



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103080104 B

(45) 授权公告日 2015. 04. 08

(21) 申请号 201180041505. 7

(22) 申请日 2011. 08. 03

(30) 优先权数据

61/370, 612 2010. 08. 04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 02. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/063389 2011. 08. 03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/017020 EN 2012. 02. 09

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 T·布兰德尔 S·弗洛尔

S·科佩克 J·拉沙尔

C·马克尔特 K·那莫托

P·恩甘加 B·皮拉德

M·雷纳图斯 R·塞德拉尼

T·佐勒

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 隋晓平 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 405/14(2006. 01)

C07D 403/12(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

C07D 403/14(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61P 7/02(2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2008016883 A2, 2008. 02. 07, 说明书第 11, 107 段.

W0 2005123680 A1, 2005. 12. 29, 说明书第 75-90 段.

W0 2007070818 A1, 2007. 06. 21, 全文.

审查员 王健

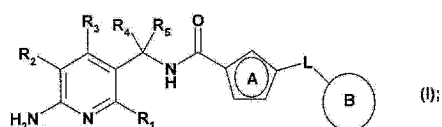
权利要求书8页 说明书145页 附图1页

(54) 发明名称

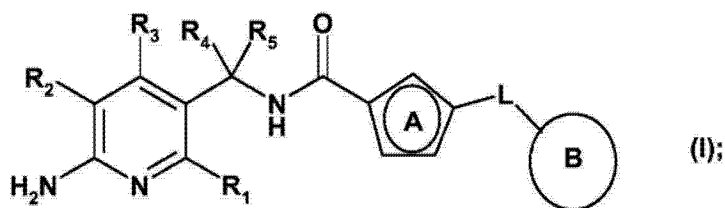
作为血浆激肽释放酶抑制剂的N-((6-氨基-吡啶-3-基)甲基)-杂芳基-甲酰胺类化合物

(57) 摘要

本发明涉及游离形式或盐形式的式 I 化合物, 其中各取代基与说明书中定义相同。本发明还涉及这些化合物的制备方法、其作为药物的用途以及含有这些化合物的药物。



1. 游离形式或可药用的盐形式的式 I 化合物：



其中

R_1 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R_2 为氢；

R_3 为 $-X_1-R_6$ ； X_1 为键，且 R_6 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

R_4 和 R_5 分别为氢；

A 为选自下列基团的环系：咪唑、吡唑、**噁**唑、异**噁**唑、三唑或**噁**二唑其中所述环系可以被 R_8 取代一次、两次或三次，且其中环氮原子上的取代基不能为卤素；

每个 R_8 独立为氢；卤素； C_{1-4} 烷基； C_{1-4} 卤代烷基； C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；

L 为 $-C(R_{10})_2-$ ；每个 R_{10} 为氢；其中基团 L 与环原子连接，所述环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接的环原子间隔开；

B 为 C_6- 芳烃基团或 5 元杂环芳环环系，被 $-X_3-B_1$ 取代一次；且所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次；且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

X_2 选自键、氧；

R_{13} 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基；

X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基，其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替：氧；硫；氨基，可被 C_{1-4} 烷基取代；

B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1—4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3—7 元单环环系，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次，且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代；

或者 B 为可含有 1—4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9—10 元稠合双环芳族环系，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次；且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

每个 R_{12} 独立为卤素；氰基；羟基；氨基； $-X_2'-R_{13}'$ 。

X_2' 选自键；氧；和氨基，可被 C_{1-4} 烷基取代；

R_{13}' 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基。

或者 B 为 3—10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系，可以含有 1—4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，且其中所述环系可以被 R_{16} 取代一次或多次，且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素；

每个 R_{16} 独立为卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ； $-X_4-R_{17}$ ；或 $-X_5-B_2$ ；

X_4 选自键；羰基；氧；硫； $-S(O)-$ ； $-S(O)_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-NH-C(O)-$ ； $-C(O)-NH-$ ； $-C(O)-O-$ ； $-O-C(O)-$ ； $-NH-S(O)_2-$ ； $-S(O)_2-NH-$ ；和 $-NHC(O)NH-$ ；

R_{17} 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 氰基烷基； C_{1-6} 羧基烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷氧基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氧基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{1-4} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基；氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基；

X_5 为键或 C_{1-3} 亚烷基，其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代：羰基；氧；硫； $-S(O)-$ ； $-S(O)_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-NH-C(O)-$ ； $-C(O)-NH-$ ； $-C(O)-O-$ ； $-O-C(O)-$ ； $-NH-S(O)_2-$ ； $-S(O)_2-NH-$ ；和 $-NHC(O)NH-$ ；

B_2 为 3—7 元单环环系，该环系可以为芳族，饱和的或不饱和的非芳族，且可以含有 1—4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系又可以被 R_{18} 取代一次或多次，且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素；

每个 R_{18} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或者同一环原子上的两个 R_{18} 一起为氧代；

或者相邻环原子上的两个 R_{16} 与所述环原子一起形成稠合的 5—6 元单环芳族环系，可以含有 1—4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，且其中所述环系又可以被 R_{19} 取代一次或多次，且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素；且其中每个 R_{19} 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；

或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为氧代；

或者同一环原子上的两个 R_{16} 与它们所连接的环原子一起形成 C_{3-7} 环烷基；

或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为亚氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代。

2. 游离形式或可药用的盐形式的权利要求 1 的式 I 化合物，该化合物选自

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基异噁唑-5-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺；

1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基噁唑-2-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲氧基苄基)噁唑-4-甲酰胺；

1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二氧化吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(苯基氨基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苄基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-叔-丁基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯并呋喃-2-基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噻唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(6-甲基吡嗪-2-基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噁唑-4-甲酰胺;

1-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(环己基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苯氧基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苄基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氯代苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氨基甲酰基苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-甲基喹喔啉-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉代甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-环丙基脲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡啶-4-基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吗啉代磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(苯基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(哌啶-1-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(异丙基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉-4-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(氰基甲氧基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

1-(4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

1-(4-((1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((4-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(喹啉-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-甲基喹啉-3-基)甲

基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1, 2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1, 2, 3-三甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1, 2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基咪唑并[1, 2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)咪唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氨基噻吩并[2, 3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-氯代喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1, 1-二氧化-2, 3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,

N-((6-氨基-2, 4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-5-甲基-1H-1, 2, 3-三唑-4-甲酰胺。

3. 药用组合物, 该药用组合物包括治疗有效量的游离形式或可药用的盐形式的权利要求1-2中任一项的化合物和一或多种可药用的载体。

4. 组合产品, 该组合产品包括治疗有效量的游离形式或可药用的盐形式的权利要求1-2中任一项的化合物和一或多种治疗活性药物。

5. 权利要求1-2中任一项的化合物在制备用于治疗个体由血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的药物中的用途。

6. 游离形式或可药用的盐形式的权利要求1-2中任一项的化合物, 用作药物。

作为血浆激肽释放酶抑制剂的 N-((6-氨基-吡啶-3-基)甲基)-杂芳基-甲酰胺类化合物

[0001] 本发明涉及 N-((6-氨基-吡啶-3-基)甲基)-杂芳基-甲酰胺类化合物、其制备方法、作为药物的用途以及含有所述化合物的药物。

[0002] 血浆激肽释放酶(PK)为胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶血浆-前激肽释放酶的活化形式并且主要在肝脏的肝细胞中表达。血浆-前激肽释放酶的活化主要通过凝血因子XIIa(fXIIa)介导。酶原因子XII(fXII)与带阴电荷的表面结合诱导蛋白质发生主要构象变化,导致足以激活少数血浆-前激肽释放酶分子的内源性(自主)活动的表达。在正反馈机制中,活性血浆激肽释放酶有效地激活表面结合的fXII至fXIIa,反之亦然。所述fXII和血浆激肽释放酶相互的激活对于形成足够的血浆激肽释放酶活性以激发下游蛋白水解串联至关重要。FXIIa为凝血激活因子XI至XIa因子的内源性途径的首个成分。此外,fXIIa激活的血浆激肽释放酶裂解高分子量的激肽原至缓激肽(BK)。九肽BK为炎症、血管扩张、疼痛和血管渗透性升高的有效介质。功能的C1酯酶抑制剂(C1Inh)调节数个血浆中蛋白水解系统的活化并且为PK的主要内源性抑制剂。

[0003] 低分子量血浆激肽释放酶抑制剂如W02008016883中所述。

[0004] 血浆激肽释放酶在例如以下的疾病中具有多种关联:遗传性血管性水肿(HAE)(JA Bernstein等,Expert Rev.Clin.Immunol.,6,29-39,2010;UC Nzeako等,Arch Intern Med.,161,2417-2429,2001)、视网膜病或糖尿病性视网膜病(AC Clermont等,Abstract5035-D883,ARV02010,Fort Lauderdale,Florida)、增生性和非增生性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿(DME)、临床显著性黄斑水肿(CSME)、黄斑囊样水肿(CME)、白内障摘除术后CME、冷冻疗法引起的CME、葡萄膜炎引起的CME、血管闭塞后CME(例如视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞或半视网膜静脉阻塞)、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病中白内障摘除术相关并发症、高血压性视网膜病(JA Phipps等,Hypertension,53,175-181,2009)、视网膜创伤、干性和湿性老年性黄斑变性(AMD)、例如与组织和/或器官移植有关的所有类型的缺血-再灌注损伤(C Storoni等,JPET,318,849-954,2006)、手术引起的脑部损伤、局灶性脑部缺血、全脑部缺血、神经胶质瘤相关的水肿、脊椎损伤、疼痛、局部缺血、局灶性脑部缺血、神经性和认知性缺陷、深静脉血栓形成、中风、心肌梗塞、药物(ACE-抑制剂)相关的获得性血管性水肿、水肿、高原脑水肿、细胞毒性脑水肿、渗压性脑水肿、阻塞性脑积水、辐射引起的水肿、淋巴水肿、创伤性脑损伤、溢血性中风(例如,脑中风或蛛网膜下中风)、脑内出血、缺血性中风的出血性转化、损伤或手术相关的脑部创伤、脑动脉瘤、动静脉畸形、外科手术(例如心胸外科手术,例如心肺分流术或冠状动脉旁路移植术)中的血液损失减少、例如血栓形成的血液凝固障碍、瘙痒、具有炎症成分的疾病(例如多重硬化症)、癫痫、脑炎、阿尔兹海默症、日间过度嗜睡症、原发性高血压、糖尿病或高脂血症相关的血压升高、肾功能不全、慢性肾病、心力衰竭、微量白蛋白尿、蛋白尿、尿蛋白、与血管渗透性上升相关的疾病(例如升高的视网膜血管渗透性、升高的腿、脚、脚踝血管渗透性)、脑出血、微量白蛋白尿、蛋白尿和尿蛋白、深静脉血栓形成、溶解纤维蛋白治疗后的凝固、心绞痛、血管性水肿、败血症、关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎)、狼疮、痛风、银

屑病、心肺分流术时的血液流失、炎症性肠病、糖尿病、糖尿病并发症、感染性疾病、星形胶质细胞活化相关疾病（例如阿尔兹海默症或多重硬化症）、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化症、克雅二氏病、中风、癫痫和创伤（例如脑部创伤）。

[0005] 据认为血浆激肽释放酶抑制剂可用于治疗大范围的疾病，尤其是视网膜病或水肿相关性疾病，例如遗传性血管性水肿、黄斑水肿和脑水肿。

[0006] 据认为血浆激肽释放酶抑制剂尤其可用于治疗视网膜病，例如与糖尿病和 / 或高血压有关的视网膜病。

[0007] 据认为血浆激肽释放酶抑制剂尤其可用于治疗遗传性血管性水肿。

[0008] 据认为血浆激肽释放酶抑制剂尤其可用于治疗疾病中形成的水肿，例如与缺血 - 再灌注损伤有关的水肿形成。

[0009] 据认为血浆激肽释放酶抑制剂尤其可用于治疗黄斑水肿，例如与糖尿病和 / 或高血压有关的黄斑水肿。

[0010] 需要提供新的为好的候选药物的血浆激肽释放酶抑制剂。具体而言，优选的化合物应当与血浆激肽释放酶有力地结合，同时对于其他蛋白酶几乎不具有亲合力。它们应当能够被胃肠道很好地吸收、具有足够的代谢稳定性并且具有良好的药代动力学性质。它们应当为无毒的并且具有极少的副作用。此外，理想的候选药物应当可以作为稳定的、不吸潮的且容易配制的物理形成存在。

