)于DMF(1.2mL)中的搅拌溶液中添加纯DIEA(208μL, 1.19mmol),随后添加呈固体状的HOBt(59.0mg, 0.436mmol)和EDC(67.7mg, 0.436mmol)。在5分钟之后,添加呈固体状的纯4-(2-胍基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(112mg, 0.397mmol)。使反应搅拌过夜。LC/MS显示具有所需产物质量的主要LC峰。反应用乙酸乙酯(30mL)稀释并用水

(4X30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。合并的有机物经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。粗产物用乙酸乙酯湿磨: 超声处理, 并滤除。在高真空下干燥提供呈固体状的(R)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-苯基丙烷酰肼 (80mg, 47%产率)。

[0878] 步骤2: 通过微波在150℃下加热(R)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-苯基丙烷酰肼 (80mg, 0.19mmol) 于冰乙酸 (2.5mL) 中的搅拌溶液30分钟。在冷却之后, LC/MS显示所需产物加似乎是O-乙酸酯的较小稍后洗脱LC峰。通过旋转蒸发来浓缩物质, 接着用二氯甲烷装载于10克SNAP硅胶柱筒上, 并且用以下阶梯度洗脱: 二氯甲烷 (200mL)、2.5:97.5甲醇:二氯甲烷、5:95甲醇:二氯甲烷。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈油状的(R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇 (62mg, 73%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ8.48 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26-7.17 (m, 6H), 6.33 (d, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (m, 2H)。LCMS (APCI+, 3分钟方法) m/z 413.2 (M+H)⁺; 保留时间0.973分钟。

[0879] 实施例120



[0881] 2-(4-氟苯基)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇

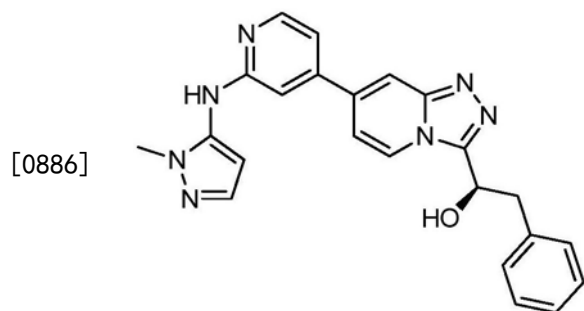
[0882] 步骤1: 在室温下通过注射器向3-(4-氟苯基)-2-氧代丙酸 (182mg, 0.999mmol; 根据实施例118, 步骤1-2制备) 于水 (3mL) 中的搅拌混悬液中添加NaOH (183μL, 1.10mmol) (6M溶液)。冷却所得溶液至0℃, 并且添加呈固体状的NaBH₄ (34.5mg, 1.50mmol)。在2小时之后, 用2N HCl使反应呈酸性 (pH<3)。将混合物分配于乙酸乙酯 (30mL) 与水 (30mL) 之间。有机物用盐水 (30mL) 洗涤, 分离, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩以提供呈油状的粗制3-(4-氟苯基)-2-羟基丙酸 (184mg, 定量产率)。

[0883] 步骤2: 在室温下在氮气下通过注射器向3-(4-氟苯基)-2-羟基丙酸 (97.9mg, 0.531mmol) 于DMF (1.5mL) 中的搅拌溶液中添加DIEA (116μL, 0.664mmol), 随后添加呈固体状的纯HOBT (71.8mg, 0.531mmol) 和EDC (82.5mg, 0.531mmol)。在5分钟之后, 添加呈固体状的纯4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺 (125mg, 0.443mmol)。在1小时之后, LC/MS显示两个主要LC峰, 其中主要的对应于起始物质, 而另一对应于所需产物质量。使反应继续进行过夜, 并且LC/MS显示再多一些进展。反应用乙酸乙酯稀释至30mL, 并且用水 (3X30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。分离有机物, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩成油状物。将粗产物装载于二氯甲烷和最小量的甲醇中以辅助溶解于25克SNAP硅胶柱筒上, 并且在Isolera系统上用二氯甲烷: 甲醇梯度 (0% 甲醇至10% 甲醇) 洗脱。汇合含有产物的洗脱份

并浓缩以提供呈固体状的3-(4-氟苯基)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丙烷酰肼(28mg,14%产率)。

[0884] 步骤3:在微波小瓶中搅拌3-(4-氟苯基)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丙烷酰肼(28mg,0.062mmol)于乙酸(2.5mL)中的溶液,并且加热至120℃,持续90分钟。在冷却至室温之后,通过旋转蒸发和高真空将反应浓缩至干燥。残余固体用乙酸乙酯湿磨并超声处理。过滤和冲洗产生固体,其在高真空下干燥之后提供呈固体状的2-(4-氟苯基)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇(25mg,93%产率)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.55(d,1H),8.37(s,1H),8.35(d,1H),7.50(d,1H),7.46(d,1H),7.44(d,1H),7.31(d,1H),7.17(m,2H),6.95(m,2H),6.39(d,1H),5.46(m,1H),3.81(s,3H),3.39(m,2H),3.38(m,1H),1.47(s,3H)。LCMS(APCI-,3分钟方法)m/z 429.2(M-H)-;保留时间1.00分钟。

[0885] 实施例121

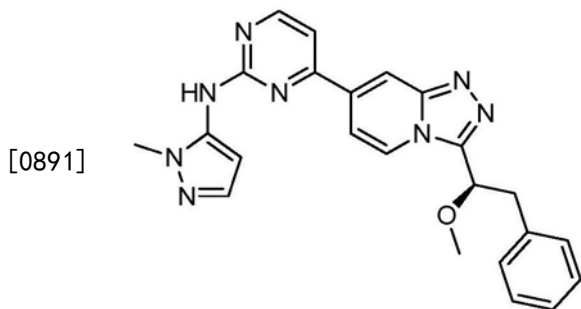


[0887] (R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇

[0888] 步骤1:根据实施例119,步骤1的程序进行,用2'-肼基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[4,4'-联吡啶]-2-胺替代4-(2-肼基吡啶-4-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺以提供呈固体状的(R)-2-羟基-N'-(2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)-3-苯基丙烷酰肼(128mg,定量产率)。

[0889] 步骤2:根据实施例119,步骤2的程序进行,用(R)-2-羟基-N'-(2'-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)-[4,4'-联吡啶]-2-基)-3-苯基丙烷酰肼替代(R)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-苯基丙烷酰肼以提供呈固体状的(R)-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)-2-苯基乙醇(52mg,42%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.29(d,1H),8.21(d,1H),7.76(s,1H),7.46(d,1H),7.32(br s,1H),7.24-7.15(m,6H),6.93(d,1H),6.86(d,1H),6.82(s,1H),6.20(d,1H),5.51(m,1H),3.75(s,3H),3.41(m,2H)。LCMS(APCI+,3分钟方法)m/z 412.1(M+H)+;保留时间1.00分钟。

[0890] 实施例122



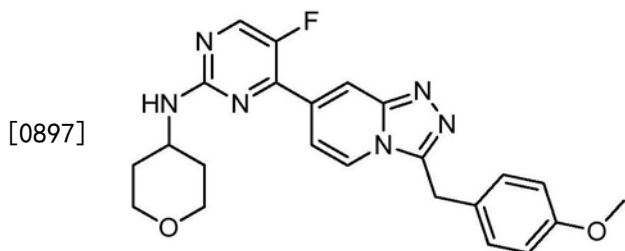
[0892] (R)-4-(3-(1-甲氧基-2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺

[0893] 步骤1:在室温下在氮气下向(R)-2-羟基-3-苯基丙酸(332mg,2.00mmol)于THF(6mL)中的搅拌溶液中添加呈固体状的纯NaH(176mg,4.40mmol)(60%油分散液)。在40分钟之后,通过注射器添加纯碘甲烷(1249 μ L,20.0mmol)。使反应搅拌过夜。用4:1己烷:乙酸乙酯进行的TLC显示规整高rf斑点,并且无从起点拖尾。添加水(1mL)以淬灭反应,接着水解甲基。在搅拌4小时之后,用2N HCl将反应酸化至pH<3。将反应分配于乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间。分离有机物,用盐水(30mL)洗涤,再次分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈固体状的(R)-2-甲氧基-3-苯基丙酸(350mg,97%产率)。

[0894] 步骤2:根据来自实施例120,步骤2的程序进行,用(R)-2-羟基-3-苯基丙酸替代3-(4-氟苯基)-2-羟基丙酸以提供呈固体状的(R)-2-甲氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-苯基丙烷酰肼(235mg,99%产率)。

[0895] 步骤3:根据来自实施例120,步骤3的程序进行,用(R)-2-甲氧基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)-3-苯基丙烷酰肼替代3-(4-氟苯基)-2-羟基-N'-(4-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)吡啶-2-基)丙烷酰肼以提供呈固体状的(R)-4-(3-(1-甲氧基-2-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(126mg,56%产率)。¹HNMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.55(d,1H),8.38(s,1H),8.11(d,1H),7.52(d,1H),7.36(d,1H),7.27(d,1H),7.26-7.17(m,3H),7.12(m,2H),6.36(d,1H),5.30(m,1H),3.83(s,3H),3.35(d,2H),3.29(s,3H)。LCMS(APCI+,3分钟方法)m/z 427.2(M+H)⁺;保留时间1.11分钟。

[0896] 实施例123



[0898] 5-氟-4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0899] 步骤1:逐滴添加肼(5.46mL,174mmol)至4-溴-2-氟吡啶(3.06g,17.4mmol)中,并且在室温下搅拌所得混悬液30分钟。观察到温升,并且初始稀薄混悬液逐渐增稠并变得难以搅拌。将反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物接着用水(20mL)稀释,并且用2N NaOH调整pH至约7。接着通过过滤收集固体并在真空下干燥以提供呈固体状的4-溴-2-肼基吡啶

(2.9克,89%产率)。

[0900] 步骤2:在氮气下在搅拌下使4-溴-2-胍基吡啶(1.1g,5.9mmol)和2-(4-甲氧基苯基)乙酰氯(1.3g,7.0mmol)于乙腈(6mL)中的混合物回流过夜。冷却反应至室温,并且通过旋转蒸发来浓缩。残余固体用10%碳酸钠溶液洗涤,用乙醚湿磨并在高真空下干燥以提供呈固体状的N'-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰肼(1.4克,71%产率)。

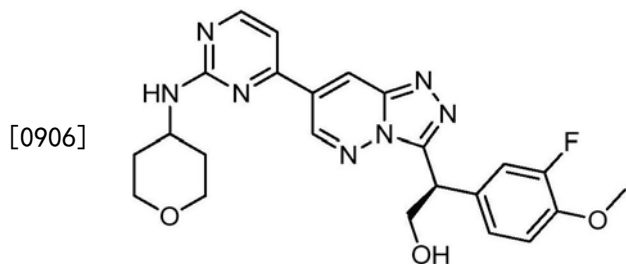
[0901] 步骤3:在氮气下在搅拌下使N'-(4-溴吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰肼(1.4g,4.16mmol)和POCl₃(1.14mL,12.5mmol)于乙腈(8mL)中的混悬液回流。在搅拌过夜之后,LC/MS显示起始物质完全消耗,以及所需物质和MS=274的未知副产物的1:1混合物。冷却反应混合物至室温,并且通过旋转蒸发来浓缩。将残余物倾入冷10%碳酸钠溶液(30mL)中并用乙酸乙酯(30mL)萃取。分离有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩以提供呈固体状的呈1:1混合物形式的7-溴-3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶和未知副产物。物质照原样用于下一反应中。

[0902] 步骤4:7-溴-3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(0.400g,1.26mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(0.479g,1.89mmol)、KOAc(0.370g,3.77mmol)和PdCl₂(dppf)二氯甲烷加合物(0.103g,0.126mmol)于二噁烷(6mL)中的混悬液用氩气喷射15分钟,接着在氩气下加热至90℃。在搅拌过夜之后,冷却反应至室温并浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中,并且通过过滤移除不溶性物质。浓缩滤液,并且通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(1:4)洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈固体状的3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(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[4,3-a]吡啶(66mg,14%产率)。

[0903] 步骤5:在氩气下加热2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.034g,0.20mmol)、3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(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[4,3-a]吡啶(0.066g,0.18mmol)、碳酸钠(0.18mL,0.37mmol)和PdCl₂(dppf)二氯甲烷加合物(0.015g,0.018mmol)于二噁烷(6mL)中的混悬液至90℃,持续2小时。LC/MS显示完全转化成所需产物。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物,并且将残余物分配于乙酸乙酯(30mL)与水(30mL)之间。水层用乙酸乙酯(30mL)萃取。合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,用己烷:乙酸乙酯(1:3)洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈固体状的7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(53mg,78%产率)。

[0904] 步骤6:在微波反应器中加热7-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶(0.0206g,0.0557mmol)和四氢-2H-吡喃-4-胺(0.0282g,0.279mmol)于DMA(1.0mL)中的溶液至120℃,持续1小时。LC/MS显示形成所需产物。反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,并且用水(2X15mL)洗涤。分离有机物,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法纯化,依次用己烷:乙酸乙酯(1:3)和乙酸乙酯洗脱。汇合含有产物的洗脱份并浓缩以提供呈固体状的5-氟-4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺(12mg,50%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.56(s,1H),8.28(m,1H),7.76(d,1H),7.48(d,1H),7.18(d,2H),6.86(d,2H),5.08(d,1H),4.54(s,2H),4.01(m,3H),3.78(s,3H),3.56(m,2H),2.05(d,2H),1.58(m,4H)。LCMS(APCI+,5分钟方法)m/z 435.1(M+H)⁺;保留时间2.41分钟。

[0905] 实施例124



[0907] (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-3-基)乙醇

[0908] 步骤1:根据Prashad,Mahavir等“An Efficient and Large-Scale Enantioselective Synthesis of PNP405:A Purine Nucleoside Phosphorylase Inhibitor.”J.Org.Chem.67 (19) (2002):第6612-6617页中所述的程序制备(R)-3-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮。将配备有温度探头和搅拌棒的500mL 3颈圆底烧瓶装以2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酸(10.3g,184.2mmol)、(R)-4-苯基噁唑烷-2-酮(8.3g,50.9mmol)和无水甲苯(120mL)。使混合物升温至内部温度80℃,并且用特戊酰氯(7.5mL,61mmol)逐滴处理,随后用TEA(21.3mL,153mmol)处理。添加额外甲苯(100mL)至混合物中以促进搅拌。在80℃下再搅拌这个混合物3小时,并且使其冷却至室温,并依次添加冰和水(200mL)。所得混合物用EtOAc(2X)萃取,并且合并的萃取物依次用2M HCl水溶液和2M碳酸钠水溶液洗涤。干燥(Na₂SO₄)有机层,过滤并在真空中浓缩。获得的残余物通过硅胶快速色谱法(220g Redi Sep)纯化,用35%EtOAc:己烷洗脱以产生(R)-3-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(7.4g,44%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ7.38-7.31(m,3H),7.25-7.19(m,2H),6.99-6.92(m,2H),6.90-6.83(m,1H),5.44-5.39(m,1H),4.72-4.65(m,1H),4.29-4.25(m,1H),4.20(s,2H),3.85(s,3H)。

[0909] 步骤2:根据Takacs,James M.等“Preparation of Chiral Oxazolidin-2-ones and Vicinal Amino Alcohols.”J.Org.Chem.63 (8) (1998):第2742-2748页中所述的程序制备(R)-3-((S)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮。将配备有搅拌棒和氮气进口的圆底烧瓶装以(R)-3-(2-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(3g,9.11mmol)和无水DCM(4mL)。冷却这个溶液至0℃,并且用TiCl₄(1M于甲苯中,1.051mL,9.565mmol)逐滴处理。在0℃下搅拌混合物5分钟,接着用许尼希氏碱(1.745mL,10.02mmol)逐滴处理。在0℃下搅拌所得混合物1小时。接着添加三噁烷(0.9437g,10.48mmol)于DCM中的溶液,随后再添加1.05当量的TiCl₄。在0℃下搅拌混合物2小时。接着将此用饱和NH₄Cl溶液淬灭,并且用DCM(2X)萃取。干燥(Na₂SO₄)合并的有机萃取物,过滤并在真空中浓缩以提供粗制(R)-3-((S)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(3.3g,100%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ7.44-7.30(m,5H),7.14-7.08(m,2H),6.95-6.89(m,1H),5.42-5.37(m,1H),5.21-5.17(m,2H),4.63-4.56(m,1H),4.25-4.19(m,1H),4.08-4.00(m,1H),3.87(s,3H),3.78-3.71(m,1H)。

[0910] 步骤3:向粗制(R)-3-((S)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3-羟基丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮(3.3g,9.2mmol)于DMF(90mL)中的溶液中依序添加咪唑(1.3g,18mmol)和TBSCl(1.5g,10mmol)。在室温下搅拌混合物16小时,接着用水稀释并用EtOAc(2X)萃取。有机萃取

物用盐水 (2X) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并在真空中浓缩。获得的残余物通过硅胶快速色谱法 (Redi Sep 220g) 纯化,用15-35%EtOAc:己烷洗脱以提供 (R)-3-((S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (2.4g, 55% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (7.42-7.31 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.94-6.88 (m, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 5.29-5.24 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 0.76 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), -0.13 (s, 3H)。

[0911] 步骤4:在0℃下向 (R)-3-((S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酰基)-4-苯基噁唑烷-2-酮 (1.34g, 2.829mmol) 于THF (35mL) 和水 (10mL) 中的溶液中逐滴添加过氧化氢 (3.2mL, 28.29mmol), 随后添加LiOH·H₂O (1M于水中, 5.659mmol)。使这个混合物在0℃下搅拌10分钟,接着升温至室温。使混合物冷却回0℃,并且用1M亚硫酸钠水溶液 (25mL) 处理。在0℃下搅拌混合物10分钟,接着用1M KHSO_4 水溶液调整pH至约pH 2-3。这个混合物用EtOAc (2X) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机层,过滤并在真空中浓缩。获得的残余物用己烷和MTBE湿磨。滤除固体,并且浓缩收集的滤液以提供 (S)-3-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸 (655mg, 70.5% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.12-6.88 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.86-3.73 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.05-0.02 (m, 6H)。

[0912] 步骤5:向3-胍基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪 (100mg, 0.427mmol) 于DMF (2.1mL, 0.427mmol) 中的溶液中添加 (S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)丙酸 (154mg, 0.470mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (98mg, 0.640mmol)、EDC (123mg, 0.640mmol) 和4-甲基吗啉 (130mg, 1.28mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。混合物用EtOAc (50mL) 稀释并用盐水 (2X10mL) 洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机层,过滤并在真空中浓缩以产生粗制 (S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N'-(5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-基)丙烷酰肼,其直接用于下一反应。LCMS (APCI+) m/z 545 (M+1)。

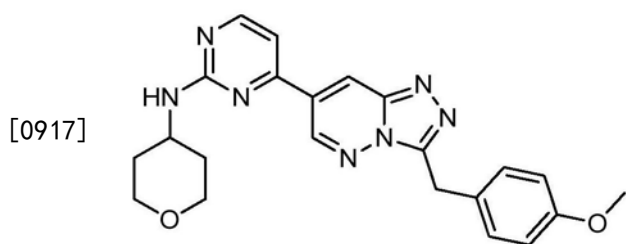
[0913] 步骤6:在80℃下加热粗制 (S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-N'-(5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-基)丙烷酰肼 (233mg, 0.428mmol) 于乙酸和THF的混合物 (3mL, 1:1) 中的混合物1.5小时。接着冷却混合物至室温,用EtOAc (50mL) 稀释,并且依次用饱和 NaHCO_3 (2X10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并在真空中浓缩。分离的粗物质通过硅胶快速色谱法 (Redi Sep 12g) 纯化,用0-10%MeOH:DCM的梯度洗脱 (20CV)。由这个纯化分离两个主要峰。发现峰1是 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙醇 (183mg, 0.285mmol, 66.6% 产率); LCMS (APCI+) m/z 527 (M+1)。峰2是所需醇,即 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙醇 (47mg, 0.114mmol, 26.6% 产率); LCMS (APCI+) m/z 413 (M+1)。

[0914] 步骤7:向 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙醇 (47mg, 0.11mmol) 于二氯甲烷 (1.15mL, 0.11mmol) 中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸 (77% 纯, 51mg, 0.23mmol), 并且在室温下搅拌混合物2小时。混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并且依次用饱和 NaHCO_3 (2X10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤并在真空中浓缩以提供粗制 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)乙醇 (47mg, 0.11mmol) 于二氯甲烷 (1.15mL, 0.11mmol) 中的溶液

磺酰基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基) 乙醇 (62mg, 94% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 445.1, 保留时间1.095分钟。粗物质直接用于下一反应。

[0915] 步骤8: 将可再密封玻璃管装以粗制 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基) 乙醇 (30mg, 0.068mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺 (34mg, 0.34mmol) 于2-丁醇 (675 μ L, 0.068mmol) 中的混合物。将管用特氟龙帽盖密封, 并且在80℃下在搅拌下加热混合物。在18小时之后, 冷却混合物至环境温度, 转移至圆底烧瓶中并在真空中浓缩。将获得的残余物溶解于DCM (50mL) 中, 并且依次用饱和 NaHCO_3 (5X) 和盐水洗涤。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤并在真空中浓缩。获得的残余物通过C-18反相色谱法 (Biotage C-18, 12M+) 纯化, 用0-65% CH_3CN /水的梯度洗脱以提供呈固体状的 (R)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 氨基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基) 乙醇 (3mg, 9.5% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.998 (s, 1H), 8.639 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.09\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.003 (d, $J=4.69\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=8.61\text{Hz}$, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.31-4.09 (m, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.1-2.05 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H); LCMS (APCI+) m/z 465 (M+1)。