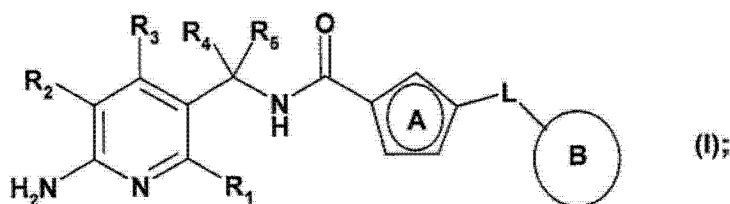
[0011] 本发明化合物为血浆激肽释放酶抑制剂，因此能有效治疗大范围的疾病，尤其是视网膜病或水肿 - 相关性疾病。

附图说明

[0012] 图 1 显示将实施例 153 的化合物以 3、30 和 100mg/kg 剂量经口给药并注射硫酸葡聚糖 (DX) 后渗漏与时间 (min) 的关系。

[0013] 在第一个方面中，本发明涉及游离形式、盐形式或可药用盐形式的式 I 化合物：

[0014]



[0015] 其中

[0016] R_1 为氢；卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 卤代烷氧基； C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷氧基； C_{1-6} 烷基氨基；二 (C_{1-6} 烷基) 氨基；或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与吡啶环连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接，且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次、

[0017] R_2 为氢或氟；

[0018] R_3 为氢；卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ；或 $-X_1-R_6$ ；

[0019] X_1 选自键；羰基；氧；硫； $-S(O)-$ ； $-S(O)_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-NH-C(O)-$ ；

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$; 和 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$;

[0020] R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0021] 或者 R_6 为 3-7 元单环环系, 该环系可以为芳族, 饱和的或不饱和的非芳族, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不能含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系可以直接与 X_1 连接, 或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中所述环系又可以被 R_7 取代一次或多次, 且其中杂环环系氮上的取代基不能为卤素;

[0022] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或者同一环原子上的两个 R_7 一起为氧代;

[0023] R_4 和 R_5 分别独立为氢; 氰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷基氨基; 二 (C_{1-6} 烷基) 氨基;

[0024] 或者 C_{3-7} 环烷基, 其中一个碳原子可以被氧原子替代, 其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次;

[0025] 或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基;

[0026] 或者 R_4 和 R_5 一起为氧代;

[0027] 或者 R_4 和 R_5 一起为亚氨基, 可以被 C_{1-4} 烷基取代;

[0028] A 为含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元单环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 1 个选自氧和硫的杂原子, 且其中所述基团 L 与环原子连接, 该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接的环原子间隔开, 其中所述环系可以被 R_8 取代一次、两次或三次, 且其中环氮原子上的取代基不能为卤素;

[0029] 每个 R_8 独立为卤素; 氰基; 硝基; 羟基; 氨基; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 卤代烷氧基; C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基; C_{1-6} 烷基氨基; 二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 或者 C_{3-7} 环烷基, 其中一个碳原子可以被氧原子替代, 其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与基团 A 连接, 或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接, 且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次;

[0030] 或者相邻环原子上的两个 R_8 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环芳族或不饱和的非芳族环系, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且所述环系又可以被 R_9 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素; 且其中每个 R_9 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; 或者同一环原子上的两个 R_9 一起为氧代;

[0031] L 为 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}-$; $-\text{N}(\text{R}_{11})-$; $-\text{S}(\text{O})-$; 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$;

[0032] 每个 R_{10} 独立为氢; 卤素; 氰基; 羟基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟

基烷基;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基;氨基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基氨基 -C₁₋₆ 烷基;二(C₁₋₄ 烷基)氨基 -C₁₋₆ 烷基;C₂₋₆ 链烯基;C₂₋₆ 卤代链烯基;C₂₋₆ 炔基;C₂₋₆ 卤代炔基;C₁₋₆ 烷氧基;C₁₋₆ 卤代烷氧基;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷氧基;C₁₋₆ 烷基氨基;二(C₁₋₆ 烷基)氨基;或者 C₃₋₇ 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C₃₋₇ 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C₁₋₂ 亚烷基或氧连接,且其中所述 C₃₋₇ 环烷基可以被卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代一次或多次;

[0033] 或者两个 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起形成 C₃₋₇ 环烷基;

[0034] 或者两个 R₁₀ 一起为氧代;

[0035] 或者两个 R₁₀ 一起为亚氨基,可以被 C₁₋₄ 烷基取代;

[0036] R₁₁ 为氢;C₁₋₆ 烷基;或者 C₃₋₇ 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C₃₋₇ 环烷基可以直接与氮原子连接或者通过 C₁₋₂ 亚烷基连接;

[0037] B 为 5-10 元单环或稠合多芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系可以被 R₁₂ 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0038] 每个 R₁₂ 独立为卤素;氰基;硝基;羟基;氨基;-C(O)H;-C(O)OH;-C(O)NH₂;-X₂-R₁₃;或 -X₃-B₁;

[0039] X₂ 选自键;羰基;氧;硫;-S(O)-;-S(O)₂-;氨基,可以被 C₁₋₄ 烷基取代;-NH-C(O)-;-C(O)-NH-;-C(O)-O-;-O-C(O)-;-NH-S(O)₂-;-S(O)₂-NH-;和 -NHC(O)NH-;

[0040] R₁₃ 为 C₁₋₆ 烷基;C₁₋₆ 卤代烷基;C₁₋₆ 氰基烷基;C₁₋₆ 羧基烷基;C₁₋₆ 羟基烷基;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基羰基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷氧基羰基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基羰基氧基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₆ 氨基烷基;C₁₋₄ 烷基氨基 -C₁₋₆ 烷基;二(C₁₋₄ 烷基)氨基 -C₁₋₆ 烷基;氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基;二(C₁₋₄ 烷基)氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基羰基氨基 -C₁₋₆ 烷基;C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基;二(C₁₋₄ 烷基)氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基;C₂₋₆ 链烯基;C₂₋₆ 卤代链烯基;C₂₋₆ 炔基;C₂₋₆ 卤代炔基;

[0041] X₃ 为键或 C₁₋₃ 亚烷基,其中 C₁₋₃ 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代:羰基;氧;硫;-S(O)-;-S(O)₂-;氨基,可以被 C₁₋₄ 烷基取代;-NH-C(O)-;-C(O)-NH-;-C(O)-O-;-O-C(O)-;-NH-S(O)₂-;-S(O)₂-NH-;和 -NHC(O)NH-;

[0042] B₁ 为 3-7 元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R₁₄ 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0043] 每个 R₁₄ 独立为卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基;或者同一环原子的两个 R₁₄ 一起为氧代;

[0044] 或者相邻环原子上的两个 R₁₂ 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环不饱和的非芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系又可以被 R₁₅ 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R₁₅ 独立为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基,或者同一环原子上的两个 R₁₅ 一起为氧代;

[0045] 或者 B 为 3-10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且

其中所述环系可以被 R_{16} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0046] 每个 R_{16} 独立为卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{X}_4-\text{R}_{17}$;或 $-\text{X}_5-\text{B}_2$;

[0047] X_4 选自键;羰基;氧;硫; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{S}(\text{O})_2-$;氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$; $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$;和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

[0048] R_{17} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基;氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0049] X_5 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代:羰基;氧;硫; $-\text{S}(\text{O})-$; $-\text{S}(\text{O})_2-$;氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$; $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$;和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$;

[0050] B_2 为 3-7 元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{18} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0051] 每个 R_{18} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或者同一环原子上的两个 R_{18} 一起为氧代;

[0052] 或者相邻环原子上的两个 R_{16} 与所述环原子一起形成稠合的 5-6 元单环芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系又可以被 R_{19} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R_{19} 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

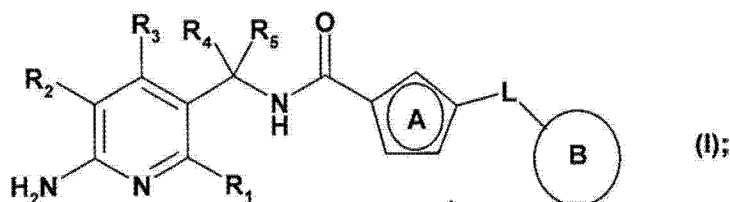
[0053] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为氧代;

[0054] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 与它们所连接的环原子一起形成 C_{3-7} 环烷基;

[0055] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为亚氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代。

[0056] 在第二个方面中,本发明涉及游离形式或盐形式的式 I 化合物:

[0057]



[0058] 其中

[0059] R_1 为氢;卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 卤代烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基氨基;二(C_{1-6} 烷基)氨基;或者 C_{3-7} 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C_{3-7}

环烷基可以直接与吡啶环连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接,且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次、

[0060] R_2 为氢或氟;

[0061] R_3 为氢;卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$;或 $-X_1-R_6$;

[0062] X_1 选自键;羰基;氧;硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$;氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-NH-S(O)_2-$;和 $-S(O)_2-NH-$;

[0063] R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基;氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0064] 或者 R_6 为 3-7 元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不能含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系可以直接与 X_1 连接,或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接,其中所述环系又可以被 R_7 取代一次或多次,且其中杂环环系氮上的取代基不能为卤素;

[0065] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或者同一环原子上的两个 R_7 一起为氧代;

[0066] R_4 和 R_5 分别独立为氢;氰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷基氨基;二(C_{1-6} 烷基)氨基;

[0067] 或者 C_{3-7} 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接,且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次;

[0068] 或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基;

[0069] 或者 R_4 和 R_5 一起为氧代;

[0070] 或者 R_4 和 R_5 一起为亚氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代;

[0071] A 为含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元单环芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 1 个选自氧和硫的杂原子,且其中所述基团 L 与环原子连接,该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接的环原子间隔开,其中所述环系可以被 R_8 取代一次、两次或三次,且其中环氮原子上的取代基不能为卤素;

[0072] 每个 R_8 独立为卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 卤代烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基氨基;二(C_{1-6} 烷基)氨基;或者 C_{3-7} 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与基团 A 连接,或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接,且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次;

[0073] 或者相邻环原子上的两个 R_8 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环芳族或不饱和的非芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多

于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且所述环系又可以被 R_9 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R_9 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;或者同一环原子上的两个 R_9 一起为氧代;

[0074] L 为 $-C(R_{10})_2-$; $-O-$; $-S-$; $-N(R_{11})-$; $-S(O)-$; 或 $-S(O)_2-$;

[0075] 每个 R_{10} 独立为氢;卤素;氰基;羟基;硝基;氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基;氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 卤代烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基氨基;二(C_{1-6} 烷基)氨基;或者 C_{3-7} 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接,且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次;

[0076] 或者两个 R_{10} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基;

[0077] 或者两个 R_{10} 一起为氧代;

[0078] 或者两个 R_{10} 一起为亚氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代;

[0079] R_{11} 为氢; C_{1-6} 烷基;或者 C_{3-7} 环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子替代,其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与氮原子连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接;

[0080] B 为 5-10 元单环或稠合多芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系可以被 R_{12} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0081] 每个 R_{12} 独立为卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $-X_2-R_{13}$; 或 $-X_3-B_1$;

[0082] X_2 选自键;羰基;氧;硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; 和 $-NHC(O)NH-$;

[0083] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基;氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0084] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代:羰基;氧;硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; 和 $-NHC(O)NH-$;

[0085] B_1 为 3-7 元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0086] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或者同一环原子上的两个 R_{14} 一起为氧代;

[0087] 或者相邻环原子上的两个 R_{12} 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环不饱和的非芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个

氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系又可以被 R_{15} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R_{15} 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基,或者同一环原子上的两个 R_{15} 一起为氧代;

[0088] 或者 B 为 3-10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系可以被 R_{16} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0089] 每个 R_{16} 独立为卤素;氰基;硝基;羟基;氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $-X_4-R_{17}$; 或 $-X_5-B_2$;

[0090] X_4 选自键;羰基;氧;硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; 和 $-NHC(O)NH-$;

[0091] R_{17} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基; C_{1-6} 烷基;氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基;二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基; C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0092] X_5 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代:羰基;氧;硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; 和 $-NHC(O)NH-$;

[0093] B_2 为 3-7 元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{18} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[0094] 每个 R_{18} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或者同一环原子上的两个 R_{18} 一起为氧代;

[0095] 或者相邻环原子上的两个 R_{16} 与所述环原子一起形成稠合的 5-6 元单环芳族环系,可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系又可以被 R_{19} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R_{19} 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

[0096] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为氧代;

[0097] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 与它们所连接的环原子一起形成 C_{3-7} 环烷基;

[0098] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为亚氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代。

[0099] 除非特别说明,术语“本发明化合物”指式 (I) 和 (IA) 化合物、其前药、化合物和/或前药的盐、化合物、盐和/或前药的水合物或溶剂化物,以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代的化合物),和自然形成的物质(例如,多晶型、溶剂化物和/或水合物)。

[0100] 除另外说明外,本发明中所采用的表述具有以下意义:

[0101] “烷基”指直链或支链烷基,例如甲基、乙基、正或异丙基、正或异或仲或叔丁基、正

戊基、正己基； C_{1-6} 烷基优选指直链或支链 C_{1-4} 烷基，更优选甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0102] “烷氧基”、“卤代烷基”等各自的烷基部分应该具有与上述“烷基”定义相同的意义，尤其是所述线性部分和优选的范围。

[0103] “ C_{3-7} 环烷基”指具有 3-7 个碳原子的饱和脂环基。所述术语指例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基的基团。

[0104] 被取代“一或多次”的取代基（例如 R_1 所定义的）优选被 1-3 个取代基取代。

[0105] 卤素通常为氟、氯、溴或碘；优选氟、氯或溴。卤代烷基优选具有 1-4 个碳原子的链长，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基或 2,2,3,4,4,4-六氟丁基；优选 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF-CH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0106] 在本发明中，定义为“ C_{1-3} 亚烷基，其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团替代：羰基；氧；硫； $-S(O)-$ ； $-S(O)_2-$ ；氨基，可被 C_{1-4} 烷基取代； $-NH-C(O)-$ ； $-C(O)-NH-$ ； $-C(O)-O-$ ； $-O-C(O)-$ ； $-NH-S(O)_2-$ ； $-S(O)_2-NH-$ ；和 $-NHC(O)NH-$ ”的 X_3 和 / 或 X_4 包括例如 $-CH_2-$ ； $-O-$ ； $-CH_2-O-$ ； $-O-CH_2-$ ； $-C(CH_3)H-O-$ ；和 $-CH_2-NHC(O)NH-$ 。

[0107] 在本发明中，定义为“可为芳族的，饱和的或不饱和的非芳族且可包含 1-4 个杂原子的 3-7 元单环环系”的 R_6 、 B_1 和 / 或 B_2 包括 3-7 元单环芳族或非芳族烃基以及相同大小的芳族或非芳族杂环环系。

[0108] 在本发明中，定义为“包含 1-4 个杂原子的 5 元单环芳族环系”的 A 包括 5 元单环芳族杂环环系。

[0109] 在本发明中，定义为“可包含 1-4 个杂原子的稠合 5-7 元单环芳族或不饱和的非芳族环系”的两个 R_8 包括 C_6- 芳族烃基、5-7 元单环不饱和的非芳族烃基或 5-7 元单环杂环芳族或不饱和的非芳族环系。所有所述基团 / 环系含有至少一个双键，该双键与稠合的芳族环系 A 共享。

[0110] 在本发明中，定义为“可包含 1-4 个杂原子的 5-10 元单环或稠合多环芳族环系”的 B 包括 C_6- 或 $C_{10}-$ 芳族烃基或 5-10 元杂环芳族环系。

[0111] 在本发明中，定义为“可包含 1-4 个杂原子的稠合 5-7 元单环不饱和的非芳族环系”的两个 R_{12} 包括含有至少一个双键的 5-7 元非芳族烃基和杂环基团，所述双键与稠合的芳族环系 B 共享。

[0112] 在本发明中，定义为“可包含 1-4 个杂原子的 3-10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系”的 B 包括 3-10 元非芳族烃基和相同大小的非芳族杂环环系。

[0113] 在本发明中，定义为“可包含 1-4 个杂原子的稠合 5-6 元单环芳族环系”的两个 R_{16} 包括 C_6- 芳族烃基或 5-6 元单环杂环芳族环系。在所述基团 / 环系中的双键与稠合的环系 B 共享。

[0114] “多环”优选双环。

[0115] 术语“稠合的多环芳族环系”指包含多个（例如两个）稠合在一起的芳族环的芳族取代基。

[0116] C_6- 或 $C_{10}-$ 芳族烃基通常分别为苯基或萘基。

[0117] C_6 -芳族烃基尤其为苯基。

[0118] 优选但也取决于取代基定义的“5-6元杂环芳族环系”由5-6个环原子组成,其中1-3个环原子为杂原子。

[0119] 杂环环系的实例为:咪唑并[2,1-b]噻唑、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑、三唑啉、三唑烷、四唑、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噁二唑、二氧戊环、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、噻唑、噻唑啉、噻唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑烷、吡啶、哌啶、哒嗪、吡嗪、哌嗪、三嗪、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、噁嗪、噻嗪、二氧杂环己二烯、吗啉、嘌呤、蝶啶,以及相应的苯捏合的(benz-annelated)杂环,例如吲哚、异吲哚、香豆素、异喹啉、喹啉等。优选的杂环为:吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、三唑或噻二唑。

[0120] 式I化合物可以光学活性形式或光学异构体混合物的形式存在,例如外消旋混合物或非对映异构体混合物的形式。具体而言,另外的不对称碳原子可在式I化合物和其盐中存在。所有光学异构体和其混合物(包括外消旋混合物)包含在本发明中。

[0121] 本文中使用的术语“异构体”指具有相同分子式但不同原子排列和构型的不同化合物。同样,本文中使用的术语“光学异构体”或“立体异构体”指指定本发明化合物可能存在的任何各种立体异构构型,包括几何异构体。应当理解的是取代基可与碳原子的手性中心连接。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋体。“对映异构体”为一对互相为不重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。所述术语用于指适当的外消旋混合物。“非对映异构体”为包含至少两个不对称原子的、互相不为镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定。当化合物为纯对映体时,其在每个手性碳上的立体化学可以通过R或S指定。绝对构型不明的拆分的化合物可以取决于它们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向(右旋-或左旋)采用(+)或(-)指定。本文所述的化合物可包含一或多个不对称中心,因此可形成对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,所述形式可依据绝对立体化学以(R)-或(S)-定义。本发明意在包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可采用手性合成子或手性试剂制备,或者采用常规技术拆分。如果所述化合物包含双键,则取代基可为E或Z构型。如果所述化合物包含双取代的环烷基,则环烷基取代基可具有顺-或反-构型。

[0122] 任何本发明化合物的不对称原子(例如碳等)可存在于外消旋或对映体富集的(例如(R)-、(S)-或(R,S)-)构型。在某些实施方案中,在(R)-或(S)-构型中每个不对称原子含有至少50%对映体过量、至少60%对映体过量、至少70%对映体过量、至少80%对映体过量、至少90%对映体过量、至少95%对映体过量或至少99%对映体过量。如可能的话,在具有不饱和键的原子上的取代基可以存在顺-(Z)-或反-(E)-形式。

[0123] 因此,本发明使用的化合物可以为可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物形式之一,例如,为基本纯的(顺或反)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0124] 任何所得异构体混合物可以根据成分的物理化学差异(例如通过色谱分析法和/

或分离结晶法) 分离为纯或基本纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0125] 任何所得的最终产物或中间体的外消旋体可以通过已知的方法拆分为光学对映体, 所述方法例如通过分离其非对映异构盐、采用光学活性酸或碱获得并释放出光学活性酸性或碱性化合物。具体而言, 因此可以采用碱性基团例如通过与光学活性酸形成盐的分步结晶法将本发明化合物拆分为光学对映体, 所述酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-*O*, *O'*-*p*- 甲苯酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10- 磺酸。外消旋产物也可以用手性色谱分析法拆分, 例如采用手性吸附剂的高压液相色谱法 (HPLC)。

[0126] 根据取代基定义, 式 I 化合物可以存在各种互变异构形式。式 I 化合物的所有互变异构形式都包含在本发明中。

[0127] 式 I 化合物可以以游离形式或盐形式存在。在本说明书中, 除另外说明外, 例如“式 I 化合物”的表述应当理解为包含任何形式的本发明化合物, 例如游离或酸加成盐形式。还同样包含不适用于药物使用但可以用于例如分离或纯化游离的式 I 化合物的盐, 例如苦味酸盐或高氯酸盐。用于治疗时, 只采用可药用的盐或游离化合物 (在可适用于药物制剂形式的情况下), 并因此为优选的。盐优选生理学可接受的盐, 由加入酸形成。

[0128] 本文中使用的术语“可药用的盐”指保留本发明化合物的生物有效性和特性的盐, 所述盐通常不上生物学或其它方面不可取的。本发明化合物可通过适宜基团 (例如氨基) 的存在形成酸式盐。

[0129] 可药用的酸加成盐可通过无机酸和有机酸形成, 所述酸加成盐例如醋酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物 / 氢溴酸盐、碳酸氢盐 / 碳酸盐、硫酸氢盐 / 硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物 / 盐酸盐、氯茶碱酸盐 (chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐 (ethandisulfonate)、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐 / 碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、硬脂酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐 / 磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氯醋酸盐。可以衍生所述盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以衍生所述盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0130] 本发明的可药用盐可以通过常规化学方法由母体化合物合成。通常所述盐可以通过此类化合物的游离碱形式与化学计量的适当酸反应制备。此类反应通常在水或无机溶剂或两者的混合液中进行。通常, 在可行的情况下, 非水性介质优选如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。其它适宜盐的列表可参见例如“Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学)”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (药用盐手册: 性质、选择及用途)” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

[0131] 本发明包括所有可药用的同位素标记的本发明化合物, 即式 (I) 化合物, 其中 (1) 一或多个原子被具有相同原子数但通常与自然形成的原子质量或质量数不同的原子替代, 和 / 或 (2) 一或多个原子的同位素比值与自然形成的比值不同。

[0132] 本发明化合物中适合包括的同位素的实例包括: 氢的同位素, 例如 ^2H 和 ^3H ; 碳的同

位素,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ;氯的同位素,例如 ^{36}Cl ;氟的同位素,例如 ^{18}F ;碘的同位素,例如 ^{123}I 和 ^{125}I ;氮的同位素,例如 ^{13}N 和 ^{15}N ;氧的同位素,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ;磷的同位素,例如 ^{32}P ;和硫的同位素,例如 ^{35}S 。

[0133] 某些同位素标记的式(I)化合物,例如掺入放射性同位素的式(I)化合物可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)由于其易于掺入且检测方便尤其适用于该目的。

[0134] 采用较重的同位素例如氘(即 ^2H)替代由于具有较高的代谢稳定性可以提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或降低剂量需求,因此在一些情况下为优选的。

[0135] 采用正电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代可在正电子放射层扫描术(PET)研究中用于检测底物受体的占有性。

[0136] 同位素标记的式(I)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术制备,或者通过实施例和制备中所述的类似方法采用适当的同位素标记试剂取代先前使用的无标记试剂制备。

[0137] 不仅如此,采用较重同位素尤其是氘(即, ^2H 或D)的取代由于较高的代谢稳定性可以提供某些治疗优势,例如增加体内的半衰期或减少剂量需求或改善治疗指数。可以理解的是,本文中所使用的氘为式(I)化合物的取代基。所述较重同位素特别是氘的浓度可通过同位素富集系数定义。本文所用的术语“同位素富集系数”指某一同位素的同位素丰富度和自然丰富度的比。如果本发明化合物的取代基为氘,所述化合物对于每个氘原子具有至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)、至少6000(90%氘掺入)、至少6333.3(95%氘掺入)、至少6466.7(97%氘掺入)、至少6600(99%氘掺入)或至少6633.3(99.5%氘掺入)的同位素富集系数。

[0138] 依照本发明的可药用的溶剂化物包括那些其中可被同位素取代的结晶溶剂,例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0139] 含有能够作为氢键供体和/或接受体的本发明化合物,即式(I)化合物,能够与适宜的共结晶形成体形成共结晶。此类共结晶可以通过已知的共结晶形成方法由式(I)化合物制备。所述方法包括研磨、加热、共升华、共融化或在溶液中使式I化合物与共结晶形成体在结晶条件下接触并分离由此形成的共结晶。适宜的共结晶形成体包括W02004/078163中所述的那些。因此,本发明还提供了含有式(I)化合物的共结晶。

[0140] 本发明化合物以游离形式、其盐形式或前药衍生物形式获得。

[0141] 本发明还提供了在体内转化为本发明化合物的本发明化合物的前药。前药为给予患者此前药后通过体内生理学作用化学地转化为本发明化合物的活性或非活性化合物,所述作用例如水解、代谢等。制备和使用前药的适用性和技术为本领域技术人员已知的。前药可以概念性地分为两种非排他性类别:生物前体前药和载体前药。参见The Practice of Medicinal Chemistry(医用化学实践), Ch. 31-32(Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。通常,生物前体前药为非活性化合物或相对于对应活性药物化合物具有较低活性的化合物,所述前药含有一或多个保护基团且通过代谢作用或溶剂分解作用转化为活性形式。活性药物形式和任何释放的代谢产物应当具有可接受的低毒性。