[0916] 实施例125



[0918] 4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺

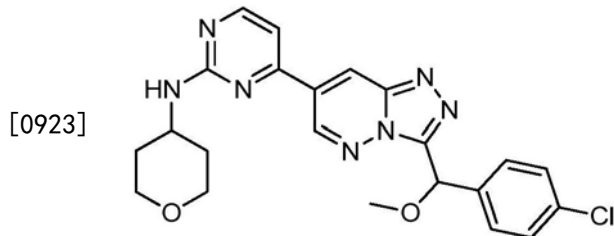
[0919] 步骤1: 向3-胍基-5-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基) 哒嗪 (98mg, 0.418mmol) 于1,4-二噁烷 (8366 μ L, 0.418mmol) 和三乙胺 (58.3 μ L, 0.418mmol) 中的混悬液中逐滴添加2-(4-甲氧基苯基) 乙酰氯 (84.9mg, 0.460mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟, 接着在回流下加热2小时。冷却混合物至室温, 并且在真空中移除溶剂。将获得的残余物分配于DCM (30mL) 与饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 之间。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤并在真空中浓缩。获得的固体残余物用 CH_3CN 湿磨以提供呈固体状的3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (90mg, 59% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 365.1 (M+1)。

[0920] 步骤2: 向3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-(甲硫基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (88mg, 0.24mmol) 于二氯甲烷 (4830 μ L, 0.24mmol) 中的溶液中添加77% m-CPBA (114mg, 0.51mmol), 并且在室温下搅拌混合物4小时。混合物用DCM (50mL) 稀释, 并且依次用饱和 NaHCO_3 (2X10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。获得的粗物质通过硅胶快速色谱法 (Ready Sep, 12g) 纯化, 用0-6% MeOH:DCM洗脱 (25CV) 以提供呈固体状的3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (85mg, 89% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 397.1 (M+1)。

[0921] 步骤3: 在115℃下加热3-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-(甲基磺酰基) 嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (40mg, 0.10mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺 (30mg, 0.29mmol) 于2-甲

基丙-1-醇 (1mL, 0.10mmol) 中的混悬液5小时, 并且使其冷却至室温。混合物用DCM (20mL) 稀释, 并且用饱和NaHCO₃ (2X5mL) 洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO₄) 并在真空中浓缩。分离的粗物质通过快速色谱法 (Ready Sep, 12g) 纯化, 用0-12% MeOH:DCM洗脱 (25CV) 以提供呈固体状的4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基) 嘧啶-2-胺 (30mg, 71% 产率)。LCMS (APCI+) m/z 418.2 (M+1), 保留时间1.331分钟。

[0922] 实施例126



[0924] 4-(3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺

[0925] 步骤1: 在回流下加热2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酸 (5.00g, 26.8mmol) 于MeOH (20mL) 和浓H₂SO₄ (2mL) 中的溶液4小时。在真空中移除有机溶剂, 并且将残余物水溶液溶解于EtOAc (200mL) 中。接着将它用饱和NaHCO₃水溶液 (2X) 和盐水洗涤。干燥 (MgSO₄) 有机物, 过滤并在真空中浓缩以提供2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酸甲酯 (4.4g, 82% 产率) 和少量2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙酸甲酯 (886mg, 15.4% 产率) 的混合物。2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酸甲酯: ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ7.383-7.348 (m, 4H), 5.155 (m, 1H), 3.77 (s, 3H)。

[0926] 步骤2: 在0°C下在N₂下向氢化钠 (60% 矿物油混悬液, 1.10g, 27.4mmol) 于THF (20mL) 中的混悬液中逐滴添加粗制2-(4-氯苯基)-2-羟基乙酸甲酯于四氢呋喃中的溶液 (49.8mL, 24.9mmol)。一旦添加完成, 即用碘甲烷 (1.77mL, 37.4mmol) 处理混合物。在室温下搅拌所得混悬液1小时。以缓慢添加水 (30mL) 来淬灭反应。在真空中移除有机溶剂, 并且将残余物分配于EtOAc与盐水之间。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。分离的残余物通过在Biotage SP1装置上进行硅胶快速色谱法 (Ready Sep 120g), 用0-30% EtOAc:己烷的梯度洗脱 (12CV) 加以纯化以提供呈油状的2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙酸甲酯 (3.02g, 63.4% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ7.40-7.33 (m, 4H), 4.753 (s, 1H), 3.726 (s, 3), 3.407 (s, 3H)。

[0927] 步骤3: 在室温下用含LiOH·H₂O (1.48g, 35.2mmol) 的水 (7mL, 14mmol) 处理2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙酸甲酯 (3.02g, 14.1mmol) 于甲醇 (14.1mL, 14.1mmol) 和THF (28mL, 14.1mmol) 中的溶液, 并且搅拌1.5小时。在真空中移除有机溶剂。获得的残余物水溶液用水 (50mL) 稀释, 并且用1N HCl使其呈酸性。用EtOAc分配所得混悬液。合并有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩以提供呈油状的2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙酸 (2.81g, 99.6% 产率)。¹HNMR (400MHz, (CD₃)₂SO) δ12.92 (brs, 1H), 7.456-7.393 (m, 4H), 4.80 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

[0928] 步骤4: 向3-胍基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪 (73mg, 0.312mmol)、2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙酸 (93.8mg, 0.467mmol)、1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇水合物 (71.6mg, 0.467mmol)、EDC (59.7mg, 0.312mmol) 于DMF (3mL, 0.312mmol) 中的混合物中添加4-甲基吗啉 (103μL, 0.935mmol)。历经周末在室温下搅拌混合物。混合物用5% MeOH:DCM (50mL) 稀释

并用水 (2X10mL) 洗涤。分离有机物,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空中浓缩以提供粗制2-(4-氯苯基)-2-甲氧基-N'-(5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-基)乙酰肼。LCMS (APCI+) m/z 415.1 (M-1)。

[0929] 步骤5:将粗制2-(4-氯苯基)-2-甲氧基-N'-(5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)哒嗪-3-基)乙酰肼溶解于冰乙酸 (5mL) 中,并且在80℃下加热30分钟。冷却混合物至室温,用DCM (100mL) 稀释并用饱和NaHCO₃洗涤。分离有机层,干燥 (MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。从CH₃CN结晶粗物质产生呈固体状的3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (56mg,45.1%产率)。LCMS (APCI+) m/z 399.1 (M+1)。

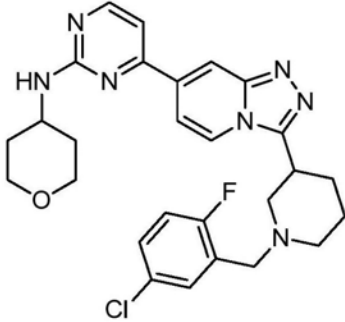
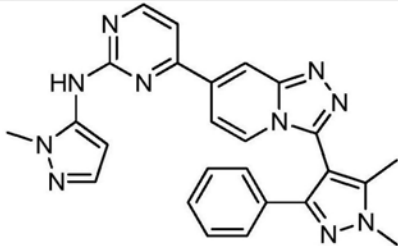
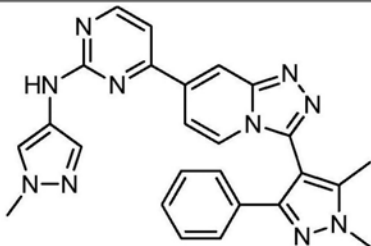
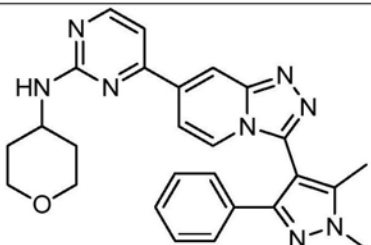
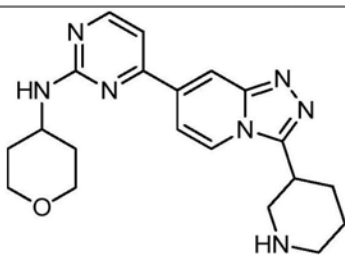
[0930] 步骤6:根据实施例125,步骤2中所述的方法处理3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-7-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (56mg,0.14mmol) 和77% m-CPBA (66mg,0.29mmol) 以提供呈固体状的3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-7-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (49mg,81%产率)。LCMS (APCI+) m/z 431.0 (M+1)。

[0931] 步骤7:如关于4-(3-(4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺的合成来在2-BuOH (464μL,0.046mmol) 中处理3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-7-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (20mg,0.046mmol) 和四氢-2H-吡喃-4-胺 (14mg,0.13mmol) 以提供呈固体状的4-(3-((4-氯苯基)(甲氧基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺 (11mg,52%产率)。LCMS (APCI+) m/z 452.1 (M+1)。

[0932] 使用适当起始物质和中间体,根据以上程序制备表2中的以下化合物。

[0933] 表2

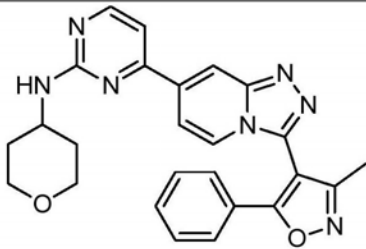
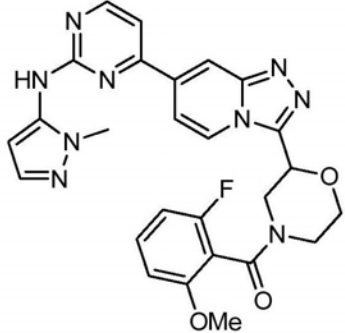
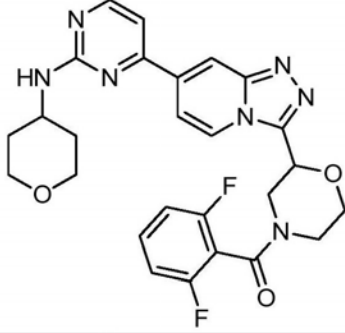
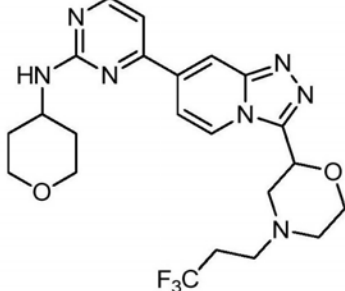
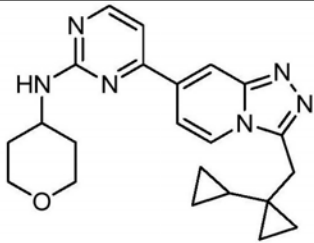
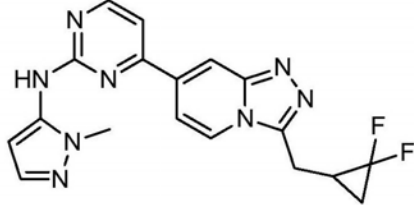
[0934]

实施例编号	结构	名称	MS (ACPI +) M+1(保留时间)
127		4-(3-(1-(5-氯-2-氟苯基)哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	522.2(1.31分钟)
128		4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	463.2(1.01分钟)
129		4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	463.2(1.03分钟)
130		4-(3-(1,5-二甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	467.2(1.08分钟)
131		4-(3-(哌啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	380.2(0.727分钟)

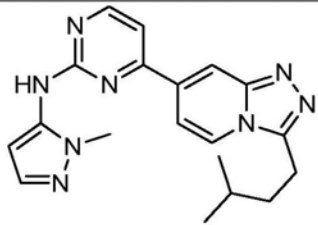
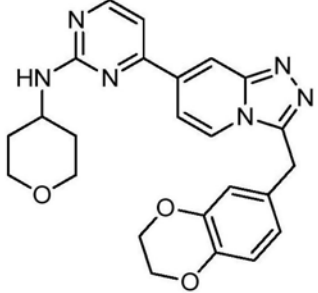
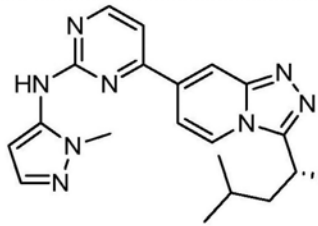
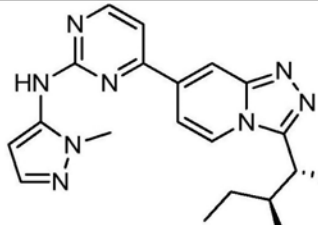
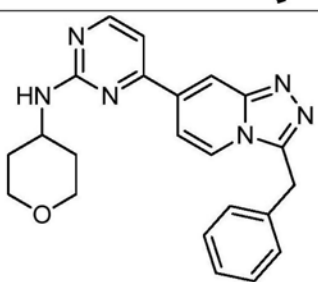
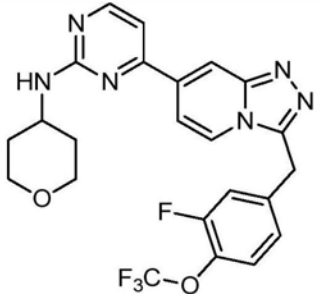
[0935]

132		4-(3-(1-((5-氟-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	519.2(1.14 分钟)
133		4-(3-(3-苯基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	437.2(M-1)(0.98 分钟)
134		4-氟-3-((3-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)苯甲腈	513.2(1.15 分钟)
135		4-(3-(1-苯基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	439.2(1.06 分钟)
136		1-甲基-4-苯基-5-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮	470.2(0.94 分钟)
137		4-(3-(4-(环丙基甲基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	432.2(0.90 分钟)

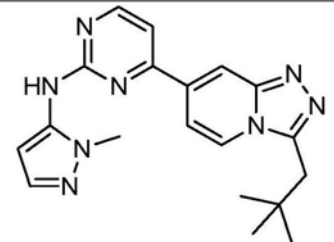
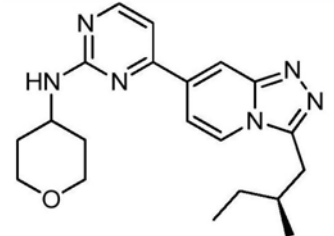
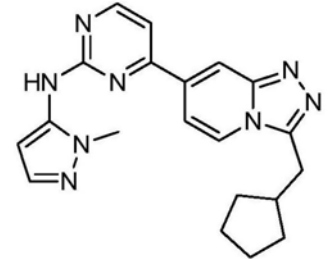
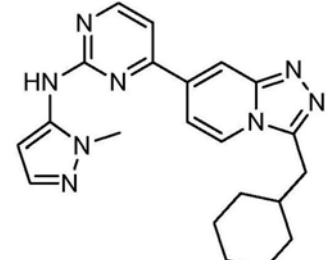
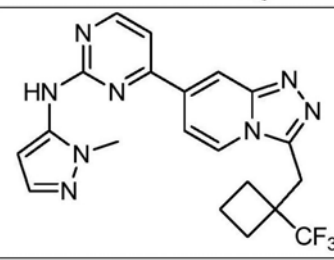
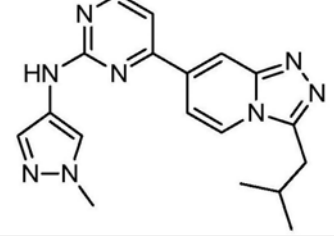
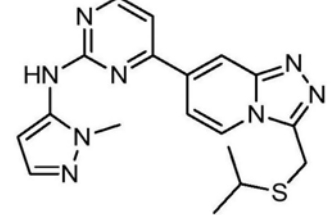
[0936]

138		4-(3-(3-甲基-5-苯基异噁唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	454.1(1.18分钟)
139		(2-氟-6-甲氧基苯基)(2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吗啉代)甲酮	530.2(1.00分钟)
140		(2,6-二氟苯基)(2-(7-(2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)吗啉代)甲酮	522.2(1.07分钟)
141		N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(3-(4-(3,3,3-三氟丙基)吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	478.1(0.85分钟)
142		4-(3-([1,1'-双(环丙基)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	391.2(1.36分钟)
143		4-(3-((2,2-二氟环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	383.1(1.16分钟)

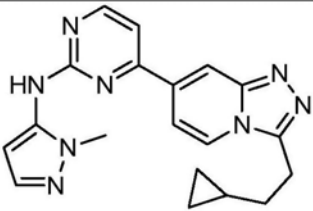
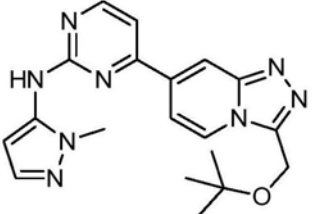
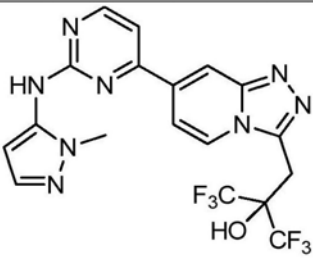
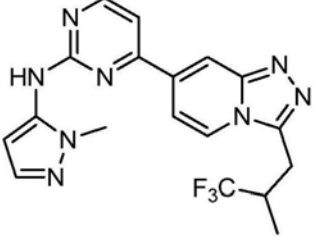
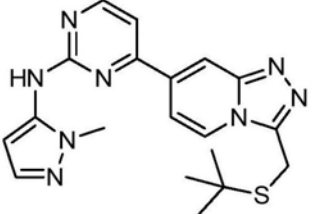
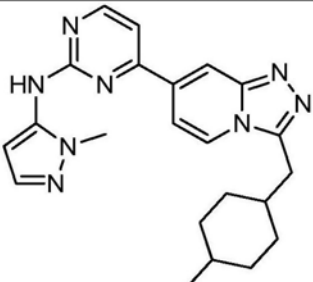
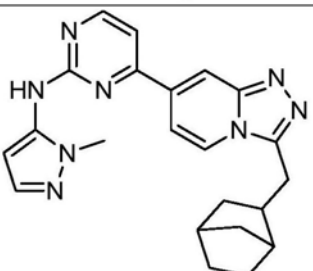
[0937]

144		4-(3-异戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	363.2(1.25分钟)
145		4-(3-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	445.2(1.25分钟)
146		(R)-3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇	379.2(1.66分钟)
147		(1R,2S)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丁-1-醇	379.2(1.22分钟)
148		4-(3-苯甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	387.1(1.24分钟)
149		4-(3-(3-氟-4-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	489.2(1.67分钟)

[0938]

150		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-新戊基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	363.2(1.22分钟)
151		(<i>S</i>)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	367.2(1.34分钟)
152		4-(3-(环戊基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	375.2(1.26分钟)
153		4-(3-(环己基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	389.2(1.34分钟)
154		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	429.2(1.38分钟)
155		4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	349.2(1.17分钟)
156		4-(3-((异丙基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	381.1(1.26分钟)

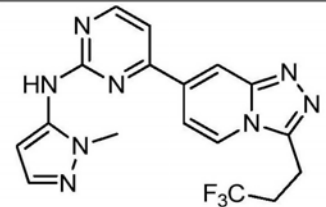
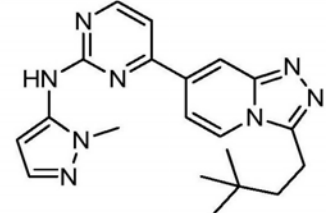
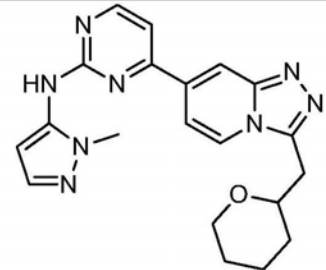
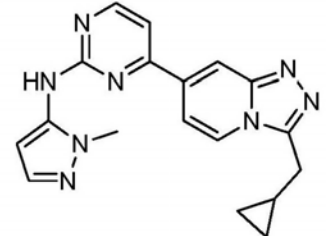
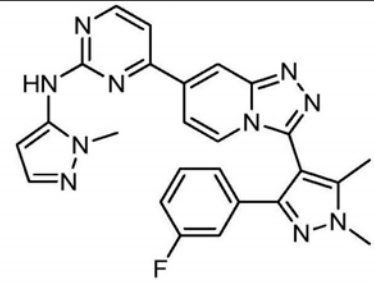
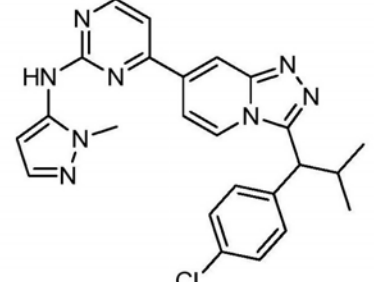
[0939]

157		4-(3-(2-环丙基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	361.1(1.22分钟)
158		4-(3-(叔丁氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(1.20分钟)
159		1,1,1,3,3,3-六氟-2-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)丙-2-醇	473.1(1.23分钟)
160		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	403.1(1.25分钟)
161		4-(3-((叔丁基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	395.2(1.34分钟)
162		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((4-甲基环己基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	403.2(1.49分钟)
163		4-(3-(双环[2.2.1]庚-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	401.2(1.38分钟)

[0940]

164		4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	347.1(1.09分钟)
165		4-(3-((异丁基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	395.1(1.38分钟)
166		4-(3-(环丁基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	361.2(1.19分钟)
167		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2,2,2-三氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	375.1(1.08分钟)
168		4-(3-(环丁基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	361.2(0.99分钟)
169		4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	349.2(1.13分钟)
170		4-(3-(异丙氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	365.2(1.12分钟)