[0142] 载体前药为含有递送部分的药物化合物,例如提高吸收和/或定位递送至作用位

置。此类载体前药的最佳方案为：药物部分和递送部分之间通过共价键连接，前药为非活性的或相对于药物化合物较不活性的，且任何释放的递送部分为可接受且无毒的。对于其中递送部分为用于改善吸收的前药而言，通常递送部分的释放为迅速的。在其它情况中，合适的是采用提供缓慢释放的物质，例如某些聚合物等，例如环糊精。载体前药可以例如用于改进一或多个以下特性：提高亲油性、增加药理学作用的持续时间、提高位置-特异性、降低毒性和副作用，和/或改善药物制剂（例如，稳定性、水溶性、不可取感官的或生理化学性质的抑制）。例如，通过将羟基用亲酯性羧酸（例如，具有至少一个亲酯基团的羧酸）的酯化可以提高亲油性。

[0143] 前药的实例为例如醇类的 O- 酰基衍生物。优选在生理学条件下通过溶剂分解作用转化为母体羧酸的可药用的酯衍生物，例如在本领域中惯例使用的低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单-或双-取代的低级烷基酯，所述低级烷基酯例如-(氨基、单-或双-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、-(低级烷酰氧基、低级烷氧基羰基或双-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯，例如叔戊酰氧甲基酯等。此外，胺被掩蔽为芳基羰基氧基甲基取代的衍生物，所述衍生物在体内通过酯酶裂解，释放游离药物和甲醛 (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989))。而且，含有酸性 NH 基团的药物（例如咪唑、酰亚胺、吡啶等）可以被 N- 酰氧基甲基掩蔽 (Bundgaard, Design of Prodrugs (前药的设计), Elsevier (1985))。羟基可以被掩蔽为酯和醚。EP039,051 (Sloan and Little) 公开了曼尼希-碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0144] 此外，本发明化合物（包括其盐）还可作为其水合物的形式获得，或者包括其它用于结晶的溶剂。

[0145] 式 I 化合物以及相应的中间体化合物中的优选取代基、优选数值范围或优选基团范围如下所定义。适用于最终产物的取代基定义同样适用于相应的中间体。取代基的定义可以随意结合，例如优选的取代基 R_1 和特别优选的取代基 R_2 。

[0146] 在特别优选的实施方案中，本发明涉及一或多个在下文实施例中提及的游离形式或盐形式或可药用盐形式的式 I 化合物。

[0147] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_1 为卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 卤代烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基氨基；二(C_{1-6} 烷基)氨基；

[0148] 或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可被氧原子替代，其中 C_{3-7} 环烷基可直接与吡啶环连接或通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接，且其中 C_{3-7} 环烷基可被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一或多次。

[0149] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_1 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基；或 C_{3-7} 环烷基，其中 C_{3-7} 环烷基可直接与吡啶环连接或通过 C_{1-2} 亚烷基连接，且其中 C_{3-7} 环烷基可由 C_{1-4} 烷基取代一或多次。

[0150] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_1 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0151] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_1 为甲基、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

[0152] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_1 为甲基。

[0153] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_2 为氢。

[0154] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为卤素; 氰基; 硝基; 羟基; 氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; 或 $-X_1-R_6$;

[0155] X_1 选自键; 羰基; 氧; 硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-NH-S(O)_2-$; 和 $-S(O)_2-NH-$;

[0156] R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0157] 或者 R_6 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中所述环系又可被 R_7 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0158] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或同一个环原子上的两个 R_7 一起为氧代。

[0159] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为 $-X_1-R_6$;

[0160] X_1 为键; 且 R_6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-7} 环烷基, 其中 C_{3-7} 环烷基可直接与 X_1 连接或通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中 C_{3-7} 环烷基可由 C_{1-4} 烷基取代一或多次。

[0161] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为 $-X_1-R_6$;

[0162] X_1 为键; 且 R_6 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0163] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为 $-X_1-R_6$;

[0164] X_1 为键; 且 R_6 为甲基、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 或 $-CF_3$ 。

[0165] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为 $-X_1-R_6$;

[0166] X_1 为键; 且 R_6 为甲基。

[0167] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 R_3 为 $-X_1-R_6$;

[0168] X_1 选自羰基; 氧; 硫; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; 和氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0169] 且 R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-4}$ 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

[0170] 或者 R_6 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中所述环系又可以被 R_7 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0171] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或同一个环原子上的两个 R_7 一起为氧代。

[0172] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_3 为 $-X_1-R_6$ ；

[0173] X_1 为氧；且 R_6 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 氰基烷基； C_{1-6} 羧基烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-6} 烷基；氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基；

[0174] 或者 R_6 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接，其中所述环系又可以被 R_7 取代一或多次，且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

[0175] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或同一个环原子上的两个 R_7 一起为氧代。

[0176] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_3 为 $-X_1-R_6$ ；

[0177] X_1 为氧；且 R_6 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 氰基烷基； C_{1-6} 羧基烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基- C_{1-6} 烷基；氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基；二 (C_{1-4} 烷基) 氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基；或 C_{2-6} 卤代炔基。

[0178] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_3 为 $-X_1-R_6$ ；

[0179] X_1 为氧；且 R_6 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接，其中所述环系又可以被 R_7 取代一或多次，且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

[0180] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或同一个环原子上的两个 R_7 一起为氧代。

[0181] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_3 为 $-X_1-R_6$ ；

[0182] X_1 为氧；且 R_6 为含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接，其中所述环系又可以被 R_7 取代一或多次，且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

[0183] 每个 R_7 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[0184] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 R_4 和 R_5 各为氢。

[0185] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物，其中 A 为包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元单环芳族环系，其中该环系可包含不超过 1 个选自氧和硫的杂原子，且其中所述基团 L 与环原子连接，该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接的环原子间

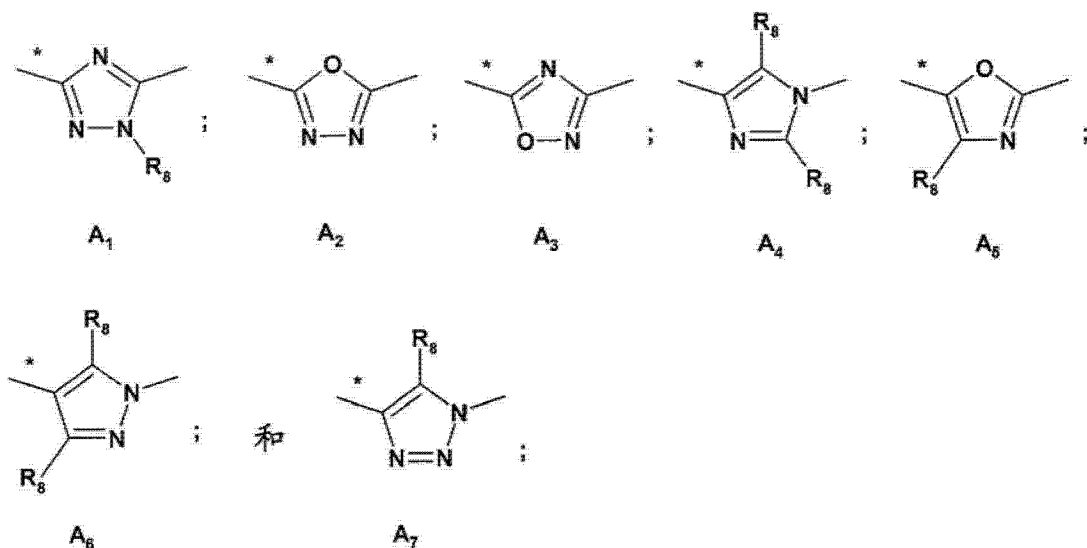
隔开,其中该环系可被 R_8 取代 1、2 或 3 次,并且其中氮环原子上的取代基不可以为卤素;每个 R_8 独立为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基;或在相邻环原子上的两个 R_8 与所述环原子一起形成可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的稠合 5-7 元单环芳族或不饱和的非芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_9 取代一或多次,其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;且其中每个 R_9 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基或相同环原子上的两个 R_9 一起为氧代。

[0186] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元单环芳族环系,其中该环系可包含不超过 1 个选自氧和硫的杂原子,其中所述基团 L 与环原子连接,该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接,其中该环系可被 R_8 取代 1、2 或 3 次,且其中氮环原子上的取代基不可以为卤素;每个 R_8 独立为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0187] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为选自下列的环系:吡咯、咪唑、吡唑、**噁唑**、**异噁唑**、三唑和**噁二唑**,且其中所述基团 L 与环原子连接,该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接,其中该环系可被 R_8 取代 1、2 或 3 次,且其中氮环原子上的取代基不可以为卤素;每个 R_8 独立为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

[0188] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为选自下列的环系:

[0189]



[0190] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 独立为氢;卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基;或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[0191] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_1 。

[0192] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_2 。

[0193] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_3 。

[0194] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_4 。

[0195] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_5 。

[0196] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_6 。

[0197] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物,其中 A 为 A_7 。

[0198] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-C(R_{10})_2-$; 且每个 R_{10} 独立为氢; 卤素; 氰基; 羟基; 硝基; 氨基; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基; 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{1-4} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; 二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基; C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 卤代烷氧基; C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷氧基; C_{1-6} 烷基氨基; 二 (C_{1-6} 烷基) 氨基; 或 C_{3-7} 环烷基, 其中一个碳原子可被氧原子替代, 其中 C_{3-7} 环烷基可直接与亚甲基连接或通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接, 且其中 C_{3-7} 环烷基可被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一或多次; 或两个 R_{10} 与它们连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基; 或两个 R_{10} 一起为氧代; 或两个 R_{10} 一起为亚氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代。

[0199] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-C(R_{10})_2-$; 且每个 R_{10} 为氢。

[0200] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-O-$ 。

[0201] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-N(R_{11})-$; 且 R_{11} 为氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基, 其中一个碳原子可被氧原子替代, 其中 C_{3-7} 环烷基可直接与氮原子连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接。

[0202] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-N(R_{11})-$; 且 R_{11} 为氢。

[0203] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 L 为 $-S(O)_2-$ 。

[0204] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-10 元单环或稠合多环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素。

[0205] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次; 且其中所述环系还可被卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素。

[0206] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次; 且其中所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0207] X_2 选自键、氧、氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0208] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 氨基烷基、 C_{1-4} 烷基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基;

[0209] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基, 其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替: 氧; 硫; 氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0210] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0211] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0212] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次; 和其中所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0213] X_2 选自键、氧;

[0214] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

[0215] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基, 其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替: 氧; 硫; 氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0216] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0217] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0218] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为苯基, 其中所述苯基在 L 基团的对位上被 $-X_3-B_1$ 取代一次, 且其中所述苯基还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0219] X_2 选自键、氧;

[0220] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

[0221] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基, 其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替: 氧; 硫; 氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0222] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0223] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0224] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次; 和其中所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0225] X_2 选自键、氧;

[0226] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

[0227] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基, 其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替: 氧; 硫; 氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0228] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0229] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0230] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 8-10 元稠合双环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0231] 每个 R_{12} 独立为卤素; 氰基; 硝基; 羟基; 氨基; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $-X_2-R_{13}$ 。

[0232] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9-10 元稠合双环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0233] 每个 R_{12} 独立为卤素; 氰基; 羟基; 氨基; $-X_2-R_{13}$;

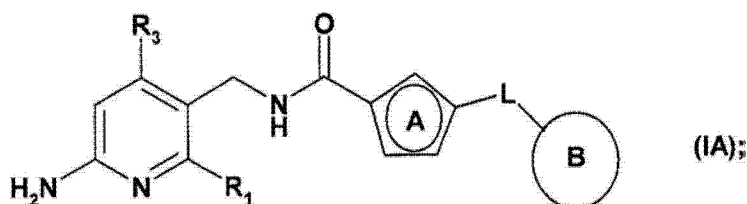
[0234] X_2 选自键; 氧; 和氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0235] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基。

[0236] 本发明化合物的其中一类为如下定义的式 I 化合物, 其中 B 为可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可被 R_{16} 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素。

[0237] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0238]

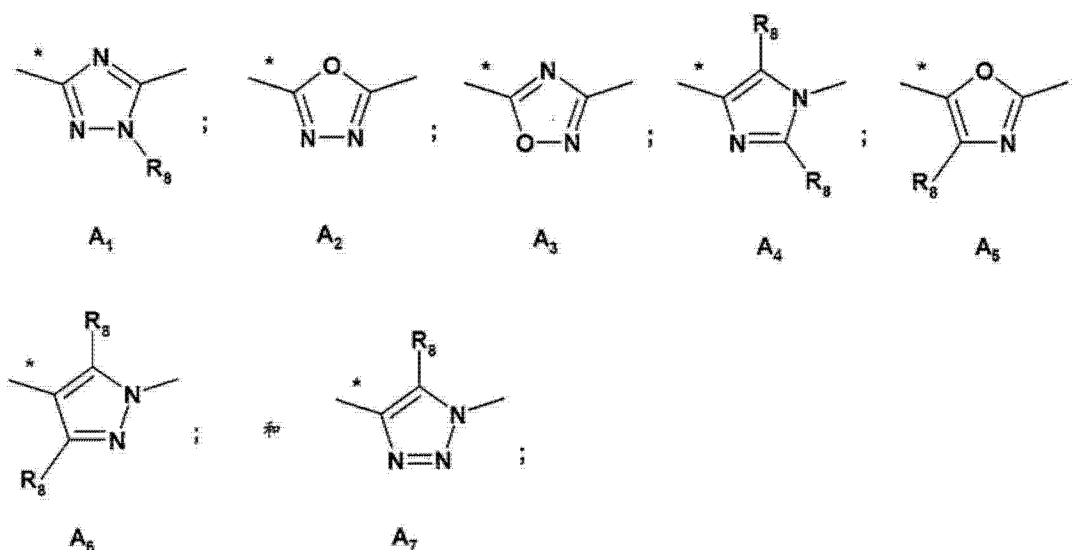


[0239] 其中

[0240] R_1 和 R_3 各自独立为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0241] A 为选自下列的环系:

[0242]



[0243] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 独立为氢;卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基;或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0244] L 为 $-C(R_{10})_2-$;且每个 R_{10} 为氢;

[0245] B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次;且其中所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次;且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0246] X_2 选自键;氧;

[0247] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

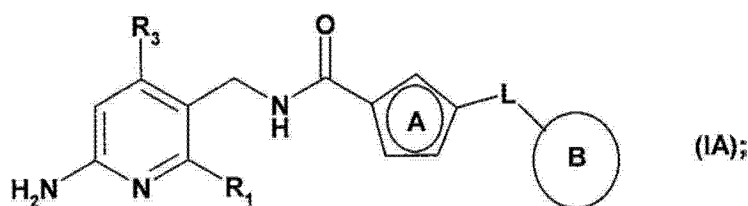
[0248] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替:氧;硫;氨基,可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0249] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次,且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;且

[0250] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0251] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0252]

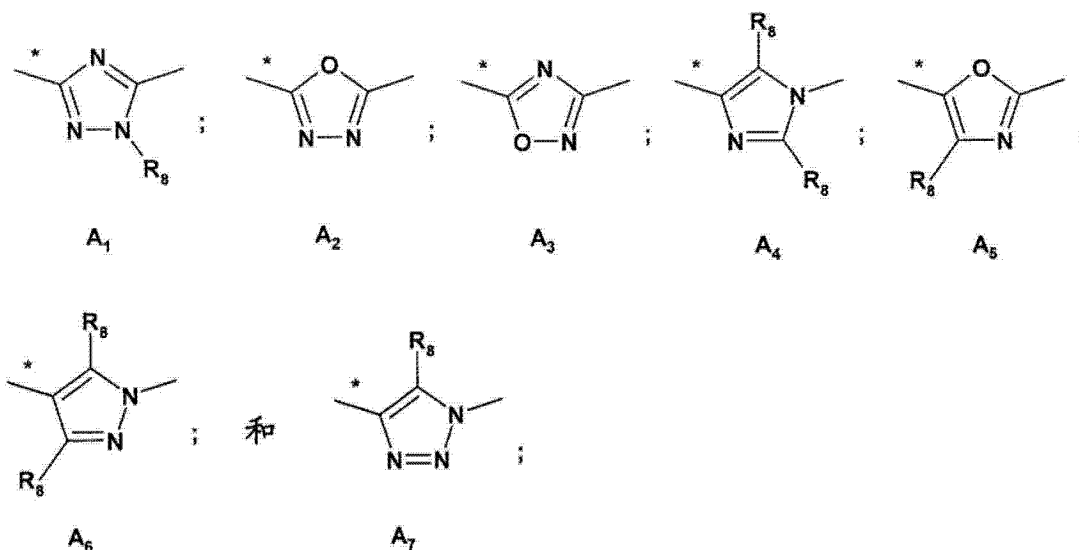


[0253] 其中

[0254] R_1 和 R_3 各自独立为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0255] A 为选自下列的环系:

[0256]



[0257] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 独立为氢;卤素; C_{1-4} 烷

基 ;C₁₋₄ 卤代烷基 ;C₁₋₄ 烷氧基 ;或 C₁₋₄ 卤代烷氧基 ;

[0258] L 为 -C(R₁₀)₂- ;且每个 R₁₀ 为氢 ;

[0259] B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9-10 元稠合双环芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系可被 R₁₂ 取代一或多次 ;且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素 ;

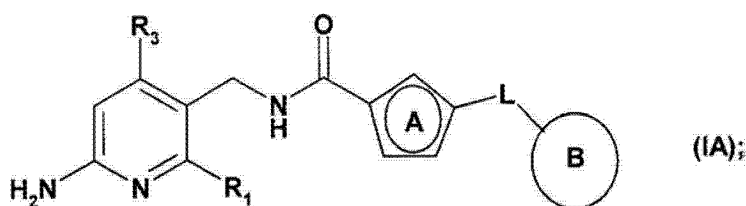
[0260] 每个 R₁₂ 独立为卤素 ;氰基 ;羟基 ;氨基 ;-X₂-R₁₃ ;

[0261] X₂ 选自键 ;氧 ;和氨基,可被 C₁₋₄ 烷基取代 ;和

[0262] R₁₃ 为 C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₆ 卤代烷基。

[0263] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0264]



[0265] 其中

[0266] R₁ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基 ;

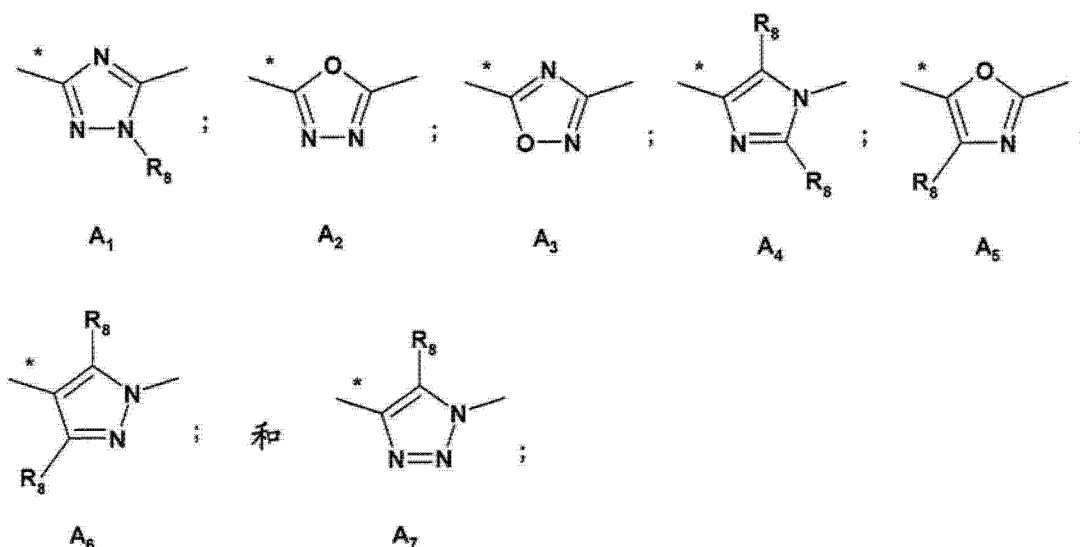
[0267] R₃ 为 -X₁-R₆ ;X₁ 为氧 ;且 R₆ 为 C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₆ 卤代烷基 ;C₁₋₆ 氰基烷基 ;C₁₋₆ 羧基烷基 ;C₁₋₆ 羟基烷基 ;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷氧基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷基羰基氧基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₆ 氨基烷基 ;C₁₋₄ 烷基氨基 -C₁₋₆ 烷基 ;二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 -C₁₋₆ 烷基 ;氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷基氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ;二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷基羰基氨基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基 ;二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基 ;C₂₋₆ 链烯基 ;C₂₋₆ 卤代链烯基 ;C₂₋₆ 炔基 ;C₂₋₆ 卤代炔基 ;

[0268] 或者 R₆ 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系可直接与 X₁ 基团连接或者通过 C₁₋₂ 亚烷基连接,其中所述环系又可以被 R₇ 取代一或多次,且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素 ;

[0269] 每个 R₇ 独立为卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基 ;或同一个环原子上的两个 R₇ 一起为氧代 ;

[0270] A 为选自下列的环系 :

[0271]



[0272] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 独立为氢;卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基;或 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0273] L 为 $-C(R_{10})_2-$;且每个 R_{10} 为氢;

[0274] B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-6 元单环芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次;且其中所述环系还可被卤素、氰基、羟基、氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一或多次;且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;

[0275] X_2 选自键;氧;

[0276] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

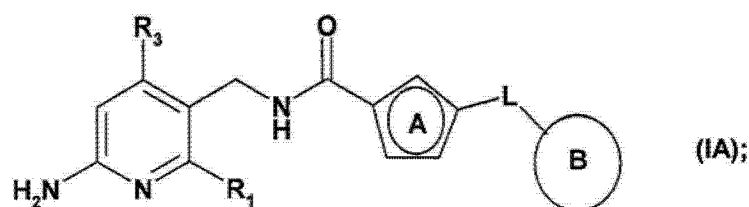
[0277] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可被选自以下的基团代替:氧;硫;氨基,可被 C_{1-4} 烷基取代;

[0278] B_1 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一或多次,且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素;且

[0279] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或相同环原子上的两个 R_{14} 一起形成氧代。

[0280] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0281]



[0282] 其中

[0283] R_1 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0284] R_3 为 $-X_1-R_6$; X_1 为氧;且 R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨

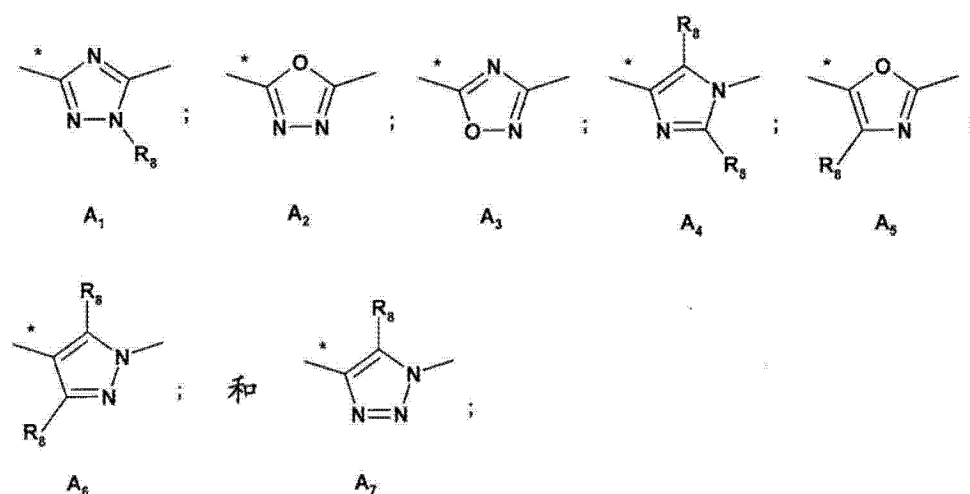
基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 二 $(C_{1-4}$ 烷基) 氨基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 二 $(C_{1-4}$ 烷基) 氨基羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; 二 $(C_{1-4}$ 烷基) 氨基磺酰基 $-C_{1-6}$ 烷基 ; C_{2-6} 链烯基 ; C_{2-6} 卤代链烯基 ; C_{2-6} 炔基 ; C_{2-6} 卤代炔基 ;

[0285] 或者 R_6 可为芳族、饱和的或不饱和的非芳族并且可包含 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 3-7 元单环环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系可直接与 X_1 基团连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中所述环系又可以被 R_7 取代一或多次, 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素 ;

[0286] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基 ; 或同一个环原子上的两个 R_7 一起为氧代 ;

[0287] A 为选自下列的环系 :

[0288]



[0289] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接, 且其中每个 R_6 独立为氢 ; 卤素 ; C_{1-4} 烷基 ; C_{1-4} 卤代烷基 ; C_{1-4} 烷氧基 ; 或 C_{1-4} 卤代烷氧基 ;

[0290] L 为 $-C(R_{10})_2-$; 且每个 R_{10} 为氢 ;

[0291] B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9-10 元稠合双环芳族环系, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次 ; 且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素 ;

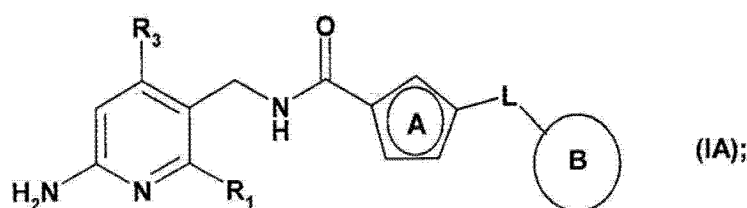
[0292] 每个 R_{12} 独立为卤素 ; 氰基 ; 羟基 ; 氨基 ; $-X_2-R_{13}$;