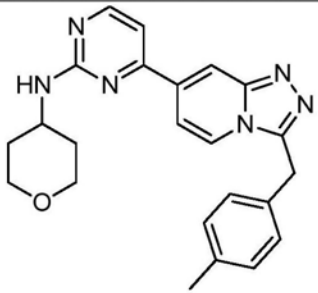
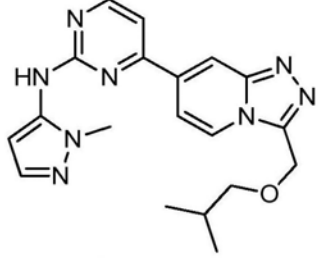
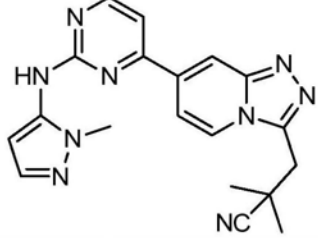
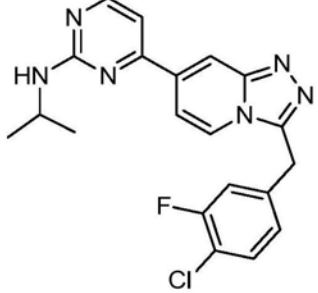
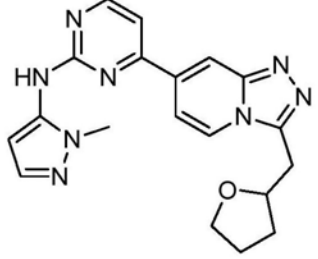
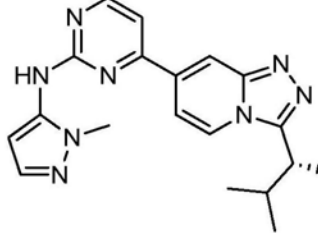
[0941]

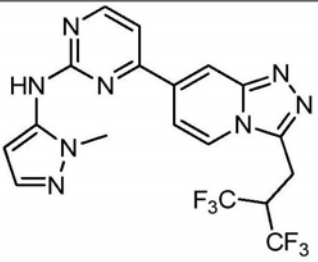
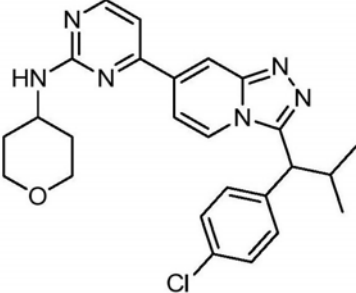
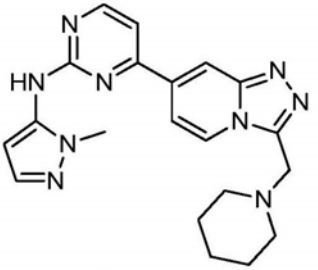
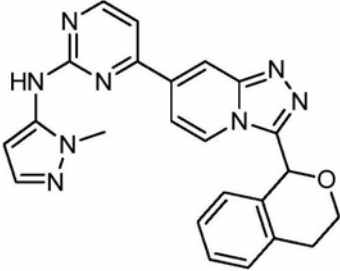
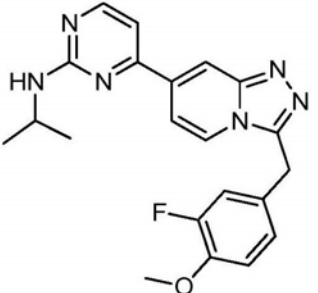
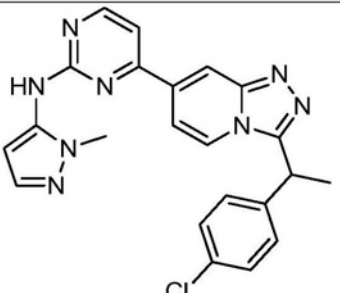
171		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	389.1(1.17 分钟)
172		4-(3-(3,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	377.2(1.37 分钟)
173		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	391.2(1.13 分钟)
174		4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	347.2(1.06 分钟)
175		4-(3-(3-(3-氟苯基)-1,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	481.2(1.31 分钟)
176		4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	459.2(1.54 分钟)

[0942]

177		4-(3-(环己基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	393.2(1.38分钟)
178		(R)-4-(3-(甲氧基(苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	417.2(1.31分钟)
179		4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺	393.1(1.54分钟)
180		4-(3-(2-氟-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	367.2(1.18分钟)
181		4-(3-((3,3-二氟环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	397.1(1.22分钟)
182		4-(3-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	351.2(0.95分钟)

[0943]

183		4-(3-(4-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	401.2(1.56分钟)
184		4-(3-(异丁氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(1.27分钟)
185		2,2-二甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙腈	374.1(1.04分钟)
186		4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -异丙基嘧啶-2-胺	397.1(1.50分钟)
187		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	377.2(1.02分钟)
188		(<i>R</i>)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-1-醇	365.1(0.87分钟)

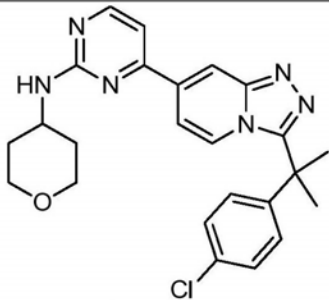
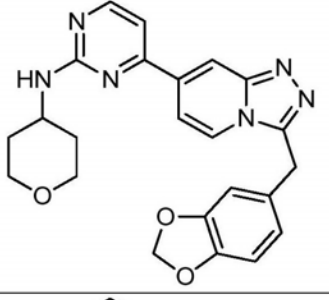
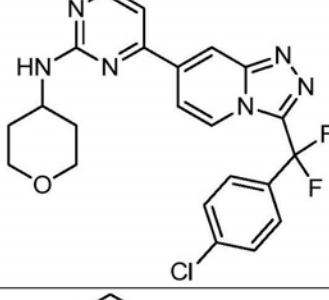
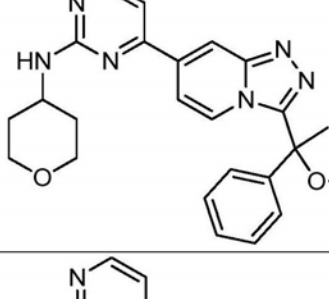
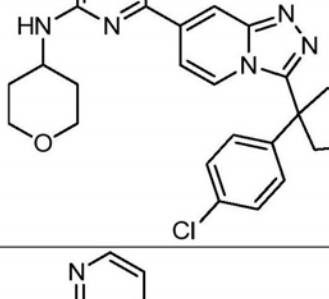
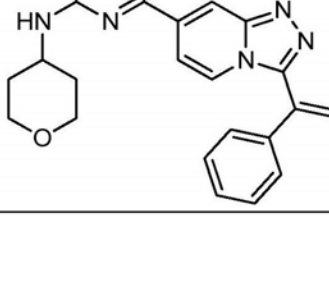
189		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(三氟甲基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	457.1(1.35分钟)
190		4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	463.2(1.70分钟)
191		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(哌啶-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	390.2(0.89分钟)
192		4-(3-(异色满-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	425.2(1.27分钟)
193		4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -异丙基嘧啶-2-胺	393.2(1.33分钟)
194		4-(3-(1-(4-氯苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	417(1.38分钟)

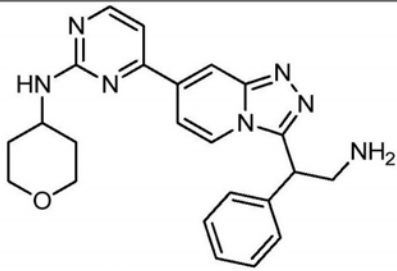
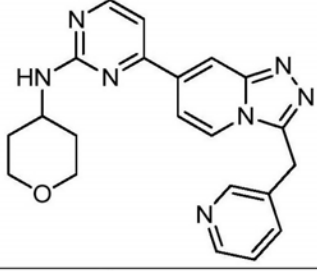
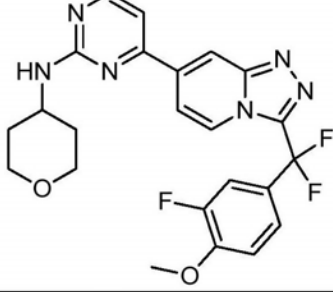
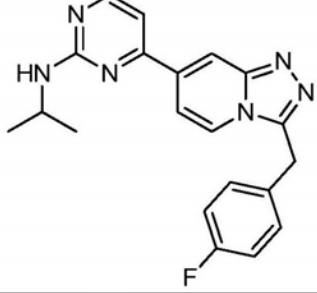
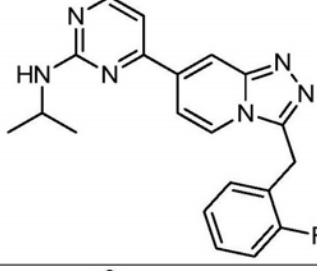
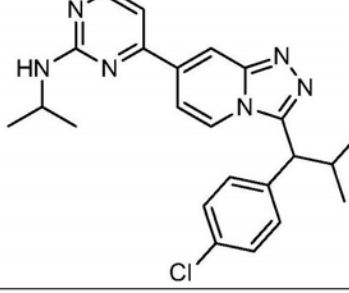
[0944]

195		(S)-4-(3-(甲氧基(苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	417.2(1.32分钟)
196		4-(3-(1-(4-氯苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	435.1(1.48分钟)
197		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	397.2(1.25分钟)
198		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	347.2(1.09分钟)
199		4-(3-(1-(4-氯苯基)环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	447.1(1.51分钟)
200		4-(3-(1-(4-氯苯基)环丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	461.2(1.65分钟)

[0945]

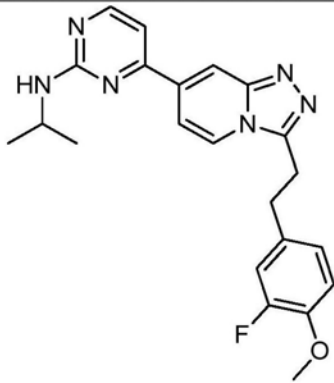
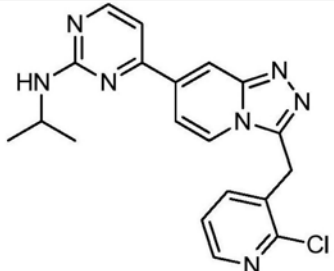
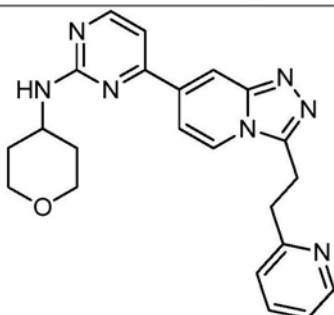
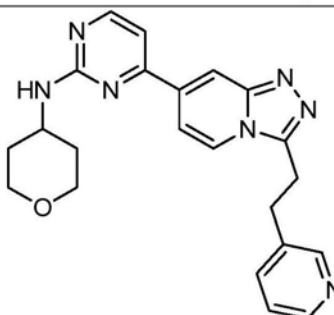
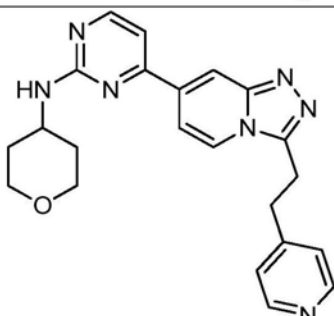
[0946]

201		4-(3-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	449.2(1.60分钟)
202		4-(3-(苯并[<i>d</i>][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	431.2(1.40分钟)
203		4-(3-((4-氯苯基)二氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	457.1(1.78分钟)
204		4-(3-(1-甲氧基-1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	431.2(1.63分钟)
205		4-(3-(1-(4-氯苯基)环戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	475.2(1.80分钟)
206		(<i>Z</i>)-4-(3-(3-甲基-1-苯基丁-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	441.2(1.80分钟)

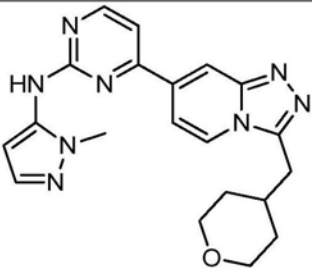
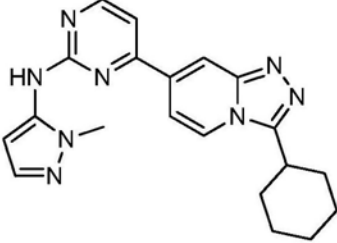
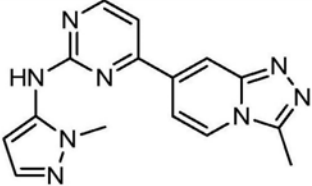
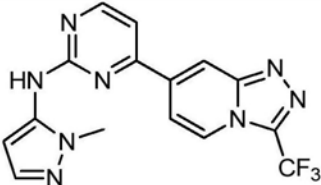
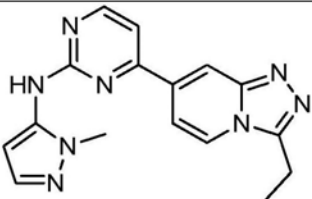
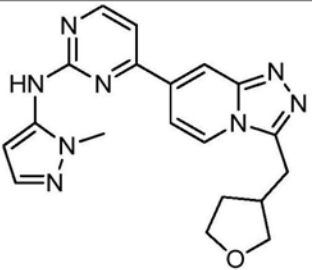
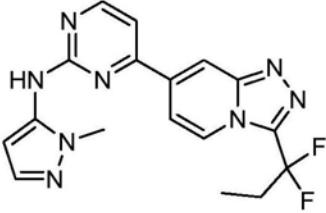
207		4-(3-(2-氨基-1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	416.2(0.92分钟)
208		4-(3-(吡啶-3-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	388.1(0.71分钟)
209		4-(3-(二氟(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	471.1(1.49分钟)
210		4-(3-(4-氟苯基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺	363.2(1.35分钟)
211		4-(3-(2-氟苯基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺	349.1(1.34分钟)
212		4-(3-(1-(4-氯苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-异丙基嘧啶-2-胺	421.2(1.73分钟)

[0947]

[0948]

213		4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -异丙基嘧啶-2-胺	407.2(1.38分钟)
214		4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -异丙基嘧啶-2-胺	380.1(1.16分钟)
215		4-(3-(2-(吡啶-2-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	402.2(0.80分钟)
216		4-(3-(2-(吡啶-3-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	402.2(0.77分钟)
217		4-(3-(2-(吡啶-4-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	402.2(0.76分钟)

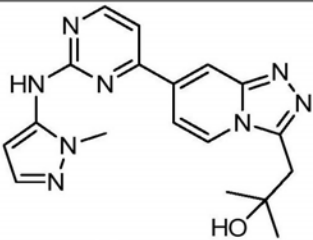
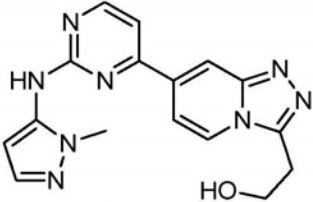
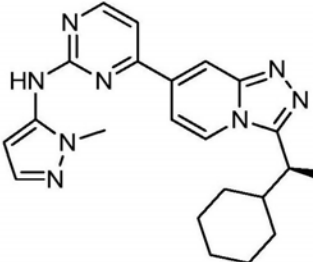
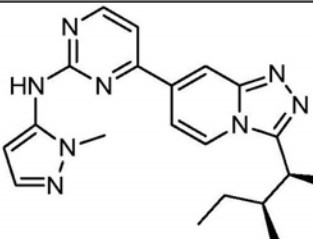
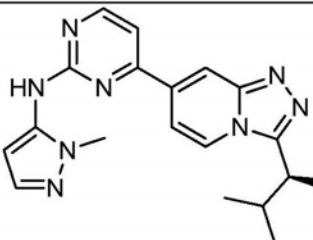
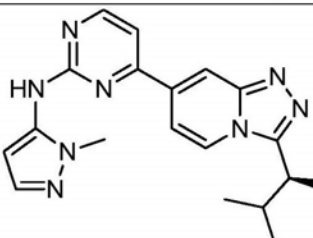
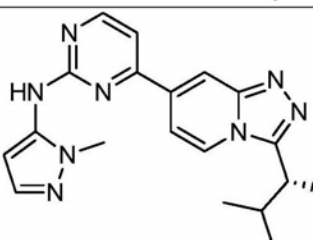
[0949]

218		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	391.2(1.00分钟)
219		4-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	375.2(1.25分钟)
220		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	307.0(0.86分钟)
221		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(三氟甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	361.1(1.16分钟)
222		4-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	321.1(0.95分钟)
223		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((四氢噻喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	377.1(0.96分钟)
224		4-(3-(1,1-二氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	371.1(1.27分钟)

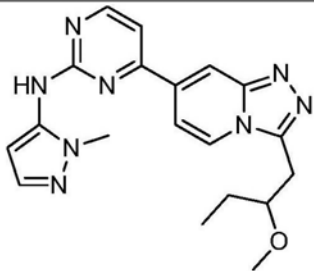
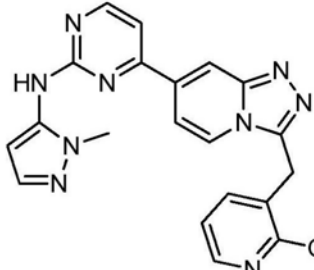
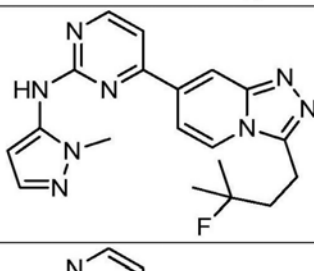
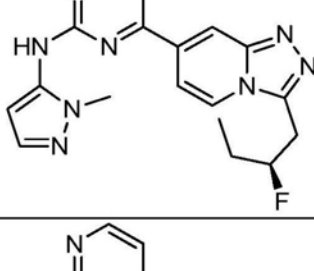
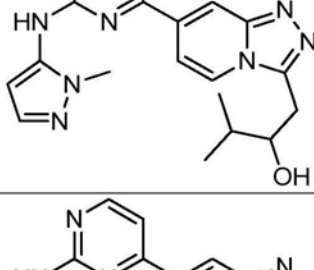
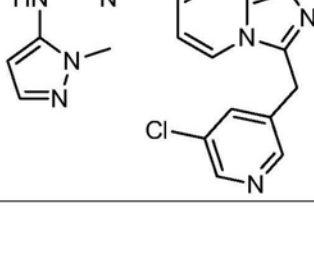
[0950]

225		4-(3-(2,2-二甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	361.2(1.17分钟)
226		4-(3-(甲氧基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	337.1(0.96分钟)
227		4-(3-((二甲基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	350.1(0.37分钟)
228		N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(吗啉代甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	392.2(0.78分钟)
229		(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙烷甲酸乙酯	405.2(1.16分钟)
230		2-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)环丙基)丙-2-醇	391.2(1.01分钟)

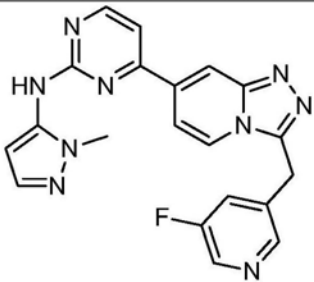
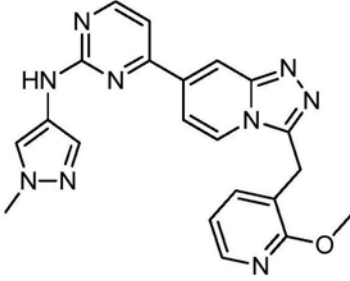
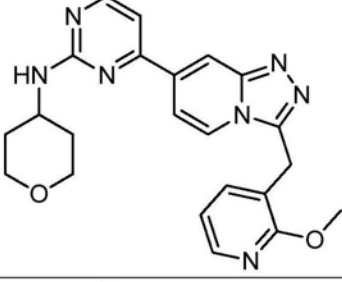
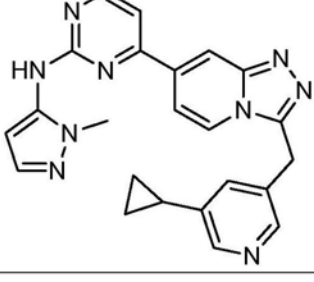
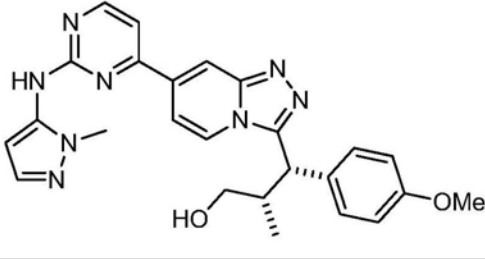
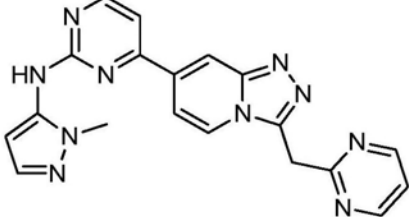
[0951]

231		2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-2-醇	365.2(0.99分钟)
232		2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	337.1(0.91分钟)
233		(<i>S</i>)-环己基(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲醇	405.2(1.31分钟)
234		(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丁-1-醇	379.2(1.20分钟)
235		(<i>S</i>)-2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-1-醇	365.1(0.87分钟)
236		(<i>S</i>)-4-(3-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(1.26分钟)
237		(<i>R</i>)-4-(3-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(1.25分钟)

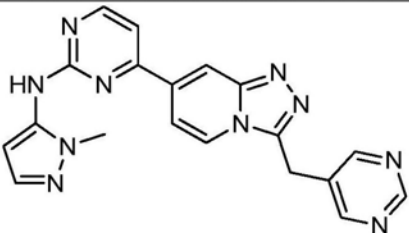
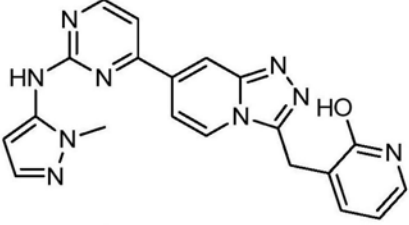
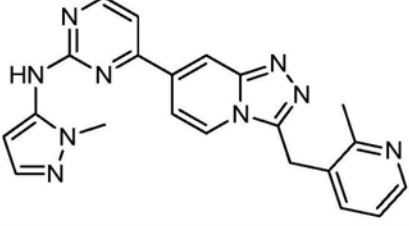
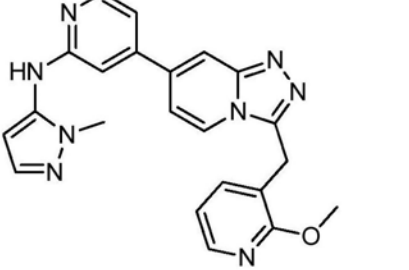
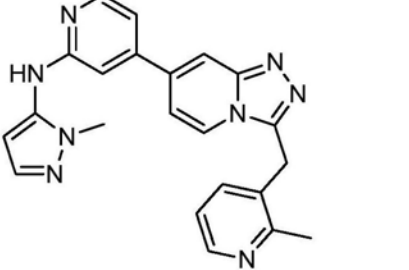
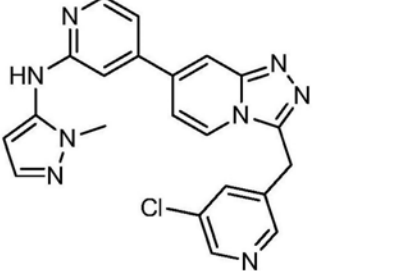
[0952]

238		4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(2.16分钟)
239		4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	414.2(2.04分钟)
240		4-(3-(3-氟-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	381.2(2.19分钟)
241		(<i>S</i>)-4-(3-(2-氟丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	367.2(2.16分钟)
242		3-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丁-2-醇	379.1(2.06分钟)
243		4-(3-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	418.1(2.05分钟)

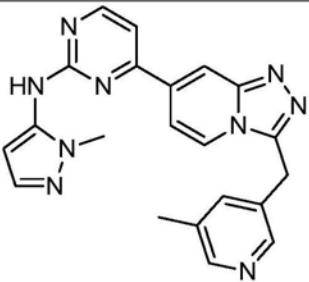
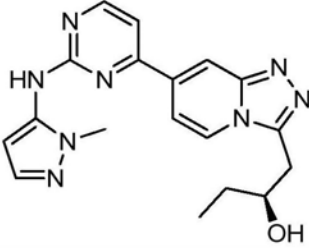
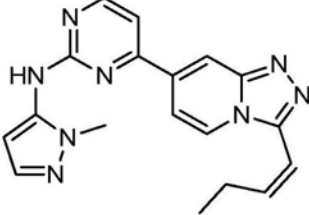
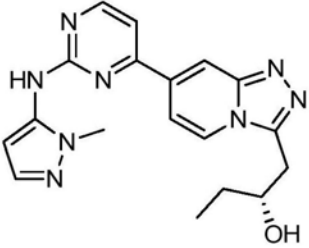
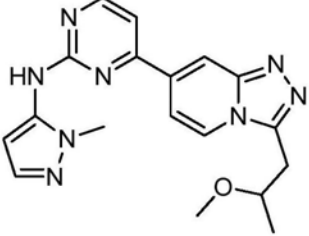
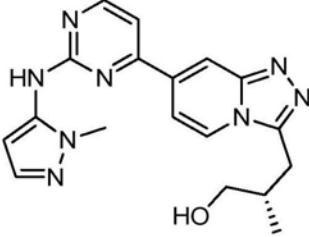
[0953]

244		4-(3-((5-氟吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	402.2(1.93分钟)
245		4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	414.2(2.07分钟)
246		4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	418.2(2.08分钟)
247		4-(3-((5-环丙基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	424.2(1.83分钟)
248		(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇	470.2(1.92分钟)
249		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(嘧啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	385.1(1.75分钟)

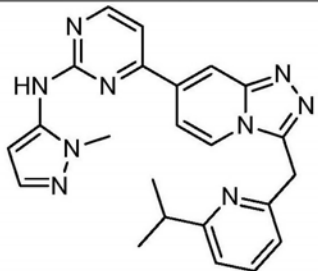
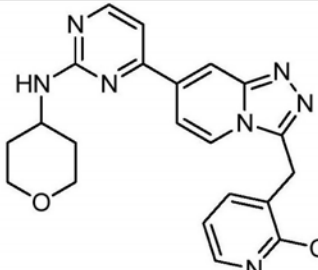
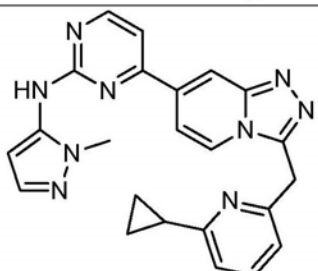
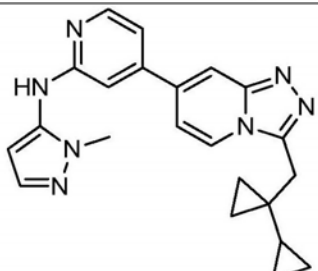
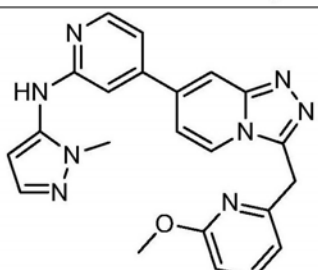
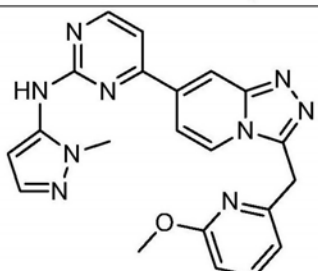
[0954]

250		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(嘧啶-5-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	385.1(1.69分钟)
251		3-((7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇	400.1(1.70分钟)
252		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	398.2(0.89分钟)
253		4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	413.2(1.91分钟)
254		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((2-甲基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	397.2(0.34分钟)
255		4-(3-((5-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	417.1(1.91分钟)

[0955]

256		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((5-甲基吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	398.2(1.63分钟)
257		(<i>S</i>)-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丁-2-醇	365.2(1.90分钟)
258		(<i>E</i>)-4-(3-(丁-1-烯-1-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	347.1(2.21分钟)
259		(<i>R</i>)-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丁-2-醇	365.1(1.90分钟)
260		4-(3-(2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	365.2(2.00分钟)
261		(<i>S</i>)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-1-醇	365.2(1.87分钟)

[0956]

262		4-(3-((6-异丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	426.2(2.06分钟)
263		4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	422.1(1.99分钟)
264		4-(3-((6-环丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	424.2(2.04分钟)
265		4-(3-([1,1'-双(环丙)]-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	386.2(2.25分钟)
266		4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	413.2(2.03分钟)
267		4-(3-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	414.1(2.15分钟)

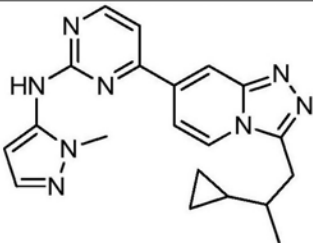
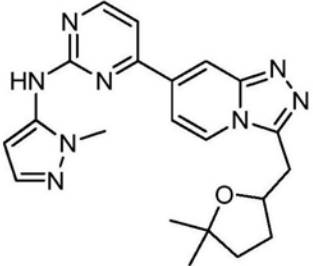
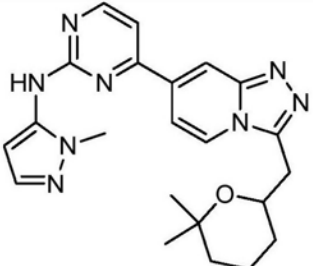
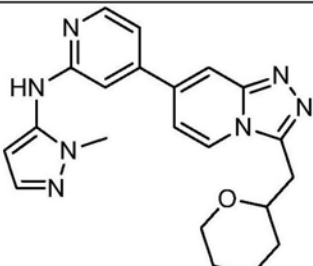
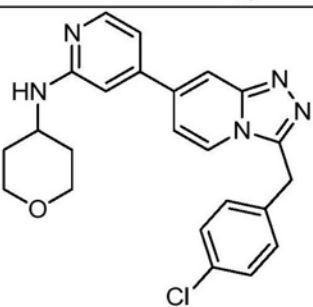
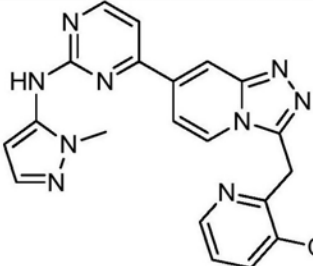
[0957]

268		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	398.2(1.66分钟)
269		4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	417.1(1.81分钟)
270		4-(3-((5-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	418.1(2.14分钟)
271		4-(3-(2-环丙基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	389.2(2.38分钟)
272		4-(3-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	418.1(2.01分钟)
273		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	451.1(2.16分钟)

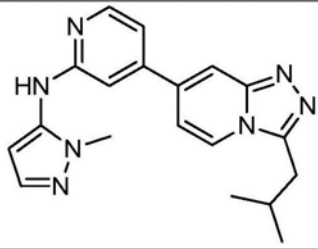
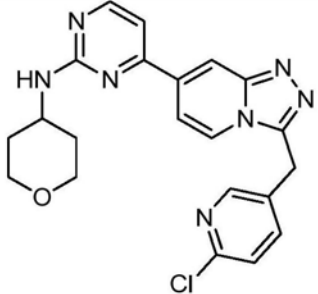
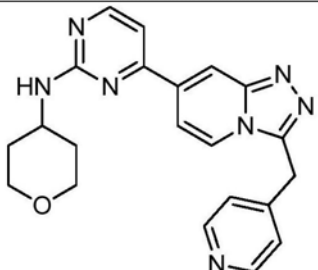
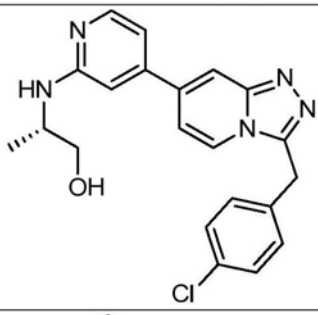
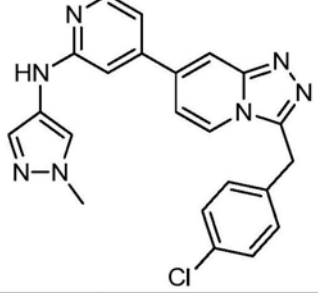
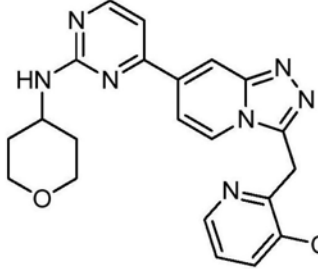
[0958]

274		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	452.1(2.27分钟)
275		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-苯基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	460.1(1.82分钟)
276		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((4-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	398.2(1.69分钟)
277		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	397.2(1.45分钟)
278		4-(3-(吡啶-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	388.3(1.72分钟)
279		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-新戊基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	362.2(2.07分钟)

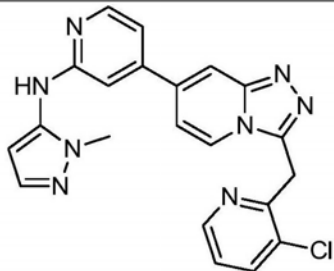
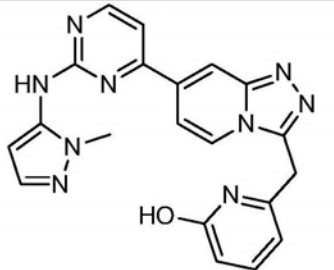
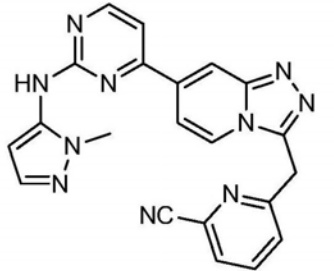
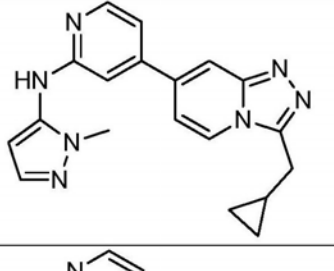
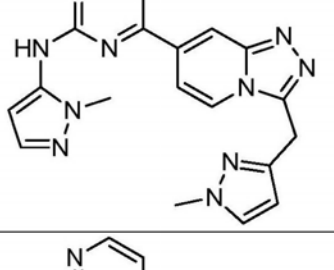
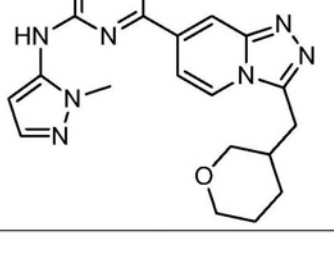
[0959]

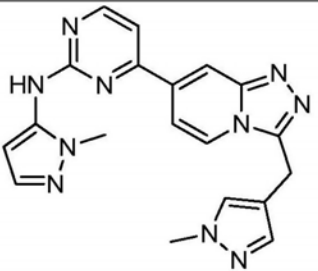
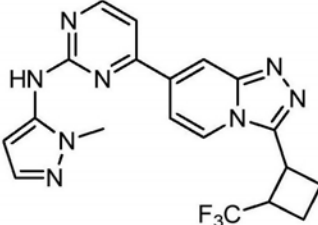
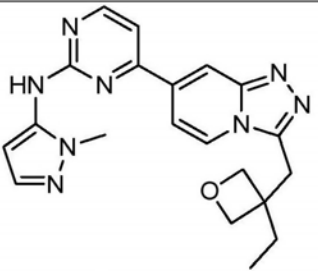
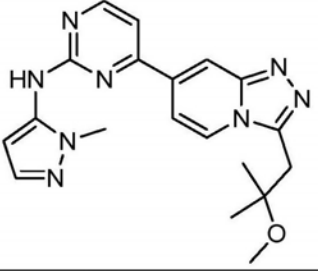
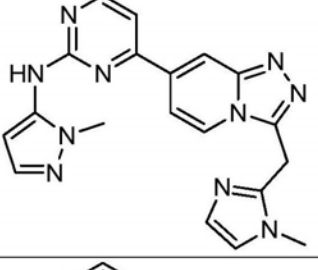
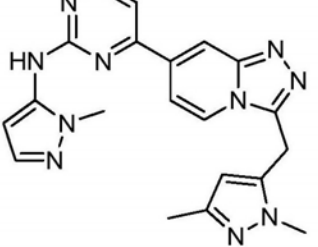
280		4-(3-(2-环丙基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	375.2(2.35分钟)
281		4-(3-((5,5-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	405.2(2.20分钟)
282		4-(3-((6,6-二甲基四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.2(2.42分钟)
283		N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	390.2(1.96分钟)
284		4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)吡啶-2-胺	420.1(1.95分钟)
285		4-(3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	418.1(2.06分钟)

[0960]

286		4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	348.2(1.94分钟)
287		4-(3-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	422.1(2.05分钟)
288		4-(3-(吡啶-4-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	388.2(0.59分钟)
289		(S)-2-((4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-基)氨基)丙-1-醇	394.1(1.90分钟)
290		4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-胺	416.1(2.00分钟)
291		4-(3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	422.1(1.42分钟)

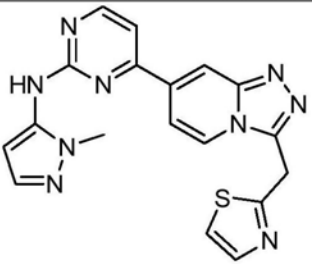
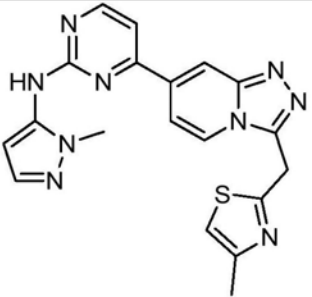
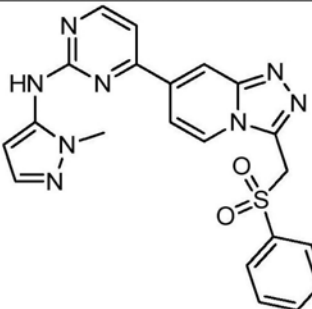
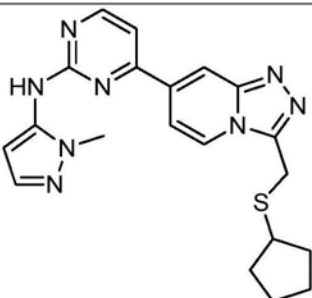
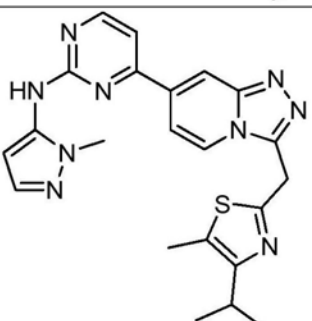
[0961]

292		4-((3-((3-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	417.1(1.92分钟)
293		6-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇	400.2(1.71分钟)
294		6-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶甲腈	409.2(1.99分钟)
295		4-(3-(环丙基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	346.2(1.83分钟)
296		4-(3-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	387.2(1.89分钟)
297		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	391.2(1.99分钟)

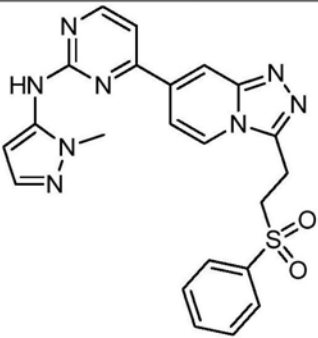
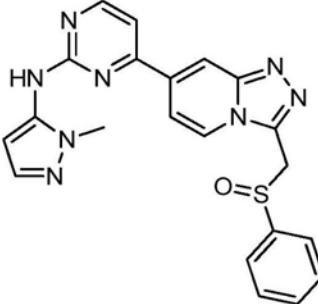
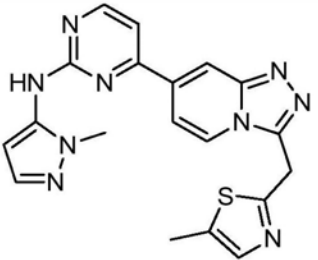
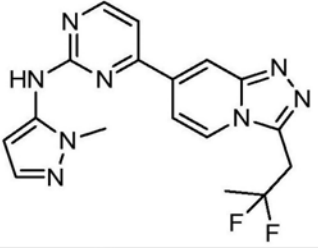
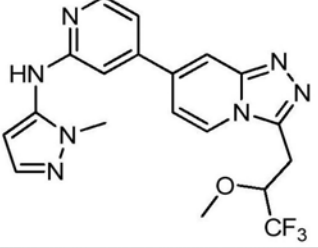
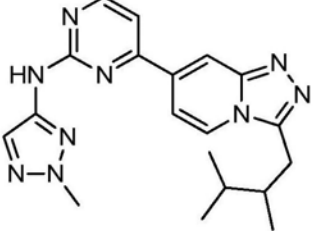
298		4-(3-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	387.2(1.84分钟)
299		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-(三氟甲基)环丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	415.2(2.37分钟)
300		4-(3-((3-乙基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	391.1(2.06分钟)
301		4-(3-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2(1.14分钟)
302		4-(3-((1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	387.1(0.52分钟)
303		4-(3-((1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	401.2(1.04分钟)

[0962]

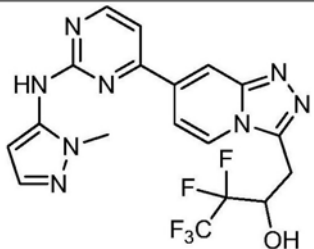
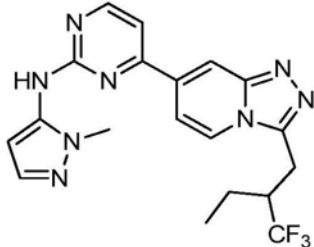
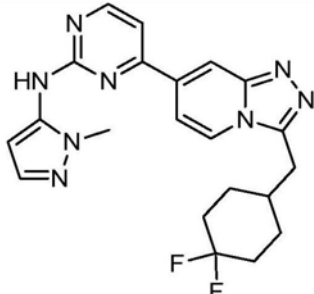
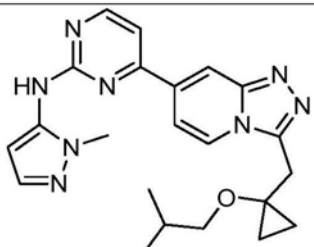
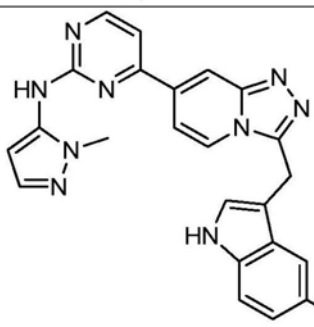
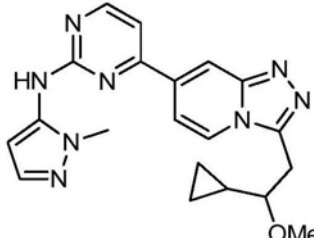
[0963]