[0293] X_2 选自键 ; 氧 ; 和氨基, 可被 C_{1-4} 烷基取代 ; 且

[0294] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基 ; C_{1-6} 卤代烷基。

[0295] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0296]

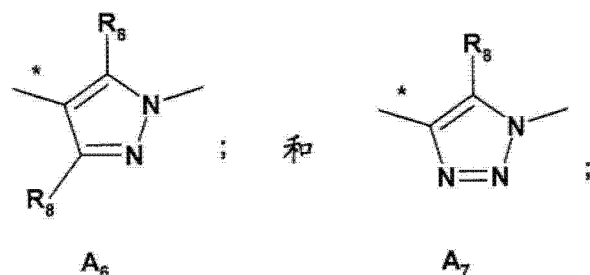


[0297] 其中

[0298] R_1 和 R_3 为 C_{1-4} 烷基；

[0299] A 为选自下列的环系：

[0300]



[0301] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 为氢；

[0302] L 为 $-C(R_{10})_2-$ ；且每个 R_{10} 为氢；

[0303] B 为可含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 9-10 元稠合双环芳族环系,其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子,且其中所述环系可被 R_{12} 取代一或多次；且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

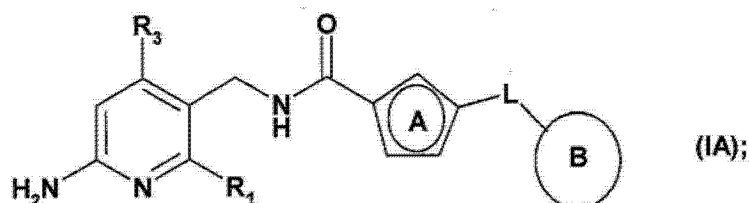
[0304] 每个 R_{12} 独立为卤素； $-X_2-R_{13}$ ；

[0305] X_2 选自键；且

[0306] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基。

[0307] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物：

[0308]

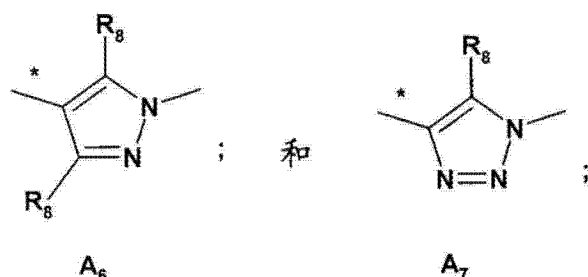


[0309] 其中

[0310] R_1 和 R_3 为 C_{1-4} 烷基；

[0311] A 为选自下列的环系：

[0312]



[0313] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 为氢；

[0314] L 为 $-C(R_{10})_2-$ ；且每个 R_{10} 为氢；

[0315] B 为喹啉基或吲哚基,其中所述喹啉基或吲哚基可被 R_{12} 取代一或多次；且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素；

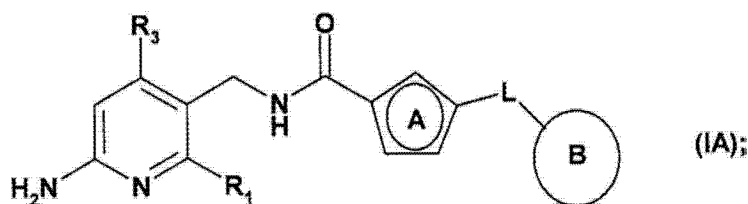
[0316] 每个 R_{12} 独立为卤素； $-X_2-R_{13}$ ；

[0317] X_2 选自键；且

[0318] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基 ; C_{1-6} 卤代烷基。

[0319] 本发明化合物的其中一类为式 IA 化合物,

[0320]

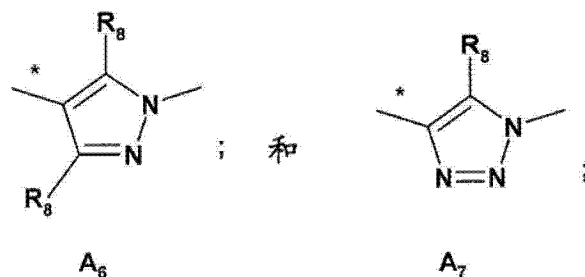


[0321] 其中

[0322] R_1 和 R_3 为 C_{1-4} 烷基 ;

[0323] A 为选自下列的环系 :

[0324]



[0325] 其中采用星号标记的键与甲酰胺基连接,且其中每个 R_8 为氢 ;

[0326] L 为 $-C(R_{10})_2-$;且每个 R_{10} 为氢 ;

[0327] B 为喹啉 -2- 基、喹啉 -3- 基、喹啉 -6- 基或吲哚 -3- 基,其中所述喹啉基或吲哚基可被 R_{12} 取代一或多次 ;且其中杂环环系中氮上的取代基不能为卤素 ;

[0328] 每个 R_{12} 独立为卤素 ; $-X_2-R_{13}$;

[0329] X_2 选自键 ;且

[0330] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基 ; C_{1-6} 卤代烷基。

[0331] 在一个实施方案中,本发明提供了选自下列的化合物 :

[0332] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺 ;

[0333] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基异噁唑-5-甲酰胺 ;

[0334] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺 ;

[0335] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺 ;

[0336] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 ;

[0337] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基噁唑-2-甲酰胺 ;

[0338] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲氧基苄基)噁唑-4-甲酰胺 ;

[0339] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡

啉-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0340] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0341] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0342] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[0343] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0344] N-((6-氨基-4-甲氧基-2-甲基吡啉-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0345] N-((6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基吡啉-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0346] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0347] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0348] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(吡啉-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0349] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0350] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[0351] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[0352] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[0353] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-((2-(苯基氨基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0354] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-((4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0355] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-((2-苄基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0356] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-((2-叔-丁基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0357] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-((2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0358] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啉-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0359] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啉-3-基)甲基)-1-(苯并呋喃-2-基甲基)-1H-吡

唑-4-甲酰胺；

[0360] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苯基噁唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0361] 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0362] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-吡咯-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0363] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0364] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0365] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0366] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0367] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0368] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0369] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0370] 1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0371] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0372] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯并呋喃-2-基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0373] 1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0374] 1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0375] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噻唑-4-甲酰胺；

[0376] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苯氧基呋喃-2-甲酰胺；

[0377] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0378] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(呋喃-2-基甲基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺；

[0379] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺；

- [0380] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(吗啉代磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;
- [0381] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;
- [0382] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;
- [0383] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;
- [0384] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0385] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(6-甲基吡嗪-2-基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0386] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噁唑-4-甲酰胺;
- [0387] 1-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0388] N-((6-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0389] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0390] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0391] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0392] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0393] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0394] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0395] 1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0396] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0397] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-吗啉代吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0398] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0399] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0400] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;

- [0401] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0402] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0403] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0404] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0405] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酰胺;
- [0406] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0407] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0408] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0409] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0410] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0411] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0412] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0413] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0414] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(环己基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0415] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苯氧基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0416] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0417] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0418] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0419] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0420] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苄基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

- [0421] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0422] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0423] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0424] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0425] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0426] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0427] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0428] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氨基甲酰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0429] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0430] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-甲基喹喔啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0431] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0432] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0433] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氰基苄基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
- [0434] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-3-甲酰胺;
- [0435] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0436] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉代甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0437] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-环丙基脲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0438] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0439] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡啶-4-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [0440] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

- [0441] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吗啉代磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0442] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(苯基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0443] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0444] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(哌啶-1-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0445] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(异丙基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0446] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉-4-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0447] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0448] 5-(氨基(苯基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [0449] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;
- [0450] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;
- [0451] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [0452] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0453] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(5-氯代噻吩-2-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0454] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0455] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0456] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0457] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0458] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [0459] 2-(4-((4-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸;
- [0460] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(氰基甲氧基)苄基)-1H-吡

唑-4-甲酰胺；

[0461] N-((6-氨基-2-甲基-4-(**噁**唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0462] N-((6-氨基-2-甲基-4-(**噁**唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0463] N-((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0464] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0465] 1-(4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0466] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0467] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0468] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0469] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0470] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0471] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0472] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0473] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0474] N-((6-氨基-4-(3,3-二甲基-2-氧代丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0475] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0476] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]**噁**嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0477] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0478] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[0479] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[0480] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(喹啉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0481] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-甲基喹啉-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0482] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0483] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0484] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0485] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0486] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,5,7-三甲基喹啉-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0487] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0488] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0489] N-(1-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)环丙基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0490] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0491] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[0492] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0493] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0494] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0495] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺;

[0496] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0497] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0498] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-氯代喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[0499] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,1-二氧化-2,3-二氢苯并

[b] 噻吩-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,和

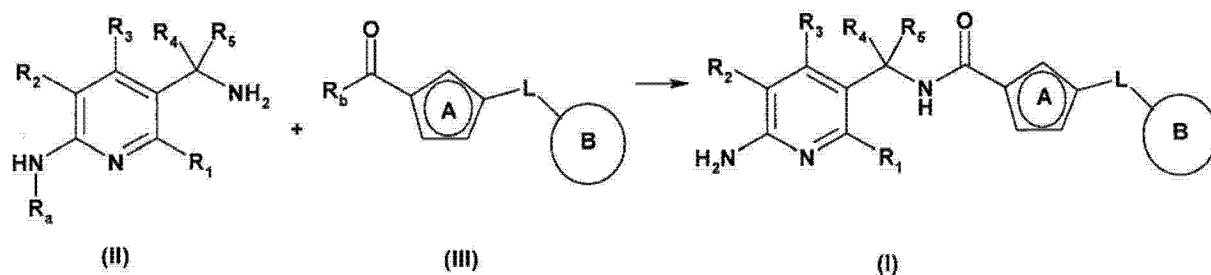
[0500] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基噻啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[0501] 在一个实施方案中,本发明提供了化合物(S)-5-(氨基(苯基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。

[0502] 在另一方面中,本发明还提供了生产式 I 化合物的方法。根据流程 1 中所述的下述方法可以获得式 I 化合物:

[0503] 流程 1:

[0504]

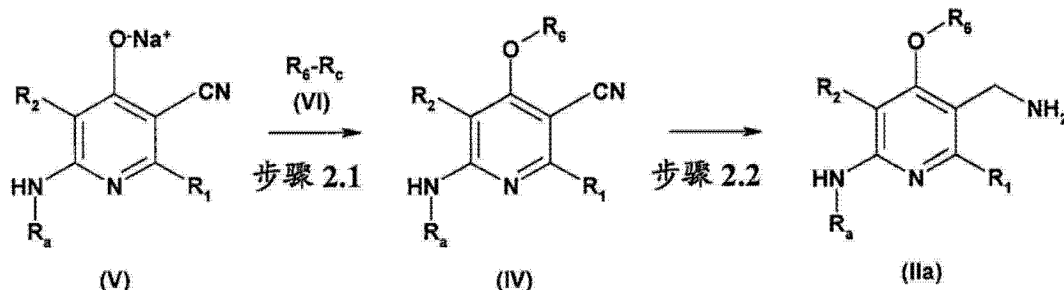


[0505] 式 I 化合物可以在适宜碱的存在下于适宜的溶剂中通过式 II 化合物与式 III 化合物反应获得,在式 II 化合物中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如式 I 中所定义且 R_a 为氢或胺保护基团,例如 C_{1-6} 烷氧基羰基(例如叔丁基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基或苄基甲氧基羰基);在式 III 化合物中,A、L 和 B 如式 I 中所定义,且 R_b 为羟基、卤素或 C_{1-6} 烷氧基;所述适宜的碱为例如三甲基吡啶、N,N-二异丙基乙基胺(DIPEA)、三乙胺或 4-DMAP(4-二甲氨基吡啶);所述适宜的溶剂为例如二甲基甲酰胺(DMF)、DMSO(二甲基亚砜)、四氢呋喃(THF)或 DCM;且如果 R_b 为羟基,则在适宜的偶合试剂,例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)、丙基磷酸酐、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU)或 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氧-1,3,2-二氮杂磷杂苯(phosphorine)(BEMP)中进行反应;且如果 R_a 为胺保护基团,接着脱除胺保护官能度。

[0506] 根据流程 2 中所述的下述方法可以获得式 IIa 化合物:

[0507] 流程 2:

[0508]



[0509] 步骤 2.1:可以在适宜的碱的存在下于适宜的溶剂中通过式 V 的腈与式 VI 化合物反应获得式 IV 的腈,在式 V 的腈中, R_1 和 R_2 如式 I 中所定义且 R_a 为氢或胺保护基团,例如 C_{1-6} 烷氧基羰基,例如叔丁基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基或苄基甲氧基羰基;在式 VI 化合物中, R_6 如式 I 中所定义,且 R_c 为离去基团,例如甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三