304		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(噻唑-2-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	390.1
305		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	404.1
306		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((苯基磺酰基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	447.1
307		4-(3-((环戊基硫基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	407.2
308		4-(3-((4-异丙基-5-甲基噻唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	446.2

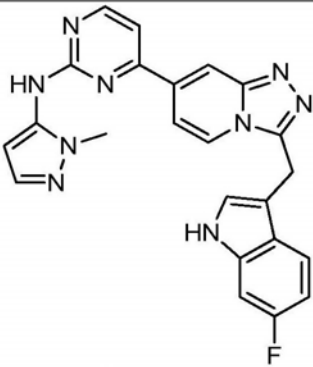
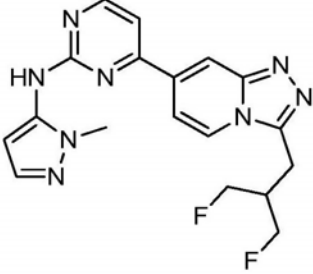
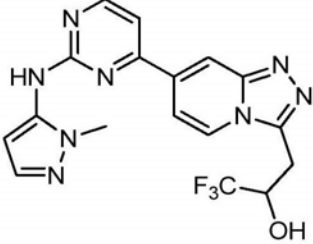
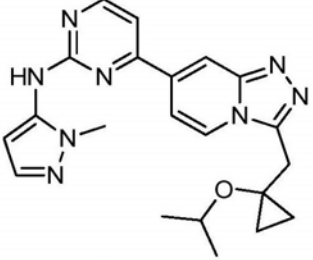
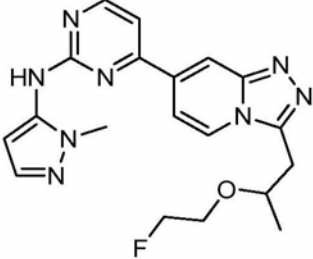
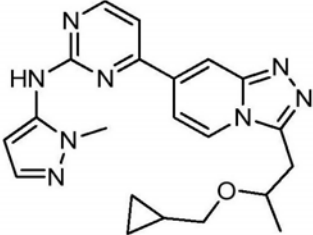
[0964]

309		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-(苯基磺酰基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	461.1
310		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((苯基亚磺酰基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	431.1
311		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((5-甲基噻唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	404.1
312		4-(3-(2,2-二氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	371.1(1.149分钟)
313		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	418.1(1.156分钟)
314		4-(3-(2,3-二甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺	378.2(1.491分钟)

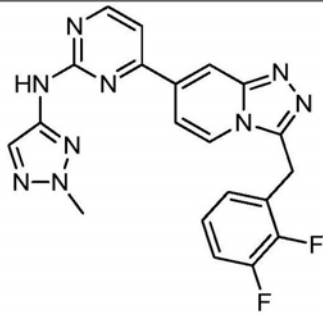
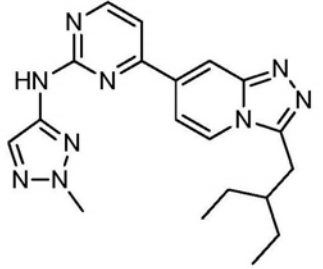
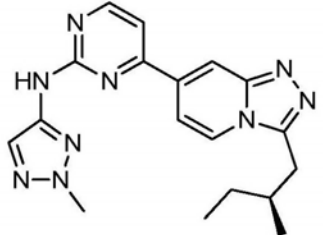
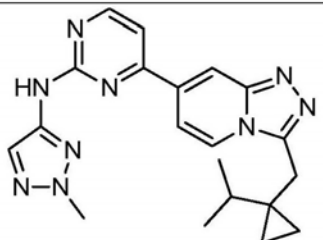
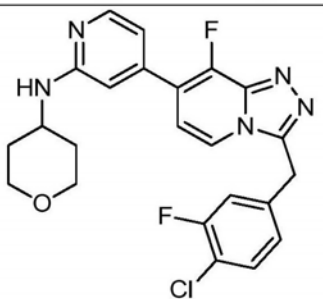
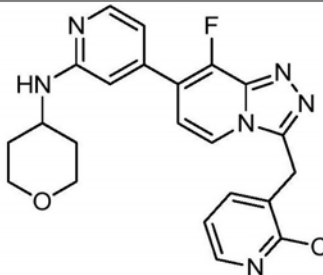
[0965]

315		3,3,4,4,4- 五 氟 -1-(7-(2-((1-甲基-1H- 吡唑-5-基)氨基)嘧啶 -4-基)-[1,2,4]三唑并 [4,3-a]吡啶-3-基)丁 -2-醇	455.1(1.238 分钟)
316		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -5-基)-4-(3-(2-(三氟 甲基)丁基)-[1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7- 基)嘧啶-2-胺	417.2(1.368 分钟)
317		4-(3-((4,4-二氟环己 基)甲基)-[1,2,4]三唑 并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑 -5-基)嘧啶-2-胺	425.2(1.322 分钟)
318		4-(3-((1-异丁氧基环 丙基)甲基)-[1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7- 基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡 唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.2(1.412 分钟)
319		4-(3-((5-氟-1 <i>H</i> -吲哚 -3-基)甲基)-[1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7- 基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡 唑-5-基)嘧啶-2-胺	440.1(1.269 分钟)
320		4-(3-(2-环丙基-2-甲 氧基乙基)-[1,2,4]三 唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7- 基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡 唑-5-基)嘧啶-2-胺	391.1(1.184 分钟)

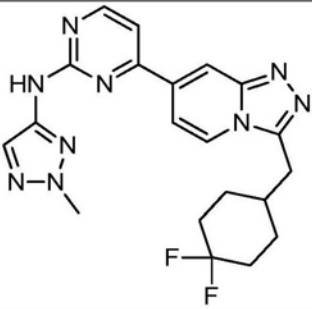
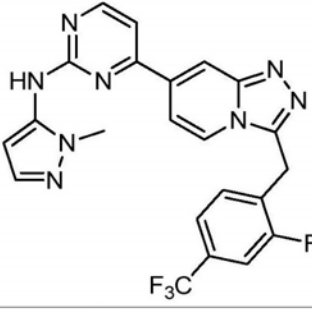
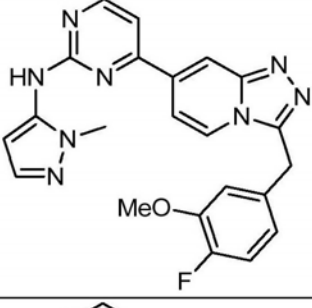
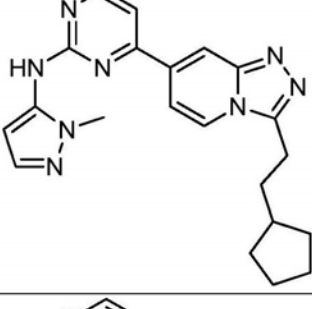
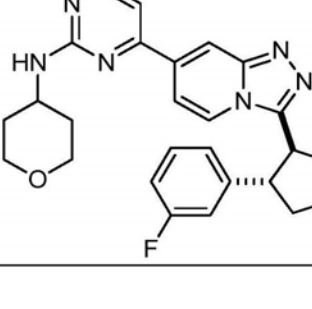
[0966]

321		4-(3-((6-氟-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	440.1(1.274分钟)
322		4-(3-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	385.1(1.127分钟)
323		1,1,1-三氟-3-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-2-醇	405.1(1.085分钟)
324		4-(3-((1-异丙氧基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	405.2(1.246分钟)
325		4-(3-(2-(2-氟乙氧基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	397.2(1.117分钟)
326		4-(3-(2-(环丙基甲氧基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	405.1(1.255分钟)

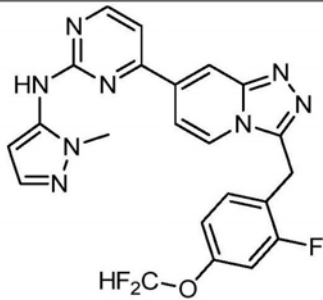
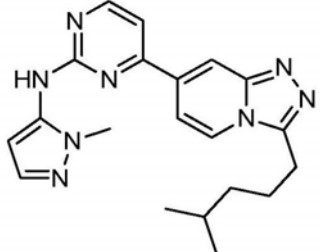
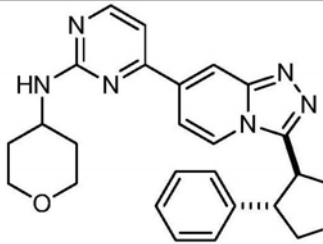
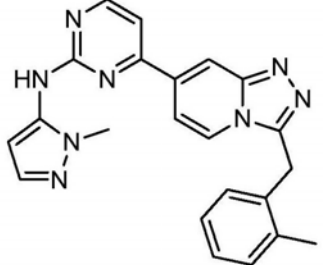
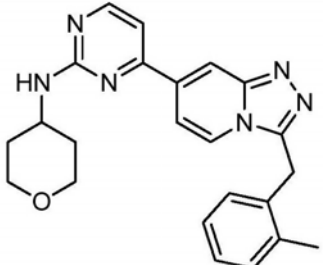
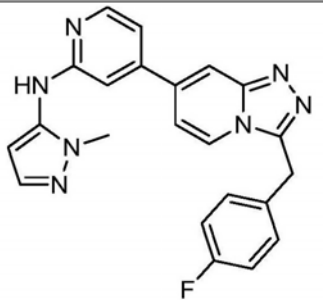
[0967]

327		4-(3-(2,3-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺	420.1(1.358分钟)
328		4-(3-(2-乙基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺	378.2(1.496分钟)
329		(S)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	364.2(1.402分钟)
330		4-(3-((1-异丙基环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺	390.2(1.520分钟)
331		4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺	456.1(1.116分钟)
332		4-(3-((2-氯吡啶-3-基)甲基)-8-氟-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺	439.1(0.818分钟)

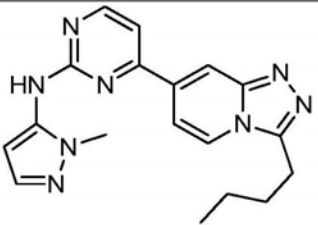
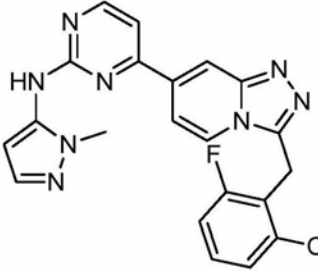
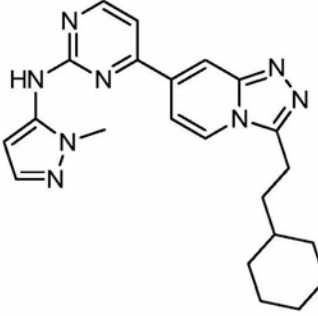
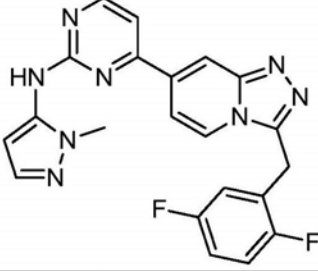
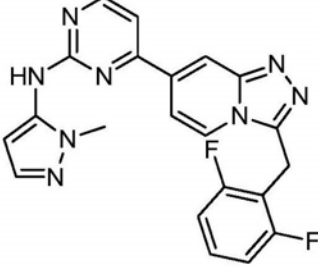
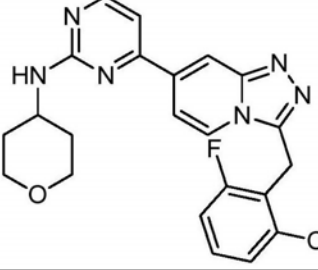
[0968]

333		4-(3-((4,4-二氟环己基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-2-胺	426.2(1.434分钟)
334		4-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	469.1(2.52分钟)
335		4-(3-(4-氟-3-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	431.2(2.31分钟)
336		4-(3-(2-环戊基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	389.2(2.48分钟)
337		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	460.2(1.84分钟)

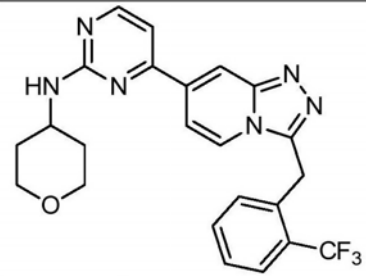
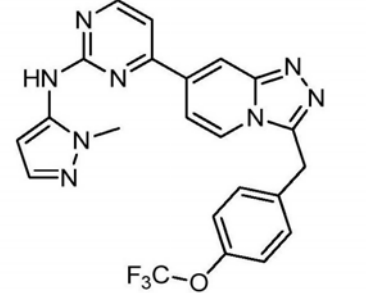
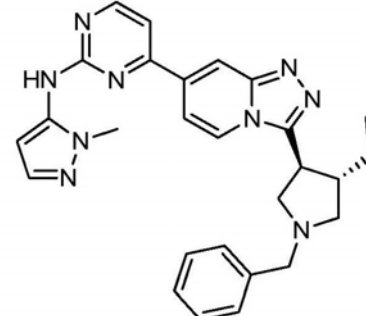
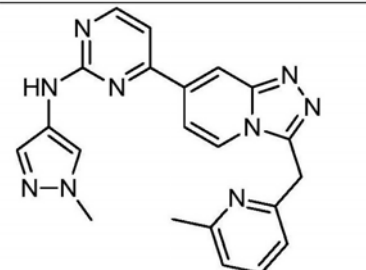
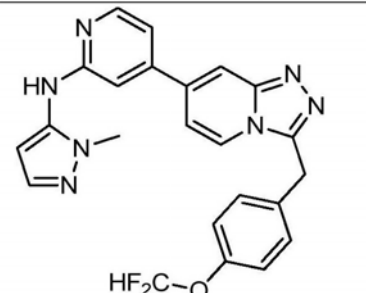
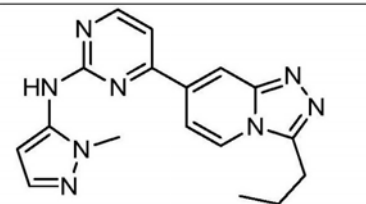
[0969]

338		4-(3-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.2(2.43分钟)
339		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(4-甲基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	377.2(1.77分钟)
340		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-苯基吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	442.2(1.82分钟)
341		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	397.2(2.29分钟)
342		4-(3-(2-甲基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	401.2(2.32分钟)
343		4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	400.1(2.17分钟)

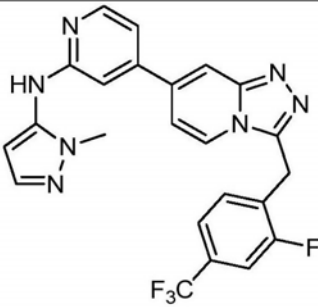
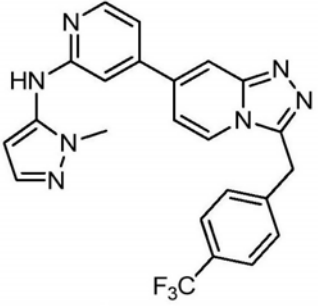
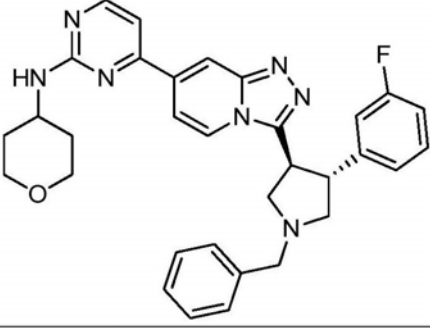
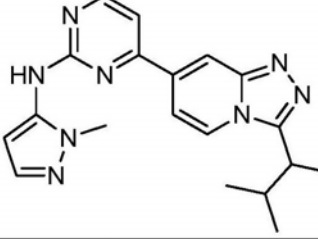
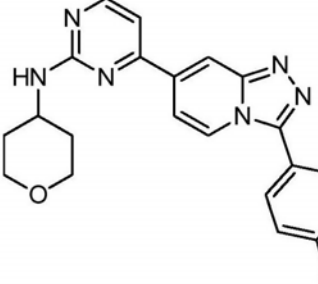
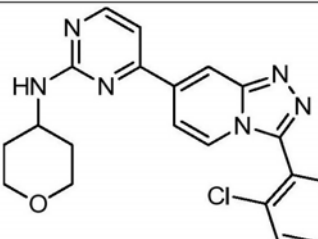
[0970]

344		4-(3-丁基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	349.2(2.19分钟)
345		4-(3-(2-氯-6-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	435.1(2.28分钟)
346		4-(3-(2-环己基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	403.2(2.62分钟)
347		4-(3-(2,5-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.1(2.23分钟)
348		4-(3-(2,6-二氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.1(2.21分钟)
349		4-(3-(2-氯-6-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	439.1(2.31分钟)

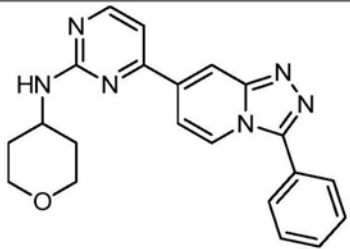
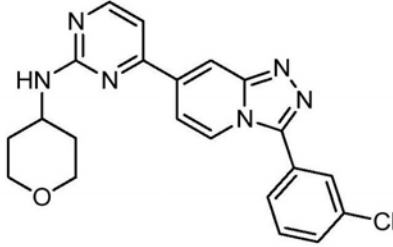
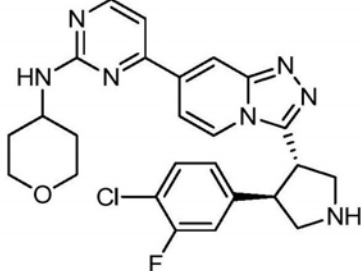
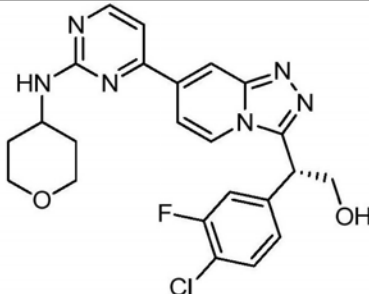
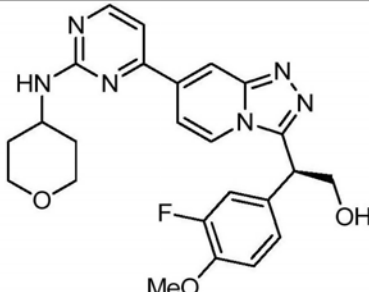
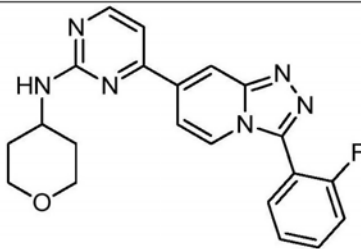
[0971]

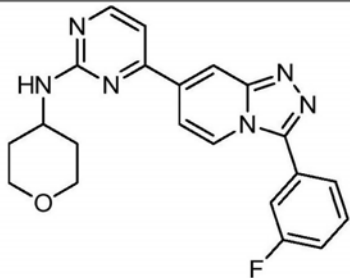
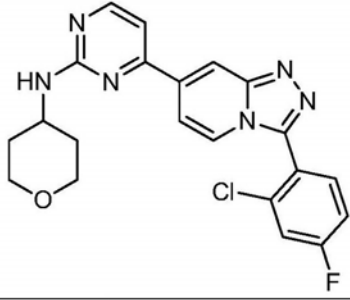
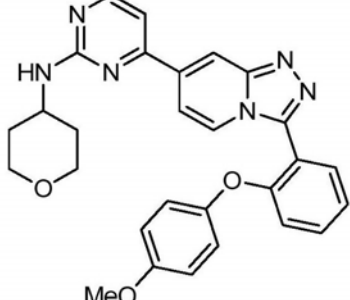
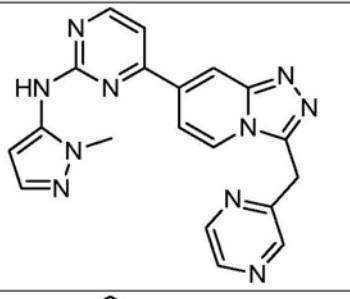
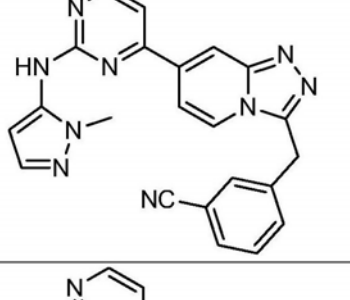
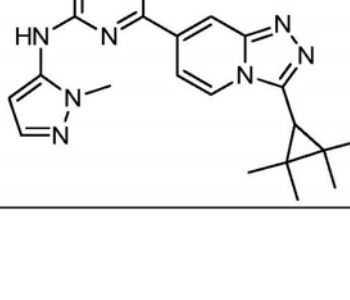
350		<i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(3-(2-(三氟甲基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	455.2(2.45分钟)
351		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	467.1(2.57分钟)
352		4-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-1-苯甲基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	546.2(2.11分钟)
353		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(3-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	398.2(1.72分钟)
354		4-(3-(4-(二氟甲氧基)苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	448.2(2.28分钟)
355		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-丙基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	335.2(2.03分钟)

[0972]

356		4-(3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	468.1(2.43分钟)
357		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	450.1(2.41分钟)
358		4-(3-((3S,4R)-1-苯基-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	550.2(2.15分钟)
359		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3-甲基丁-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	363.2(2.31分钟)
360		4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	407.1(2.56分钟)
361		4-(3-(2-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	407.1(2.43分钟)

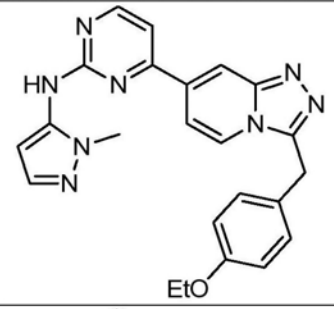
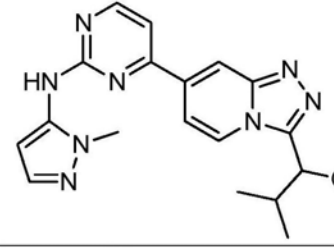
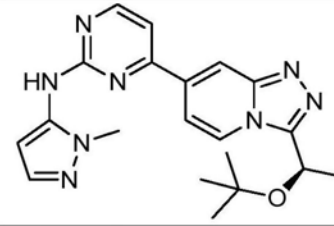
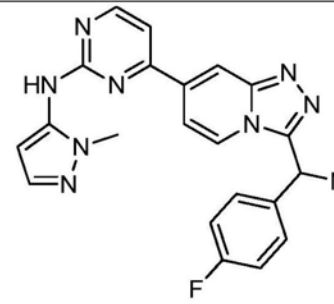
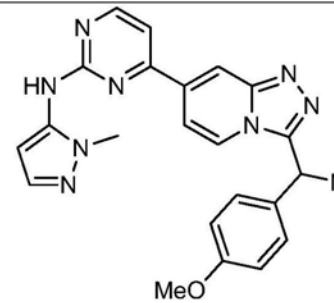
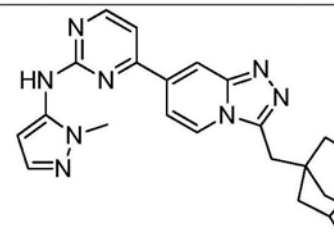
[0973]

362		4-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	373.2(2.19分钟)
363		4-(3-(3-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	407.1(2.40分钟)
364		4-(3-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-氯-3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	494.1(2.00分钟)
365		(<i>R</i>)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-(7-(2-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	469.1(2.32分钟)
366		(<i>S</i>)-2-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	465.2(2.11分钟)
367		4-(3-(2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	391.2(2.21分钟)

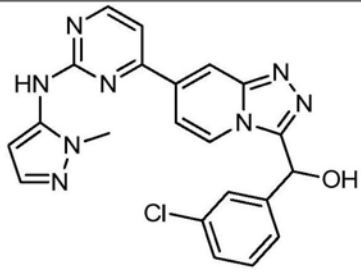
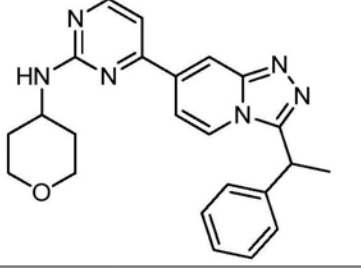
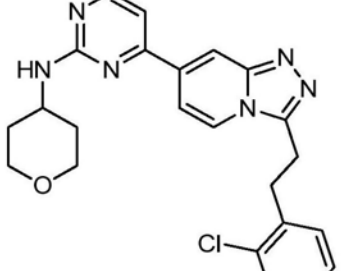
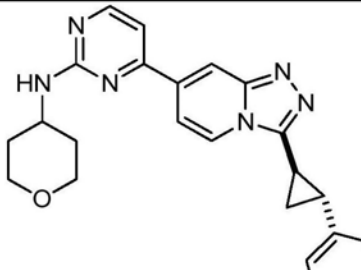
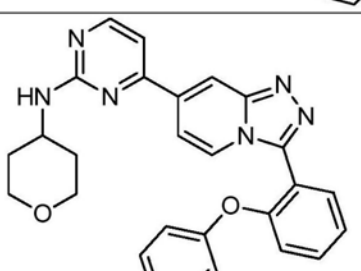
368		4-(3-(3- 氟 苯 基)-[1,2,4] 三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -7- 基)- <i>N</i> -(四 氢 -2 <i>H</i> -吡 喃 -4-基)嘧啶-2-胺	391.1(2.25 分钟)
369		4-(3-(2-氯-4- 氟 苯 基)-[1,2,4] 三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -7- 基)- <i>N</i> -(四 氢 -2 <i>H</i> -吡 喃 -4-基)嘧啶-2-胺	425.1(2.35 分钟)
370		4-(3-(2-(4- 甲 氧 基 苯 氧 基) 苯 基)-[1,2,4]三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -7- 基)- <i>N</i> -(四 氢 -2 <i>H</i> -吡 喃 -4-基)嘧啶-2-胺	495.2(2.56 分钟)
371		<i>N</i> -(1- 甲 基 -1 <i>H</i> -吡 唑 -5-基)-4-(3-(吡 嗪 -2-基 甲 基)-[1,2,4]三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -7-基)嘧啶-2-胺	385.1(1.76 分钟)
372		3-((7-(2-((1-甲 基 -1 <i>H</i> -吡 唑 -5-基)氨基)嘧 啶 -4-基)-[1,2,4]三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -3-基) 甲 基)苯 甲 腈	408.2(2.14 分钟)
373		<i>N</i> -(1- 甲 基 -1 <i>H</i> -吡 唑 -5-基)-4-(3-(2,2,3,3-四 甲 基 环 丙 基)-[1,2,4] 三 唑 并 [4,3- <i>a</i>] 吡 啶 -7-基)嘧 啶-2-胺	389.2(2.43 分钟)

[0974]

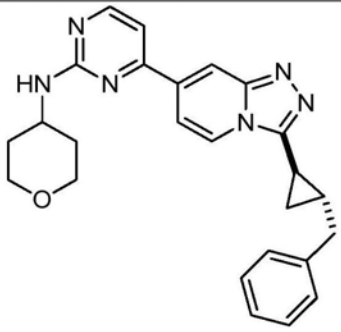
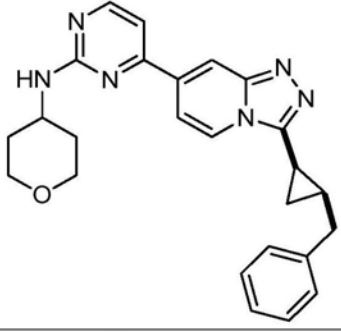
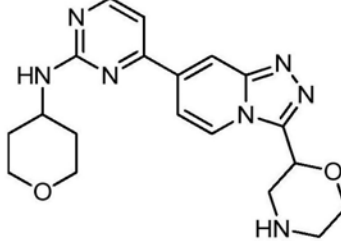
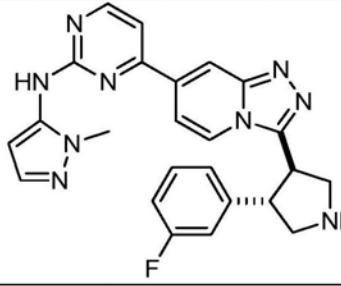
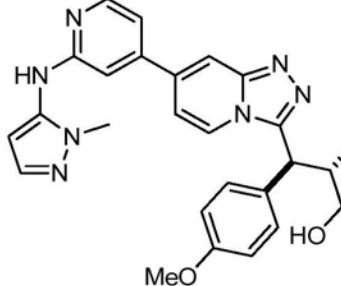
[0975]

374		4-(3-(4-乙氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	427.2(2.37分钟)
375		2-甲基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-1-醇	365.1(0.87分钟)
376		(R)-4-(3-(1-(叔丁氧基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	393.2(1.07分钟)
377		4-(3-((二甲基氨基)(4-氟苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	444.2(1.12分钟)
378		4-(3-((4-甲氧基苯基)(吗啉代)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	496.2(M-H)(1.05分钟)
379		4-(3-((1s,3s)-金刚烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	441.2(1.32分钟)

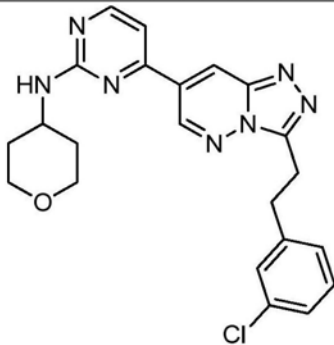
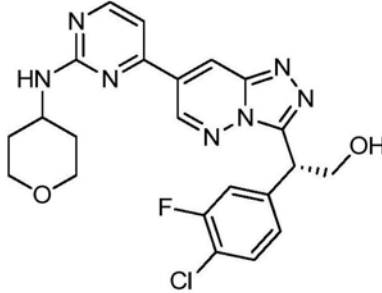
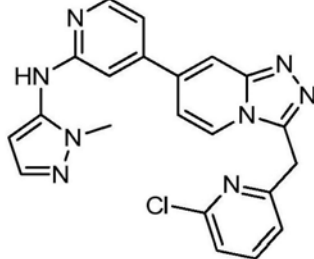
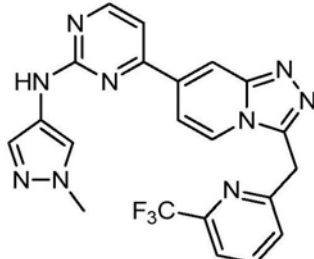
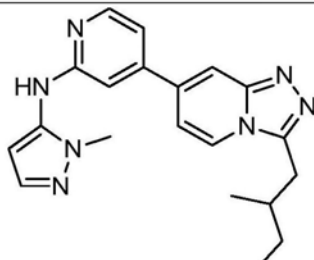
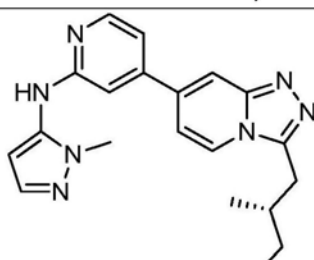
[0976]

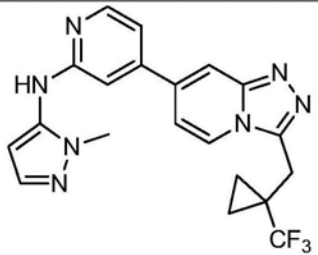
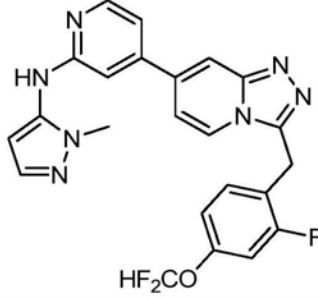
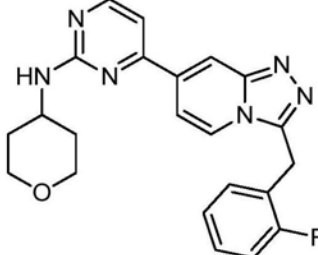
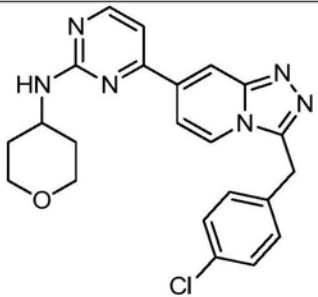
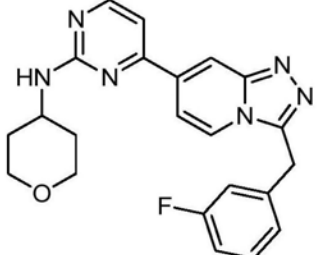
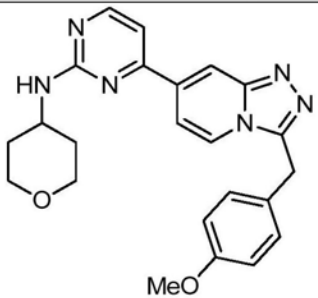
380		(3-氯苯基)(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲醇	431.1(M-H)(1.06分钟)
381		4-(3-(1-苯基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	401.2
382		4-(3-(2-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	435.1
383		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-苯基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	413.2
384		4-(3-(2-(4-氟苯氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	483.1

[0977]

385		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *)-2-苯甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	427.2
386		4-(3-((1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-苯甲基环丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	427.2
387		4-(3-(吗啉-2-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	382.2
388		4-(3-((3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-4-(3-氟苯基)吡咯烷-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	456.2
389		(2 <i>S</i> *,3 <i>S</i> *)-3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-1-醇	470.2

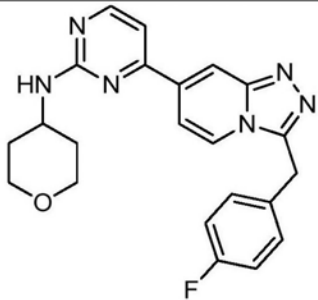
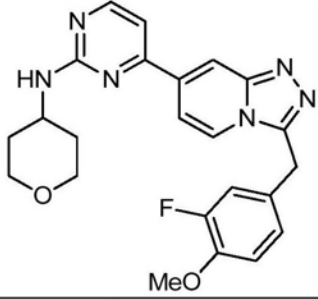
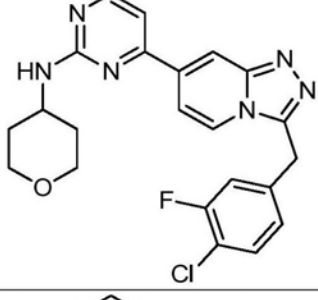
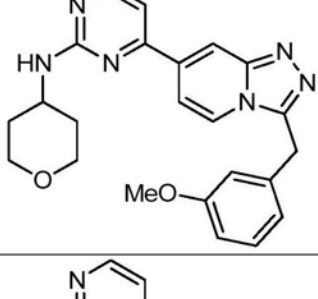
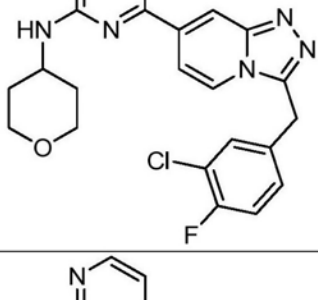
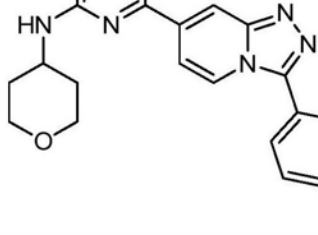
[0978]

390		4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	436.1
391		(<i>R</i>)-2-(4-氯-3-氟苯基)-2-(7-(2-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]吡嗪-3-基)乙醇	470.1
392		4-(3-((6-氯吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	417.1
393		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(3-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	452.1
394		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	362.2
395		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	362.2

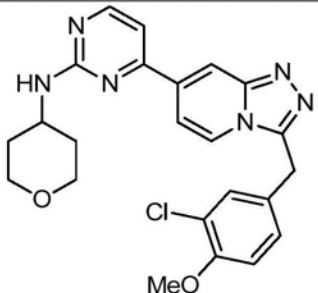
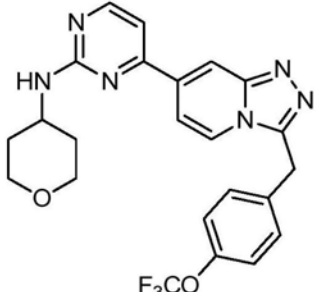
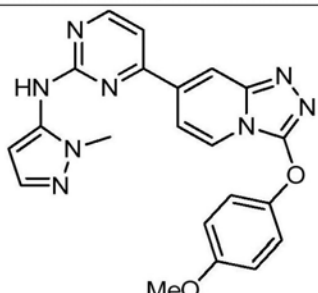
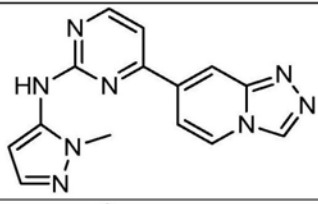
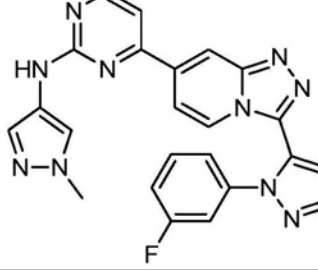
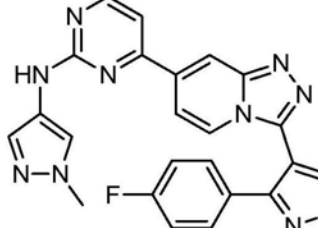
396		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((1-(三氟甲基)环丙基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	414.2
397		4-(3-(4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	466.2
398		4-(3-(2-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	405.2
399		4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	421.1
400		4-(3-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	405.2
401		4-(3-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	417.2

[0979]

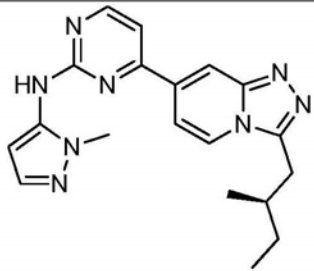
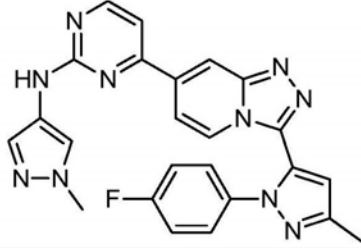
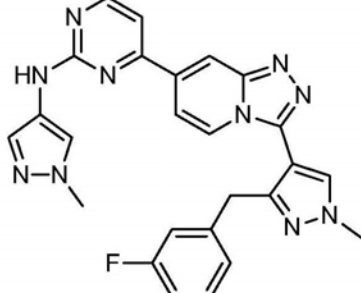
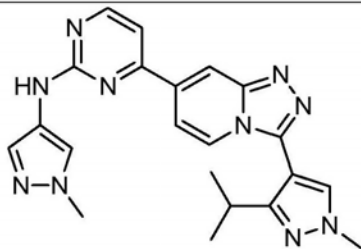
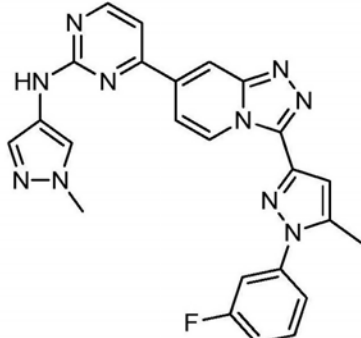
[0980]

402		4-(3-(4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	405.2
403		4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	435.2
404		4-(3-(4-氯-3-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	439.2
405		4-(3-(3-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	417.2
406		4-(3-(3-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	439.2
407		4-(3-(4-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	391.2

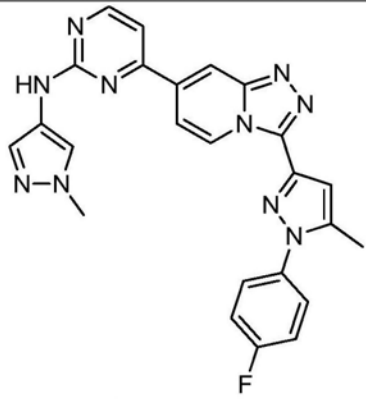
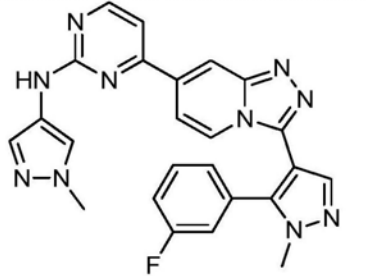
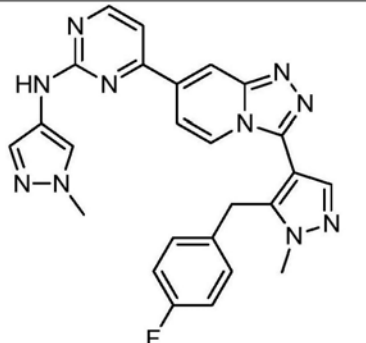
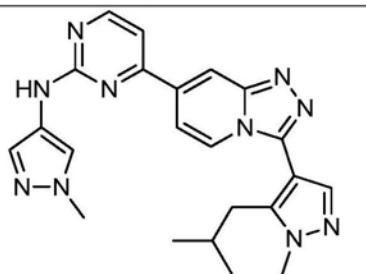
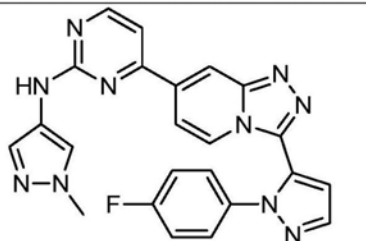
[0981]

408		4-(3-(3-氯-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)嘧啶-2-胺	451.2
409		<i>N</i> -(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	477.2
410		4-(3-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	415.2
411		4-([1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	293.1
412		4-(3-(1-(3-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	452.9
413		4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0

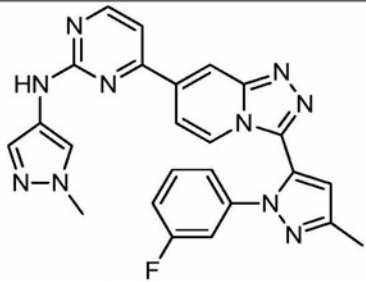
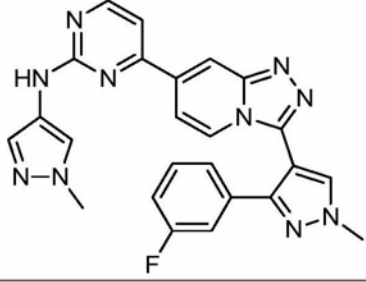
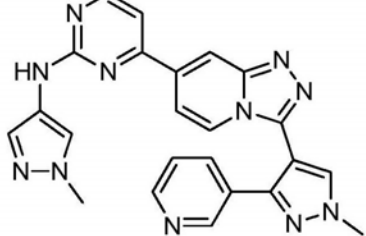
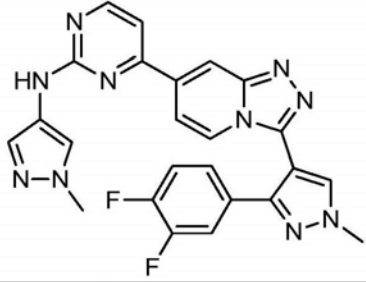
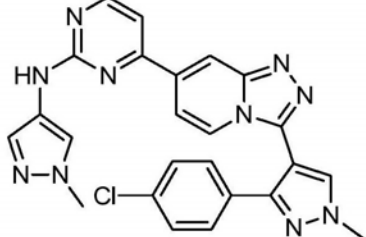
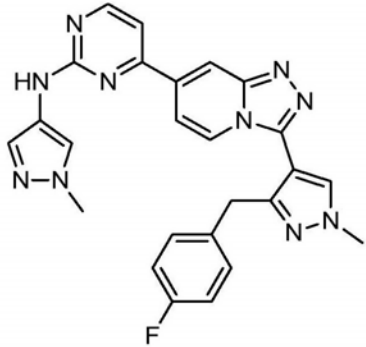
[0982]