氟甲磺酸酯基或卤素；所述适宜的碱为例如碳酸钾或碳酸铯；所述适宜的溶剂为例如 DMF 或 DMSO；在式 IV 的腈中， R_1 、 R_2 和 R_6 如式 I 中所定义，且 R_a 为氢或胺保护基团，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基，例如叔丁基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基或苄基甲氧基羰基。

[0510] 步骤 2.2：可以于适宜的溶剂中任选在适宜的酸或碱的存在下，通过式 IV 的腈与适宜的氢化剂反应获得式 IIa 化合物，在式 IIa 化合物中， R_1 、 R_2 和 R_6 如式 I 中所定义，且 R_a 为氢或胺保护基团，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基，例如叔丁基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、苄基氧基羰基或苄基甲氧基羰基；所述适宜的氢化剂为例如二异丁基氢化铝、硼烷或在钨 / 炭、阮内镍或氧化铂中的氢；任选在适宜的酸或碱（例如 HCl 或氨）存在下，采用在钨 / 炭、阮内镍或氧化铂中的氢，对于二异丁基氢化铝或硼烷，适宜的溶剂为例如 THF，对于在钨 / 炭、阮内镍或氧化铂中的氢，适宜的溶剂选自甲醇、乙醇和氯仿。

[0511] 式 I 的其它化合物还可以由式 I 化合物（根据流程 1 所述的方法制备）通过还原、氧化和 / 或所得化合物的其它官能化获得，和 / 或通过任何任选存在的保护基团的裂解并回收如此获得的式 I 化合物获得。

[0512] 所述反应可以根据例如实施例中所所述的常规方法实现。

[0513] 因此，反应混合物的处理和所述化合物的纯化可以根据已知的方法达到。

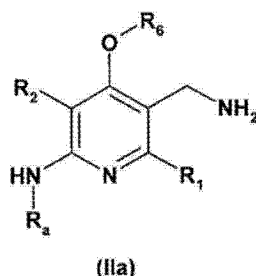
[0514] 可以根据已知的方法由游离碱制备酸加成盐，反之亦然。

[0515] 式 I 化合物还可以通过例如实施例中的其它常规方法制备，所述方法为本发明的另一方面。

[0516] 原料（例如式 III、V 和 VI 化合物）为已知的或者可以根据常规方法采用已知化合物制备，例如如实施例中所所述的。

[0517] 在另一方面中，本发明还提供了式 IIa 化合物：

[0518]



[0519] 其中 R_1 、 R_2 和 R_6 如式 I 所定义，且 R_a 为氢或胺保护基团，例如 C_{1-6} 烷氧基羰基，例如叔丁基氧基羰基。优选 R_a 为氢。

[0520] 在另一方面中，本发明提供了包含本发明化合物以及可药用载体的药用组合物。该药用组合物可以根据具体的给药方式配制，所述给药方式例如口服、肠胃外给药和直肠给药等。此外，本发明药用组合物可以制为固体形式（包括胶囊、片剂、丸剂、颗粒剂、粉末或栓剂）或液体形式（包括溶液、悬浮液或乳剂）。该药用组合物可以经历常规制药操作（例如杀菌）和 / 或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0521] 通常，该药用组合物为含有活性成分以及以下成分的片剂和明胶胶囊：

[0522] a) 稀释剂，例如，乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸；

[0523] b) 润滑剂，例如，二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和 / 或聚乙二醇；对于片

剂还有

[0524] c) 粘合剂,例如,硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烷基吡咯烷酮 ;如需要

[0525] d) 崩解剂,例如,淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物 ;和 / 或

[0526] e) 吸附剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0527] 片剂可根据本领域已知的方法薄膜包衣或肠包衣。

[0528] 适用于口服的组合物在以下形式中含有有效量的本发明化合物 :片剂、锭剂、水或油悬浮液、可分散粉末或颗粒剂、乳化剂、硬或软胶囊或糖浆或酞剂。根据本领域任何已知用于生产药用组合物的方法制备用于口服使用的组合物,并且所述组合物可以含有一或多个选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供药学上美观且美味的制剂。片剂含有添加了无毒性的可药用赋形剂的活性成分,所述赋形剂适于制备片剂。此类赋形剂例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠 ;粒化剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸 ;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶 ;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。所述片剂为无包衣的或者通过已知技术包衣以延缓在肠胃道中的分解和吸收,并因此在较长的时间内提供持久的作用。例如,可以采用时间延缓材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。口服使用的制剂可以为硬明胶胶囊的形式,其中活性成分与惰性固体稀释剂混合,所述稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土 ;或为软明胶胶囊的形式,其中活性成分与水或油介质混合,例如花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0529] 某些可注射性组合物为液体等张溶液或悬浮液,且栓剂由脂肪乳剂或悬浮液便利地制备。此类组合物可为无菌的和 / 或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿或乳化剂、溶剂促进剂、盐 (以调节渗透压) 和 / 或含有缓冲剂。此外,此类组合物还可以含有其它治疗有价值的物质。所述组合物分别根据常规混合、粒化或包衣方法制备并含有约 0.1-75% 或 1-50% 的活性成分。

[0530] 用于透皮给药的适宜组合物包含有效量的本发明化合物以及载体。载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂,以协助药物通过宿主皮肤。例如,透皮装置为绷带形式,该装置包含一个被衬、含有所述化合物以及任选含有载体的储药库、任选包含一个速率控制屏障以在控制的并且预定的速率下于一段延长的时间内将化合物递送至宿主的皮肤,以及将装置固定在皮肤上的工具。

[0531] 用于局部给药 (例如对于皮肤和眼睛给药) 的适宜组合物包括水溶液、悬浮液、软膏、霜剂、凝胶或喷剂 (例如通过气溶胶等递送)。此类局部递送系统尤其适用于真皮给药,例如用于治疗皮肤癌,例如在防晒霜、洗剂、喷剂等中预防使用。因此,所述组合物在本领域已知局部 (包括化妆品) 制剂中尤其适用。所述组合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0532] 如本文中使用的局部给药还可适合吸入或鼻内给药。此类给药方式以干粉形式由使用或不适用适宜抛射剂的加压容器、泵、喷雾器或雾化器经干粉吸入器或气雾喷雾器便利递送 (单独或作为混合物,例如与乳糖的干混料或混合的成分颗粒,例如与磷脂)。

[0533] 因为水可能促进某些化合物的降解,因此本发明还提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药用组合物和剂量形式。

[0534] 本发明的无水药用组合物和剂量形式可以采用无水或低水分材料并在低水分或

低湿度条件下制备。无水药用组合物可制备并储存以维持其无水性质。因此,无水组合物优选采用已知材料包装以防止其暴露于水,使所述无水组合物可以放入适宜的处方套盒(formulary kit)中。适宜包装的实例包括但不限于密封箔、塑料、单元剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装和条状包装。

[0535] 本发明还提供了含有一或多个降低作为活性成分的本发明化合物降解速率的试剂的药用组合物和剂量形式。所述试剂(本文中称为“稳定剂”)包括但不限于抗氧剂(例如抗坏血酸)、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0536] 本文中使用的术语“可药用载体”包括任何和所有本领域普通技术人员已知的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),18th Ed.Mack Printing Company,1990, pp.1289-1329)。除了任何与活性成分不相容的常规载体,上述载体在治疗或药用组合物中的用途为预期的。

[0537] 游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物显示了有价值的药理学特性,例如血浆激肽释放酶抑制特性,例如在下一部分中提供的体外和体内实验中所显示的并因此可用于治疗中。

[0538] 本发明化合物可用于治疗以下疾病,例如:

[0539] 遗传性血管性水肿(HAE)、视网膜病或糖尿病性视网膜病、增生性和非增生性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿(DME)、临床显著性黄斑水肿(CSME)、黄斑囊样水肿(CME)、白内障摘除术后 CME、冷冻疗法引起的 CME、葡萄膜炎引起的 CME、血管阻塞(例如视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞或半视网膜静脉阻塞)后 CME、视网膜水肿、糖尿病性视网膜病中白内障手术相关并发症、高血压性视网膜病、视网膜创伤、干性和湿性老年性黄斑变性(AMD)、缺血-再灌注损伤(例如所有与组织和/或器官移植相关的)、手术引起的脑部损伤、局灶性脑部局部缺血、全脑部局部缺血、神经胶质瘤相关性水肿、脊椎损伤、疼痛、局部缺血、局灶性脑部局部缺血、神经学和认知缺乏、深静脉血栓形成、中风、心肌梗塞、后天性药物(ACE-抑制剂)相关性血管性水肿、水肿、高原脑水肿、细胞毒性脑水肿、渗压性脑水肿、阻塞性脑积水、辐射引起的水肿、淋巴水肿、创伤性脑损伤、溢血性中风(例如,脑卒中或蛛网膜下中风)、脑内出血、缺血性中风的出血性转化、与损伤或手术相关的脑部创伤、脑动脉瘤、动静脉畸形、外科手术中的血液损失减少(例如心胸外科手术、例如心肺搭桥术或冠状动脉旁路移植术)、例如血栓形成的血液凝固障碍、瘙痒、具有炎症成分的疾病(例如多重硬化症)、癫痫、脑炎、阿尔兹海默症、日间过度嗜睡症、原发性高血压、糖尿病或高脂血症相关的血压升高、肾功能不全、慢性肾病、心力衰竭、微量白蛋白尿、蛋白尿、尿蛋白、与血管渗透性升高相关的疾病(例如升高的视网膜血管渗透性,升高的腿、脚、脚踝血管渗透性)、脑出血、微量白蛋白尿、蛋白尿和尿蛋白、深静脉血栓形成、溶解纤维蛋白治疗后的凝结、心绞痛、血管性水肿、败血症、关节炎(例如类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎)、狼疮、痛风、银屑病、心肺搭桥术过程中的血液流失、炎症性肠病、糖尿病、糖尿病并发症、感染性疾病、星形胶质细胞活化相关疾病(例如阿尔兹海默症或多重硬化症)、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化症、克雅二氏病、中风、癫痫和创伤(例如脑部创伤)。

[0540] 本发明化合物对于视网膜病和水肿相关性疾病的治疗尤其有效。

[0541] 因此,在另一实施方案中,本发明提供了作为药物的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物的用途。

[0542] 在另一实施方案中,本发明提供了游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物在治疗中的用途。

[0543] 在另一实施方案中,所述治疗的疾病为通过抑制血浆激肽释放酶缓解的疾病。在另一实施方案中,所述疾病选自上文列示的那些疾病,例如视网膜病和水肿相关性疾病。

[0544] 在另一实施方案中,本发明提供了治疗疾病的方法,所述疾病通过抑制血浆激肽释放酶缓解,所述方法包括给予治疗可接受量的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物。在另一实施方案中,所述疾病选自上文列示的那些疾病,例如视网膜病和水肿相关性疾病。

[0545] 在一个实施方案中,本发明提供了抑制患者中血浆激肽释放酶的方法,其中所述方法包括给予患者治疗有效量的式 I 化合物。

[0546] 在另一实施方案中,本发明提供了治疗患者中血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法,其中所述方法包括给予患者治疗有效量的式 I 化合物。优选所述疾病或所述病症为视网膜病和水肿相关性疾病。

[0547] 在又一实施方案中,本发明提供了用于治疗患者中血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的式 I 化合物的用途。

[0548] 在又一实施方案中,本发明提供了用于治疗患者中以血浆激肽释放酶活性异常为特征的疾病或病症的式 I 化合物的用途。优选所述病症或所述疾病为选自视网膜病和水肿相关性疾病。

[0549] 术语本发明化合物“治疗有效的量”指引起患者生物学或医学反应的本发明化合物的量,所述反应例如降低或抑制酶或蛋白活性或者改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病发展或者预防疾病等。在一个非限制性实施方案中,术语“治疗有效的量”指本发明化合物的量,当给药于患者时,所述量能够有效 (1) 至少部分缓解、抑制、预防和 / 或改善 (i) 血浆激肽释放酶介导的或 (ii) 血浆激肽释放酶活性相关的或 (iii) 血浆激肽释放酶活性异常为特征的病症或障碍或疾病;或 (2) 降低或抑制血浆激肽释放酶活性;或 (3) 降低或抑制血浆激肽释放酶表达。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效的量”指本发明化合物的量,当给药于细胞或组织或非细胞性生物学物质或介质时,所述量能够有效至少部分降低或抑制血浆激肽释放酶活性;或至少部分降低或抑制血浆激肽释放酶表达。

[0550] 本文中使用的术语“患者”指动物。优选所述动物为哺乳动物。患者还指例如,灵长类(例如,人类)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、小鼠、大鼠、鱼、鸟等。在优选的实施方案中,所述患者为人类。