414		(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	363.2
415		4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.2
416		4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	481.1
417		4-(3-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	415.0
418		4-(3-(1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0

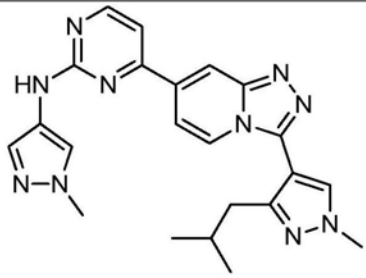
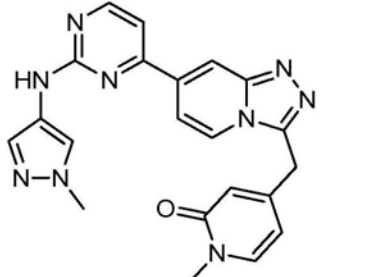
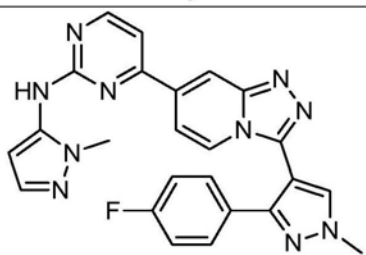
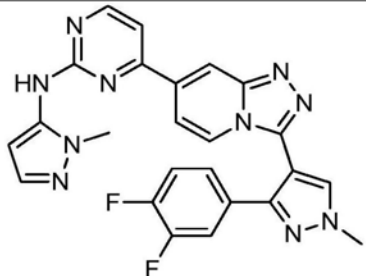
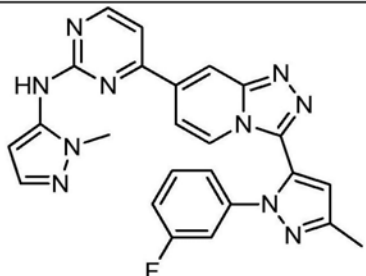
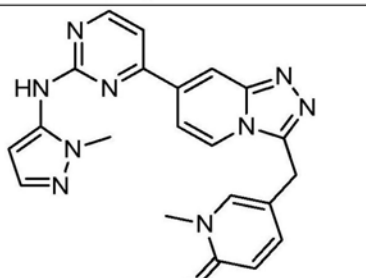
[0983]

419		4-(3-(1-(4-氟苯基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0
420		4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0
421		4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	481.0
422		4-(3-(5-异丁基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	429.0
423		4-(3-(1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	452.9

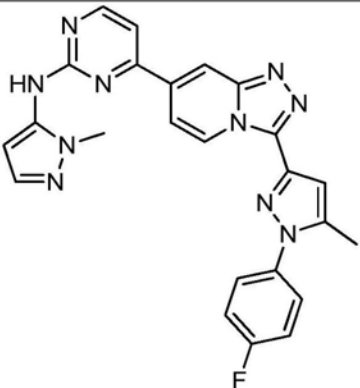
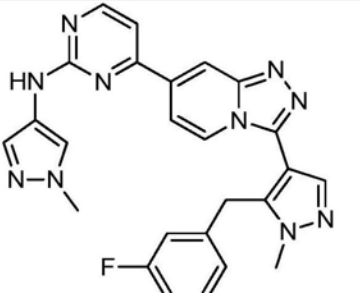
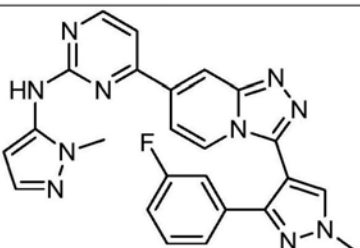
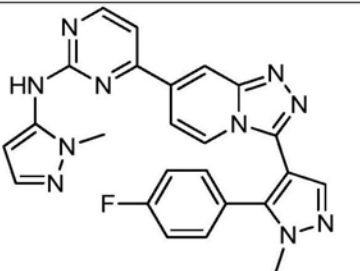
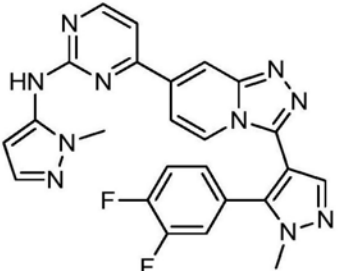
[0984]

424		4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0
425		4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	467.0
426		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-4-(3-(1-甲基-3-(吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	450.0
427		4-(3-(3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	485.1
428		4-(3-(3-(4-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	482.9
429		4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	481.0

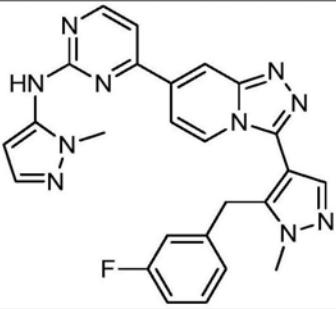
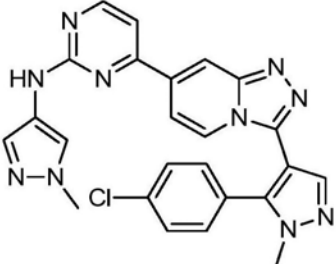
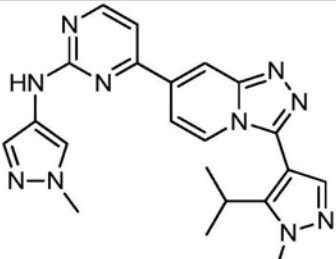
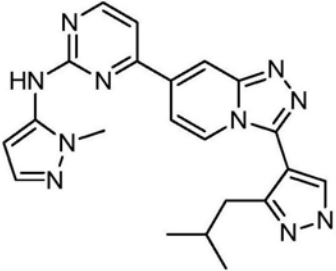
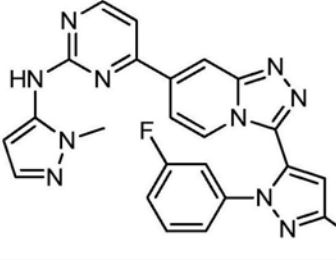
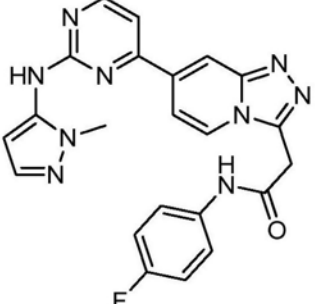
[0985]

430		4-(3-(3-异丁基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	429.0
431		1-甲基-4-((7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮	413.9
432		4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0
433		4-(3-(3-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	485.0
434		4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0
435		1-甲基-5-((7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮	413.9

[0986]

436		4-(3-(1-(4-氟苯基)-5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	437.0
437		4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	481.2
438		4-(3-(3-(3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	466.9
439		4-(3-(5-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0
440		4-(3-(5-(3,4-二氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4] 三唑并[4,3- <i>a</i>] 吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	484.9

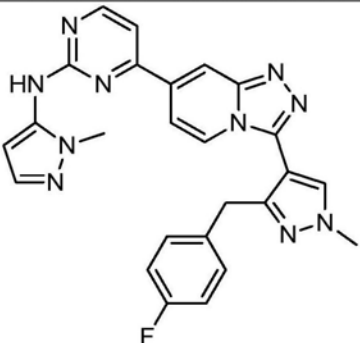
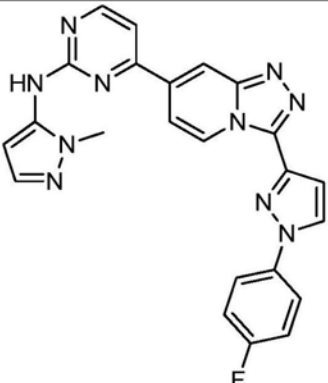
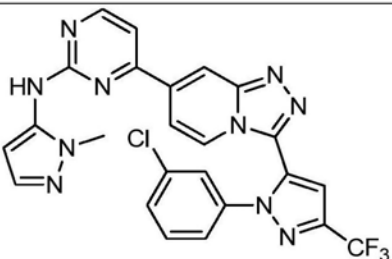
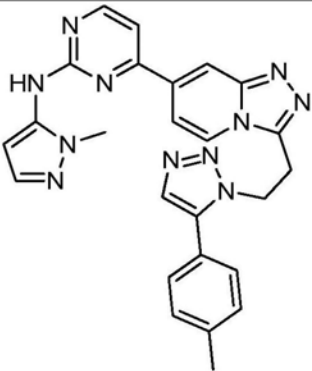
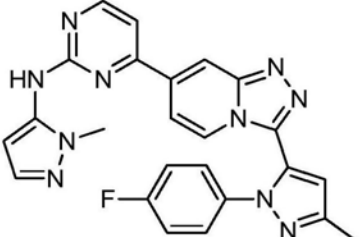
[0987]

441		4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	480.9
442		4-(3-(5-(4-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	483.0
443		4-(3-(5-异丙基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)嘧啶-2-胺	415.0
444		4-(3-(5-异丁基-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	429.0
445		4-(3-(1-(3-氟苯基)-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	521.2
446		<i>N</i> -(4-氟苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙酰胺	443.9

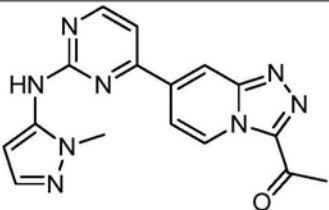
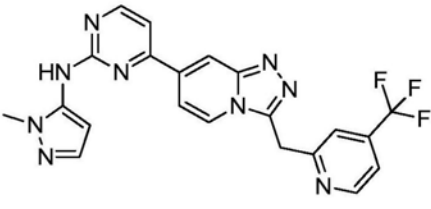
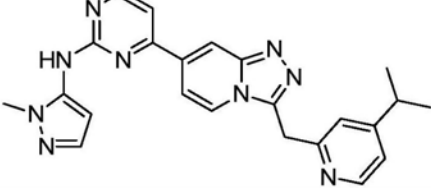
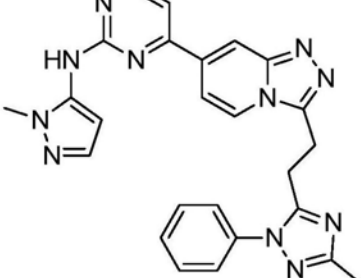
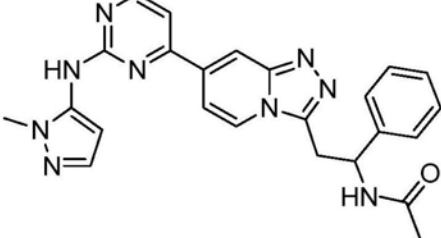
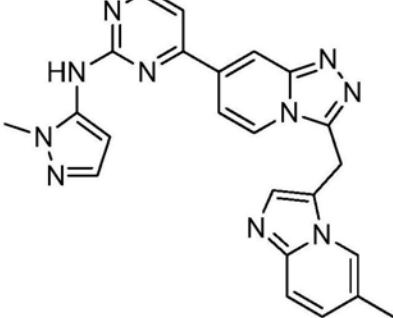
[0988]

447		4-(3-(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	443.0
448		4-(3-(5-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0
449		4-(3-(5-异丁基-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.9
450		4-(3-(1-(3-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0
451		4-(3-(2-(4-甲氧基苯基)-2-甲基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	455.0
452		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(2-(4-(对甲苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	478.0

[0989]

453		4-(3-(3-(4-氟苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	481.0
454		4-(3-(1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	453.1
455		4-(3-(1-(3-氯苯基)-3-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	536.9
456		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-(5-(对甲苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	478.0
457		4-(3-(1-(4-氟苯基)-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	467.0

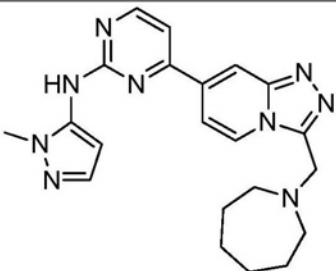
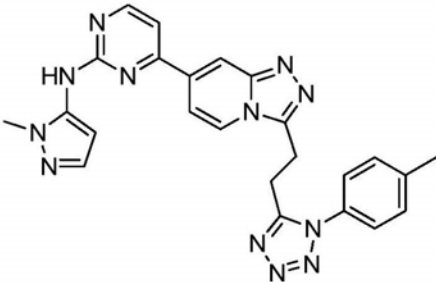
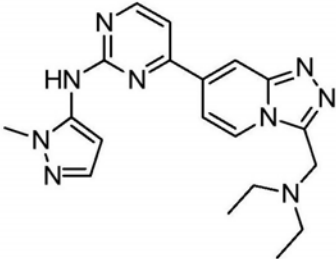
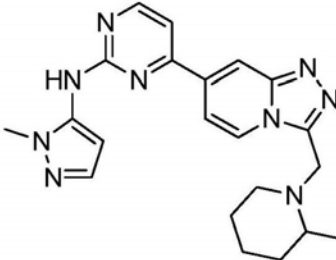
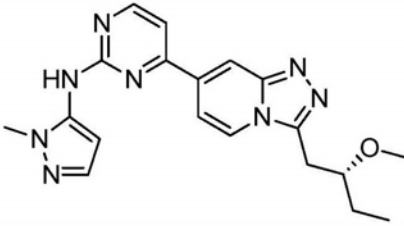
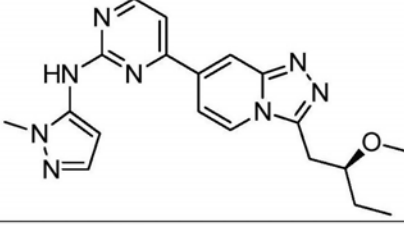
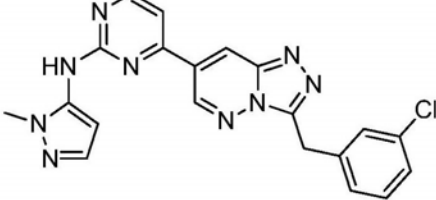
[0990]

458		1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙酮	334.9
459		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	451.9
460		4-(3-((4-异丙基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	426.0
461		4-(3-(2-(3-甲基-1-苯基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	478.0
462		<i>N</i> -(2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)-1-苯基乙基)乙酰胺	454.0
463		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((6-甲基咪唑并[1,2- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	437.0

[0991]

464		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	376.0
465		1-甲基-5-((7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2(1 <i>H</i>)-酮	413.9
466		4-(3-(1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	452.9
467		<i>N</i> -(1-(3-氯-4-氟苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙基)乙酰胺	506.0
468		4-(3-异丁基-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]哒嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	349.9
469		4-(3-((1-(2-氟-4-甲基苯基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-5-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	482.0

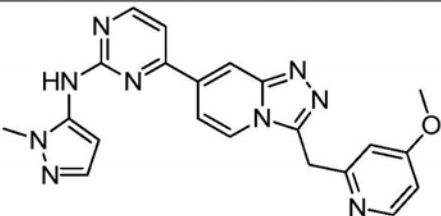
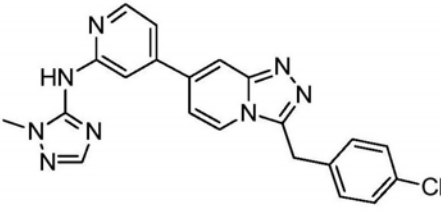
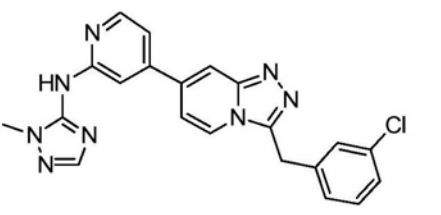
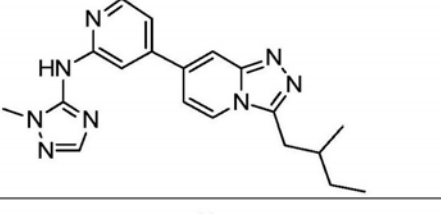
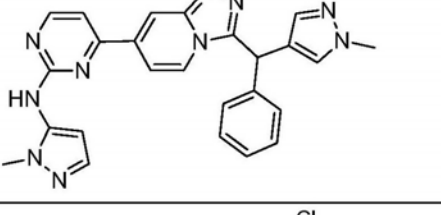
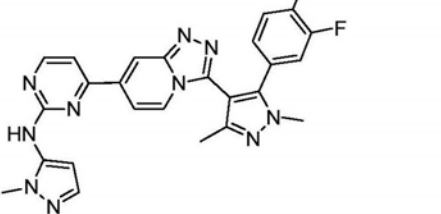
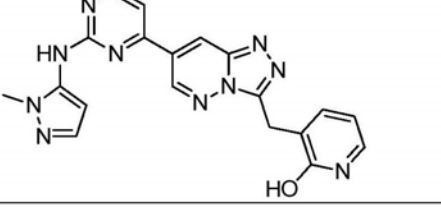
[0992]

470		4-(3-(氮杂环庚烷-1-基甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	403.9
471		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-(1-(对甲苯基)-1 <i>H</i> -四唑-5-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	479.0
472		4-(3-((二乙基氨基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	377.9
473		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((2-甲基哌啶-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	404.0
474		(<i>R</i>)-4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2
475		(<i>S</i>)-4-(3-(2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.2
476		4-(3-(3-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]哒嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	418.1

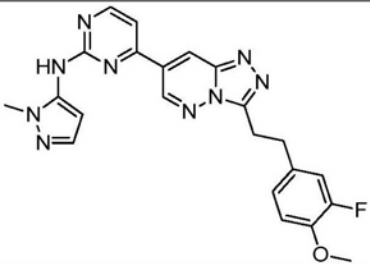
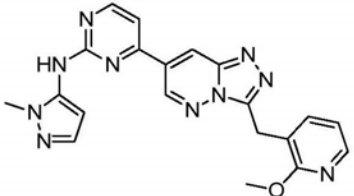
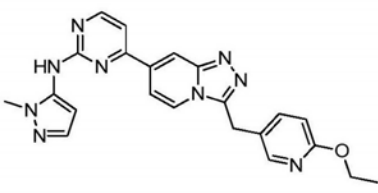
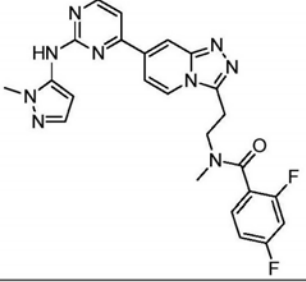
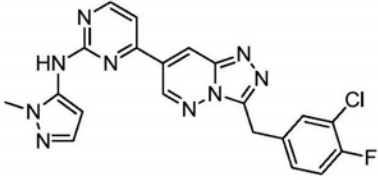
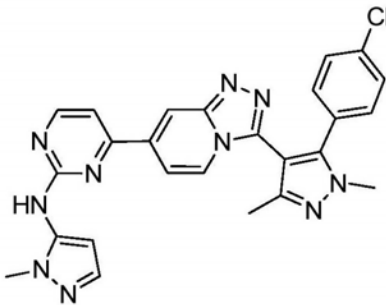
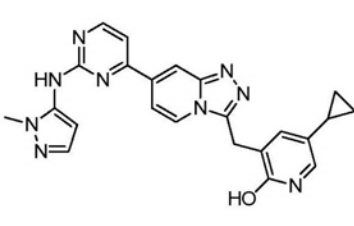
[0993]

477		4-(3-(4-氯苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]哒嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	417.8
478		4-(3-(3-氯苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]哒嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	431.9
479		4-(3-((4-环丙基-6-甲基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	437.9
480		4-(3-((4-环丙基-3-氟吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	441.9
481		4-(3-((4-溴吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	462.1
482		4-(3-(5-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	497.0
483		4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]哒嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	431.9

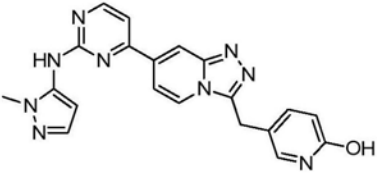
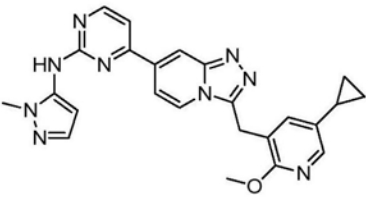
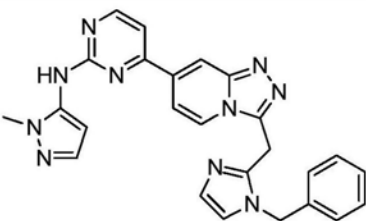
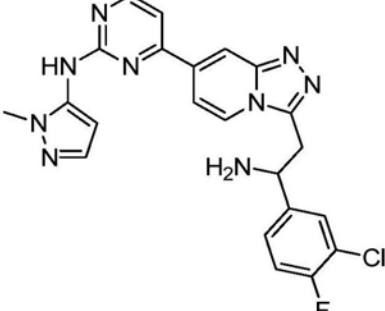
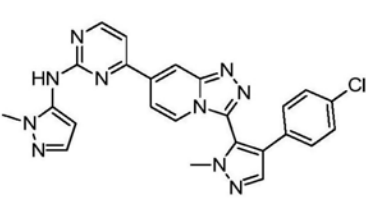
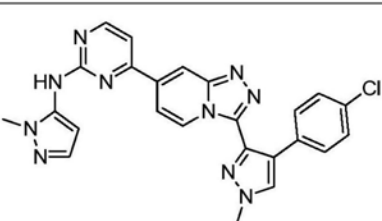
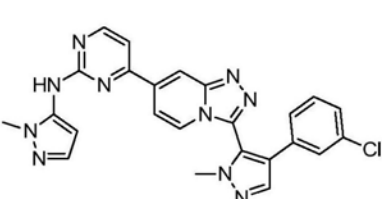
[0994]

484		4-(3-((4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	413.9
485		4-(3-(4-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-2-胺	417.2
486		4-(3-(3-氯苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)吡啶-2-胺	417.2
487		N-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-4-(3-(2-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)吡啶-2-胺	363.2
488		4-(3-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)(苯基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	463.1
489		4-(3-(5-(4-氯-3-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	514.9
490		3-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-3-基)甲基)吡啶-2-醇	400.9

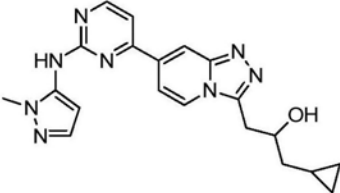
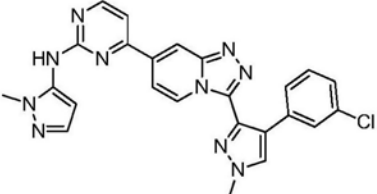
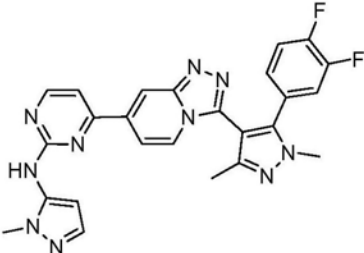
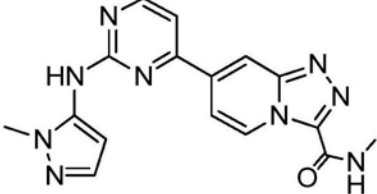
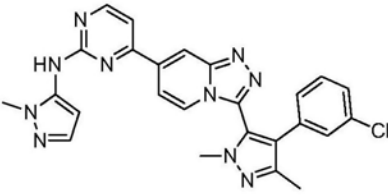
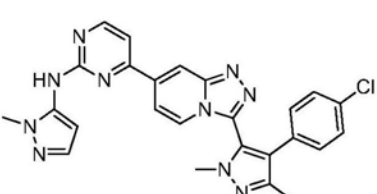
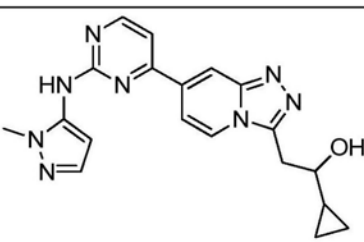
[0995]

491		4-(3-(3-氟-4-甲氧基苯乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	446.0
492		4-(3-((2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	414.9
493		4-(3-((6-乙氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	427.9
494		2,4-二氟- <i>N</i> -甲基- <i>N</i> -(2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙基)苯甲酰胺	490.0
495		4-(3-(3-氯-4-氟苯甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>b</i>]吡嗪-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	435.9
496		4-(3-(5-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	496.9
497		5-环丙基-3-((7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇	439.9

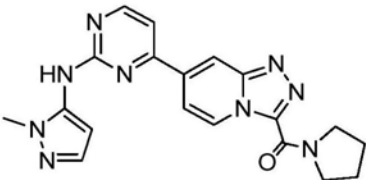
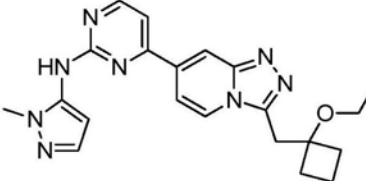
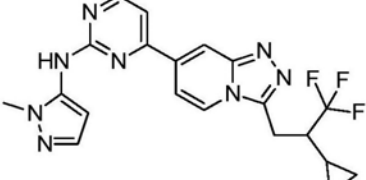
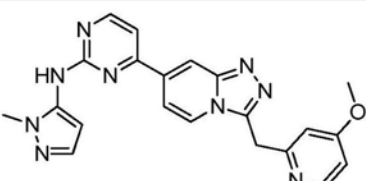
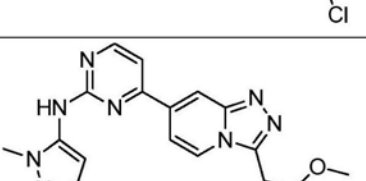
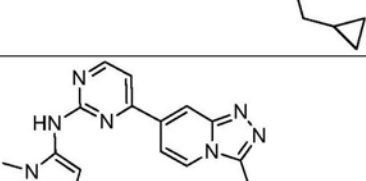
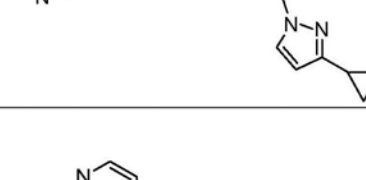
[0996]

498		5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)咪唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡啶-2-醇	399.9
499		4-(3-((5-环丙基-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	454.0
500		4-(3-((1-苯甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	463.0
501		4-(3-(2-氨基-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	463.9
502		4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	483.1
503		4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	483.0
504		4-(3-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	483.0

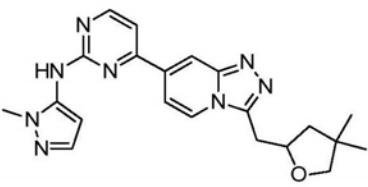
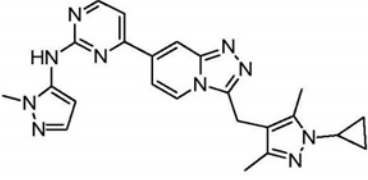
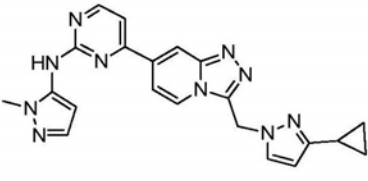
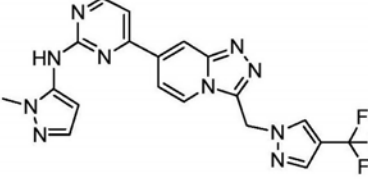
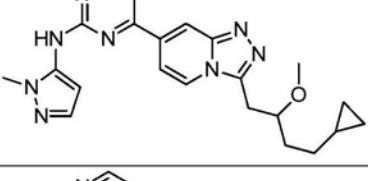
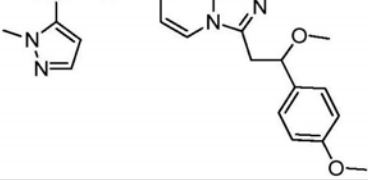
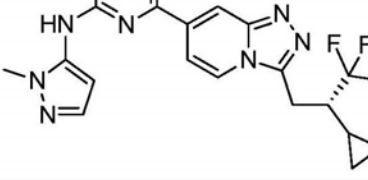
[0997]

505		1-环丙基-3-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)丙-2-醇	391.0
506		4-(3-(4-(3-氯苯基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	483.2
507		4-(3-(5-(3,4-二氟苯基)-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	498.9
508		<i>N</i> -甲基-7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-甲酰胺	350.2
509		4-(3-(4-(3-氯苯基)-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	496.9
510		4-(3-(4-(4-氯苯基)-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	496.9
511		1-环丙基-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	376.9

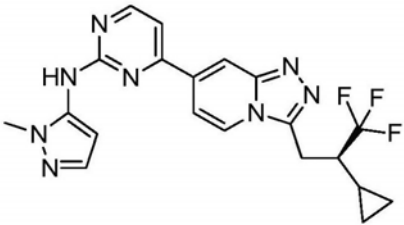
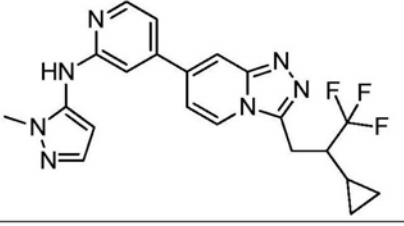
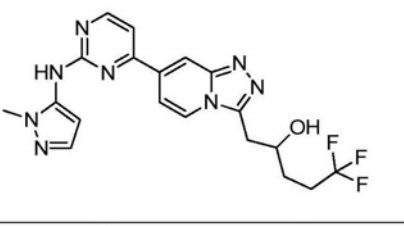
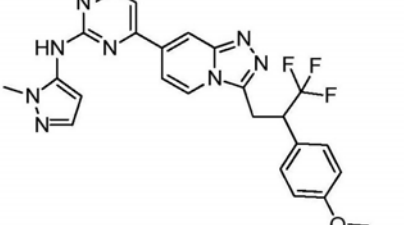
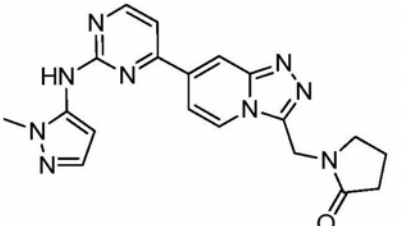
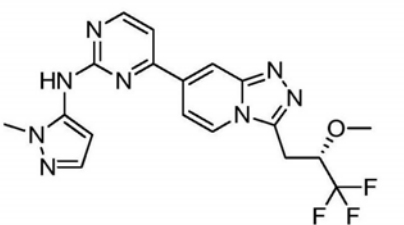
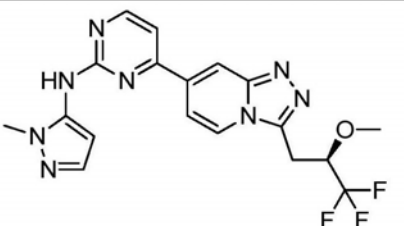
[0998]

512		(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)(吡咯烷-1-基)甲酮	390.2
513		4-(3-((1-乙氧基环丁基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	404.9
514		4-(3-(2-环丙基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.9
515		4-(3-((6-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	447.9
516		4-(3-(3-环丙基-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	405.0
517		4-(3-(2-(3-环丙基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	427.2
518		4-(3-((4,4-二甲基四氢呋喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(对映异构体 1)	405.4

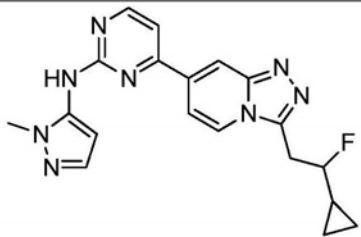
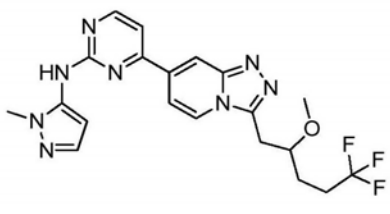
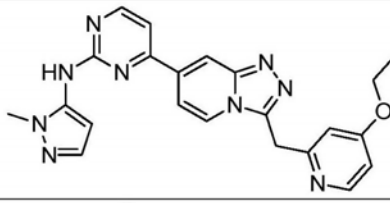
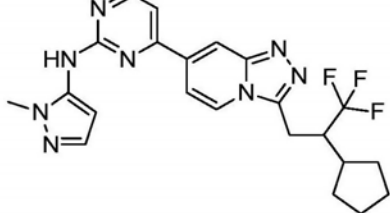
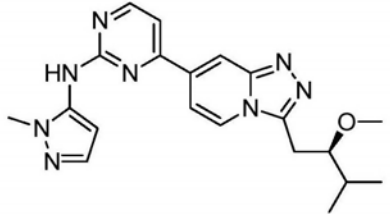
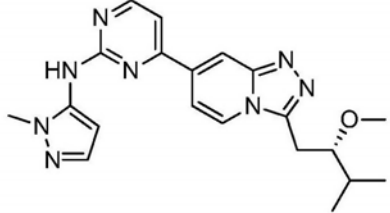
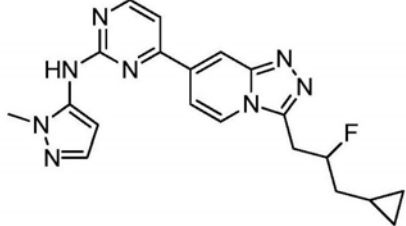
[0999]

519		4-(3-((4,4-二甲基四氢咪喃-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺(对映异构体 2)	405.4
520		4-(3-((1-环丙基-3,5-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	441.4
521		4-(3-((3-环丙基-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	413.2
522		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-((4-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	441.2
523		4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.0
524		4-(3-(2-甲氧基-2-(4-甲氧基苯基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	457.0
525		(<i>S</i>)-4-(3-(2-环丙基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.9

[1000]

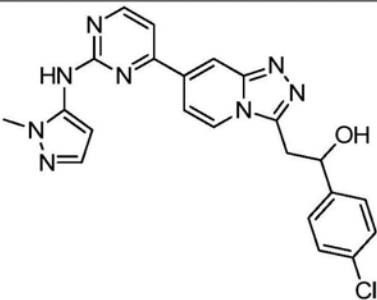
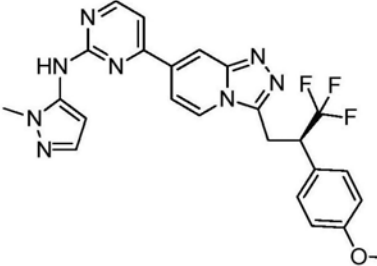
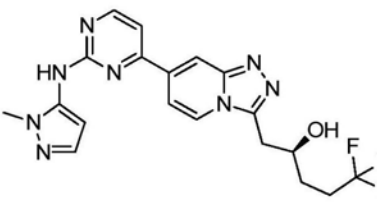
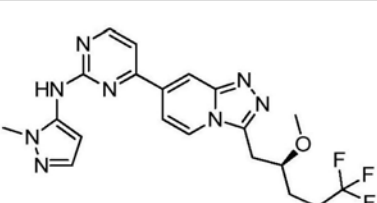
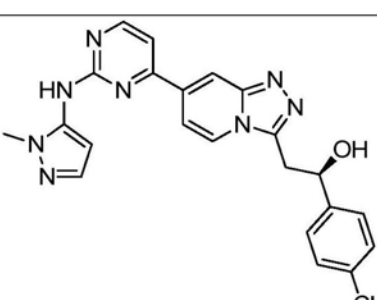
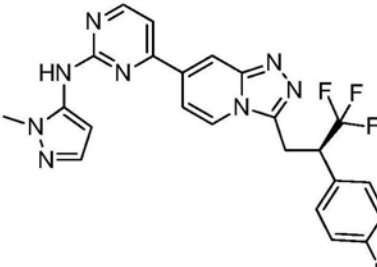
526		(R)-4-(3-(2-环丙基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.9
527		4-(3-(2-环丙基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	428.9
528		5,5,5-三氟-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)戊-2-醇	433.2
529		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	495.0
530		1-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)吡咯烷-2-酮	390.2
531		(S)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	419.1
532		(R)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	419.1

[1001]

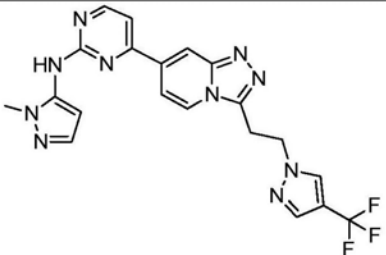
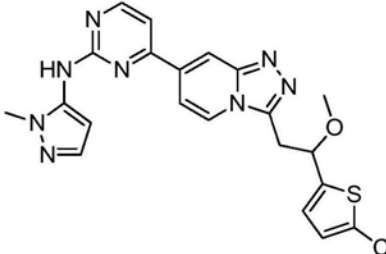
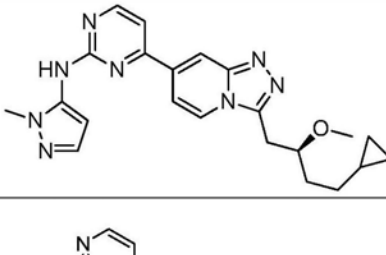
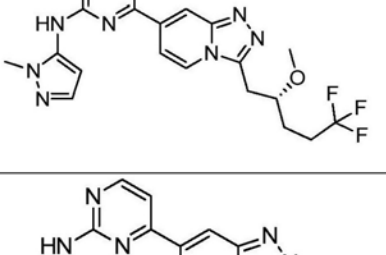
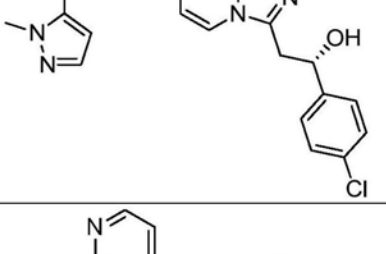
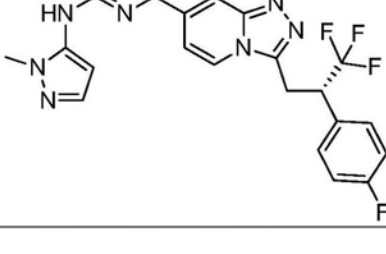
533		4-(3-(2-环丙基-2-氟乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	379.0
534		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	447.1
535		4-(3-((4-乙氧基吡啶-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.0
536		4-(3-(2-环戊基-3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	457.1
537		(<i>R</i>)-4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	393.2
538		(<i>S</i>)-4-(3-(2-甲氧基-3-甲基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	393.2
539		4-(3-(3-环丙基-2-氟丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	393.0

540	 A complex molecule featuring a pyrimidine ring substituted at position 2 with an amine group (-NH-) linked to a 1-methyl-1H-pyrazole-5-yl group. At position 4 of the pyrimidine, there is a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine system. The triazole ring is further substituted at its 3-position with a propyl chain that has a trifluoromethyl group and a 4-fluorophenyl group.	N-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	482.9
541	 The molecule consists of a pyrimidine core with an amine-linked 1-methyl-1H-pyrazole-5-yl group at position 2. At position 4, it is connected to a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine moiety. This moiety is substituted at the 3-position with a butyl chain containing a methoxy group and a propylene ring.	4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)吡啶-2-胺	418.0
542	 This structure is similar to the previous ones, with a pyrimidine core and a 1-methyl-1H-pyrazole-5-yl group. The [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine part is substituted at the 3-position with an ethyl chain that has a methoxy group and a 4-chlorophenyl group.	4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	460.9
543	 The molecule features a pyrimidine core with a 1-methyl-1H-pyrazole-5-yl group at position 2. At position 4, it is linked to a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine system which is substituted at the 3-position with a methyl group attached to a 5-chlorothiophene-2-yl ring.	4-(3-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	422.8
544	 This structure is very similar to compound 540, but instead of a fluorophenyl group, it has a 4-methoxyphenyl group. It also specifies the stereochemistry as (S).	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	495.2
545	 The molecule has a pyrimidine core with a 1-methyl-1H-pyrazole-5-yl group at position 2. At position 4, it is connected to a [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine system. This system is substituted at the 3-position with a pentyl chain that has a hydroxyl group and a trifluoromethyl group. The stereochemistry is specified as (R).	(<i>R</i>)-5,5,5-三氟-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)戊-2-醇	433.1

[1003]

546		1-(4- 氯 苯 基)-2-(7-(2-((1- 甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	447.1
547		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	495.2
548		(<i>S</i>)-5,5,5- 三 氟-1-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)戊-2-醇	433.2
549		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	447.1
550		(<i>R</i>)-1-(4- 氯 苯 基)-2-(7-(2-((1- 甲 基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	447.1
551		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	483.1

[1004]

552		<i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(2-(4-(三氟甲基)-1 <i>H</i> -吡唑-1-基)乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	455.2
553		4-(3-(2-(5-氯噻吩-2-基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	466.9
554		(<i>S</i>)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.2
555		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(5,5,5-三氟-2-甲氧基戊基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	446.4
556		(<i>S</i>)-1-(4-氯苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-3-基)乙醇	447.1
557		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-氟苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3- <i>a</i>]吡啶-7-基)嘧啶-2-胺	483.1

[1005]

558		(R)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	419.2
559		(S)-4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	461.2
560		N-(1,1,1-三氟-3-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-2-基)乙酰胺	445.9
561		1-(4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙醇	442.9
562		1-(4-甲氧基苯基)-2-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)乙酮	440.9
563		2-环丙基-1-(7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)丙-2-醇	390.8

[1006]

564		(S)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	
565		N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-4-(3-(3,3,3-三氟-2-(4-甲氧基苯基)丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪-7-基)嘧啶-2-胺	459.9
566		4-(3-((5-环丙基噻吩-2-基)甲基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	428.9
567		5-((7-(2-((1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)甲基)噻吩-2-甲腈	414.0
568		4-(3-(3-环戊基-2-甲氧基丙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	432.9
569		(R)-4-(3-(4-环丙基-2-甲氧基丁基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺	418.2
570		(R)-4-(3-(2-(4-氯苯基)-2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-胺	461.1

[1007] 应了解列举的实施方案不意图将本发明限于那些实施方案。相反,本发明意图涵盖可包括在本发明的如由权利要求限定的范围内的所有替代物、修改和等效物。因此,上文描述被视为仅说明本发明的原理。