[0551] 本文中使用的术语“抑制”指减轻或压制给定的病症、症状或障碍或疾病,或者有效降低生物学活性或进程的基线活性。

[0552] 本文中使用的术语“治疗”任何疾病或病症指在一个实施方案中改善疾病或病症(即,减慢或阻止或降低疾病或至少一个其临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”指缓解或改善至少一个物理参数,包括患者未觉察的那些。在另一个实施方案中,“治疗”指调节疾病或疾病,包括物理地(例如稳定可觉察症状)、生物学地(例如稳定物理参数)或两者皆有。在另一个实施方案中,“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发病或发展或进展。

[0553] 药用组合物或本发明的组合可以以约 1-1000mg 活性成分或约 1-500mg 或约 1-250mg 或约 1-150mg 或约 0.5-100mg 或约 1-50mg 活性成分的单位剂量给予约 50-70kg 的患者。化合物、药用组合物或结合的治疗有效剂量取决于患者的种属、体重、年龄和个体情况、疾病或病症或者需要治疗的严重性。内科医师、临床医师或兽医的普通技术人员可以容易地决定每个活性成分需要预防、治疗或抑制疾病或病症进展的有效量。

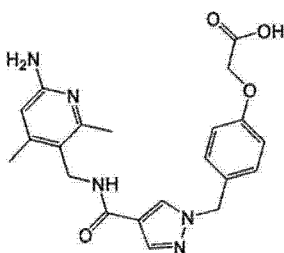
[0554] 上文引用的剂量特性在体外和体内实验中采用便利的哺乳动物（例如大鼠、小鼠、狗、猴或分离的器官、组织及其制备物）验证。本发明化合物可在体外以溶液形式（例如水溶液）以及在体内肠内的、肠胃外的、便利地静脉内的例如以悬浮液或水溶液的形式应用。体外剂量的范围为约 10^{-3} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度。体内治疗有效量的范围取决于给药途径，为约 0.1-500mg/kg 或约 1-100mg/kg.。

[0555] 本发明化合物的活性根据本文所述的方法采用体外和体内方法测定。

[0556] 本发明化合物可与至少一种其它治疗药剂同时给药或之前给药或之后给药。本发明化合物可通过相同或不同的给药途径分别给药或者在同一药用组合物中一起给药。

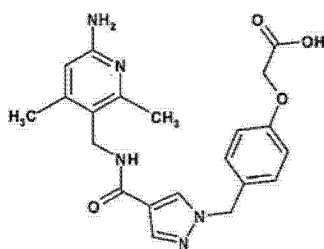
[0557] 下述实施例说明了但不限制本发明。在所有实施例中所示的结构式中，甲基以开放的化学键表示。例如，实施例 134 中以下式表示：

[0558]



[0559] 或者：

[0560]



[0561] 缩略词：

[0562] ACN 乙腈

[0563] AcOH 乙酸

[0564] BEMP 2-叔-丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯 (phosphorine)

[0565] br 宽信号 (NMR)

[0566] DCM 二氯甲烷

[0567] DIBAL-H 二异丁基氢化铝

[0568] DIPEA N,N-二异丙基乙基胺

[0569] 4-DMAP 4-二甲基氨基吡啶

[0570] DMF 二甲基甲酰胺

[0571]	DMSO	二甲基亚砷
[0572]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0573]	EA	乙酸乙酯
[0574]	EtOH	乙醇
[0575]	h	小时
[0576]	HBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0577]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0578]	HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
[0579]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0580]	HPLC	高压液相色谱法
[0581]	LHMDS	双(三甲基甲硅烷基)氮化锂
[0582]	LiOH	氢氧化锂
[0583]	MeOH	甲醇
[0584]	min	分钟
[0585]	MS	质谱
[0586]	NMR	磁核共振光谱法
[0587]	PTFA	聚四氟乙烯
[0588]	quant.	定量的
[0589]	rt	室温
[0590]	Rt	保留时间
[0591]	TBME	甲基叔丁基醚
[0592]	TFA	三氯乙酸
[0593]	THF	四氢呋喃
[0594]	UPLC	超高效液相色谱法

[0595] 实验：

[0596] 采用 Bruker AM 300 分光仪记录 ^1H NMR 光谱。采用 Agilent 1100 或 1200 系列仪器进行 HPLC。采用 Agilent 1100 系列仪器、UPLC-MS Waters Alliance 2690 仪器或 UPLC-MS Waters Acquity SQD 系统测定质谱和 LC/MS。

[0597] 方法 A :LC-MS(方法 A) 仪器 :Agilent 1100 系列 ;柱 :Waters Sunfire 2.5um C18, $3\times 30\text{mm}$, 流速 1.4mL/min, 40°C ;溶剂 : CH_3CN (0.1% CHOOH) = A ; H_2O (0.1% CHOOH) = B ;梯度 :0-2.5min :A/B = 10/90-98/2, 0.5min :98% A, 0.1min :A/B = 98/2-10/90。

[0598] 方法 B :UPLC-MS Waters Alliance2690 ;柱 :Acquity HSS T3, 1.8um, $2.1\times 50\text{mm}$, 流速 1.2ml/min., 60°C , 溶剂 : CH_3CN (0.05% HCOOH) = A, H_2O (0.05% HCOOH) = B, 梯度 :0-1.5min :A/B = 10/90-95/5。

[0599] 方法 C :HPLC 仪器 :Agilent1100 系列 ;柱 :Agilent Eclipse1.8um, XBD-C18, $4.6\times 50\text{mm}$, 流速 1.0mL/min, 30°C ;溶剂 : CH_3CN (0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) = A ; H_2O (0.1% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) = B ;梯度 :0-3min :A/B = 5/95-100/0, 1.5min :100% A, 0.5min :A/B100/0-5/95。

[0600] 方法 D :MS 仪器 :Agilent1100 系列 ;检测 :API-ES, +/-。

[0601] 方法 E :HPLC 仪器 :Agilent1100 系列 ;柱 :Agilent Eclipse1.8um, XBD-C18,

2.1×30mm,流速 0.6mL/min,30℃;溶剂:CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H) = A;H₂O(0.1% CF₃CO₂H) = B;梯度:0-6min:A/B = 5/95-100/0,1.5min:100% A,0.5min:A/B100/0-5/95。

[0602] 方法 F:UPLC-MS Waters Acquity;UPLC;柱:AcquityUPLC HSST3 1, 8 μm 2.1mm×50mm;流速:1.2ml/min;60℃.;溶剂:A水+0.1% HCOOH/B 乙腈+0.1% HCOOH;0-0.5min90A : 10B;0.5-2.0min90A : 10B-5A : 95B;2.0-3.0min5A : 95B。

[0603] 方法 G:HPLC 仪器 Agilent1100 系列;柱:Waters SunFire,2.5μm,3×30mm,流速 1.4ml/min,40℃;溶剂:H₂O(0.1% CF₃CO₂H);CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H);梯度:FAST2.5min 内 10-98% CH₃CN)。

[0604] 方法 H:HPLC 仪器 Agilent1200 系列;柱:Agilent eclipse XDB-C18,1.8μm,2.1×30mm,流速 0.6mL/min,30℃;溶剂:CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H) = A, H₂O(0.1% CF₃CO₂H) = B;梯度:0-3min:A/B = 5/95-100/0,3-3.75min:100% A,3.75-4min:A/B = 100/0-5/95。

[0605] 方法 I:Agilent1100 系列,LC-ZMD;柱 XBridge C18;2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+5% 乙腈/B 乙腈+0.5-1.0% HCOOH;0-1.7min90A : 10B-5A : 95B,1.6ml/min 流速;1.7-2.4min5A : 95B,2.4ml/min 流速;柱温 50℃。

[0606] 方法 J:HPLC 仪器 Agilent1100 系列;柱:Waters Symmetry C18,3.5μm,2.1×50mm,流速 0.6ml/min,40℃;溶剂:CH₃CN(0.1% CF₃CO₂H) = A, H₂O(0.1% CF₃CO₂H) = B 梯度:0-3.5min:A/B = 5/95-95/5。

[0607] 方法 K:(Rt_K = 保留时间 K)Agilent1100 系列,LC-MSD;柱 X-Bridge C18 2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+0.05% 甲酸+3.75mM 乙酸铵/B 乙腈+0.04% 甲酸;0-1.70min90A : 10B-5A : 95B,流速 1.2-1.4ml/min;1.70-2.40min5A : 95B,流速 1.4-2.4ml/min;2.40-2.45min10A : 90B-90A : 10B,流速 2.4ml/min;2.45-2.50min90A : 10B,流速 2.4-1.2ml/min;柱温 50℃。

[0608] 方法 L:(Rt_L = 保留时间 L)Agilent1100 系列,LC-MSD;柱 X-Bridge C18 2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+0.05% 甲酸+3.75mM 乙酸铵/B 乙腈+0.04% 甲酸;0-3.70min95A : 5B-5A : 95B,流速 1.2-1.4ml/min;3.70-4.40min5A : 95B,流速 1.4-2.4ml/min;4.40-4.45min5A : 95B-95A : 5B,流速 2.4ml/min;4.45-4.50min95A : 5B,流速 2.4-1.2ml/min;柱温 50℃。

[0609] 方法 M:(Rt_M = 保留时间 M):Agilent1100 系列,LC-MSD;柱 X-Bridge C18 2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+0.05% 甲酸+3.75mM 乙酸铵/B 乙腈+0.04% 甲酸;0-0.50min99A : 1B,流速 1.2ml/min;0.50-2.20min99A : 1B-5A : 95B,流速 1.2-1.4ml/min;2.20-2.90min5A : 95B,流速 1.4-2.4ml/min;2.90-2.95min5A : 95B-99A : 1B,流速 2.4-1.2ml/min;柱温 50℃。

[0610] 方法 N:(Rt_N = 保留时间 N):Agilent1100 系列,LC-MSD;柱 X-Bridge C18 2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+0.05% TFA/B 乙腈+0.04% TFA;0-0.50min99A : 1B,流速 1.2ml/min;0.50-2.20min99A : 1B-5A : 95B,流速 1.2-1.4ml/min;2.20-2.90min5A : 95B,流速 1.4-2.4ml/min;2.90-2.95min5A : 95B-99A : 1B,流速 2.4-1.2ml/min;柱温 50℃。

[0611] 方法 O:(Rt_O = 保留时间 O):Agilent1100 系列,LC-MSD;柱 X-Bridge C18 2.5 μm;3×30mm;梯度:A 水+0.05% TFA/B 乙腈+0.04% TFA;0-1.70min90A : 10B-5A : 95B,流速 1.2-1.4ml/min;1.70-2.40min5A : 95B,流速 1.4-2.4ml/min;

2.40-2.45min10A : 90B-90A : 10B, 流速 2.4ml/min; 2.45-2.50min90A : 10B, 流速 2.4-1.2ml/min; 柱温 50℃。

[0612] 方法 P: (R_{t_p} = 保留时间 P): Waters2795Alliance HT, LC-MSD; 柱 X-Terra C18 3.5 μ m; 4.6 $\times$ 20mm; 梯度: A 水+0.1% TFA/B 乙腈+0.1% TFA; 0-8min95A : 5B-0A : 100B, 流速 2ml/min; 8-9.80min0A : 100B, 流速 2ml/min; 9.80-9.81min0A : 100B-95A : 5B, 流速 2-0.1ml/min; 柱温 45℃。

[0613] 方法 Q: (R_{t_q} = 保留时间 Q): Waters2795Alliance HT, LC-MSD; 柱 Sunfire C18 5 μ m; 4.6 $\times$ 50mm; 梯度: A 水+0.1% TFA/B 乙腈+0.1% TFA; 0-8min97A : 3B-17A : 83B, 流速 2ml/min; 8-9.80min17A : 83B-0A : 100B, 流速 2ml/min; 9.80-9.81min0A : 100B-95A : 5B, 流速 2-0.1ml/min; 柱温 45℃。

[0614] 方法 R: Agilent1100 系列, LC-ZMD; 柱 XBridge C18; 2.5 μ m; 3 $\times$ 30mm; 梯度: A 水+5% 乙腈/B 乙腈+0.05% TFA; 0-1.7min90A : 10B-5A : 95B, 1.6ml/min 流速; 1.7-2.4min5A : 95B, 2.4ml/min 流速; 柱温 50℃。

[0615] 方法 S: Agilent1100 系列, LC-ZMD; 柱 XBridge C18; 2.5 μ m; 3 $\times$ 30mm; 梯度: A 水+5% 乙腈/B 乙腈+0.05% TFA; 0-0.5min99A : 1B, 1.4ml/min 流速; 0.5-2.2min99A : 1B-5A : 95B, 1.6ml/min 流速; 2.2-2.9min5A : 95B, 2.4ml/min 流速; 柱温 50℃。

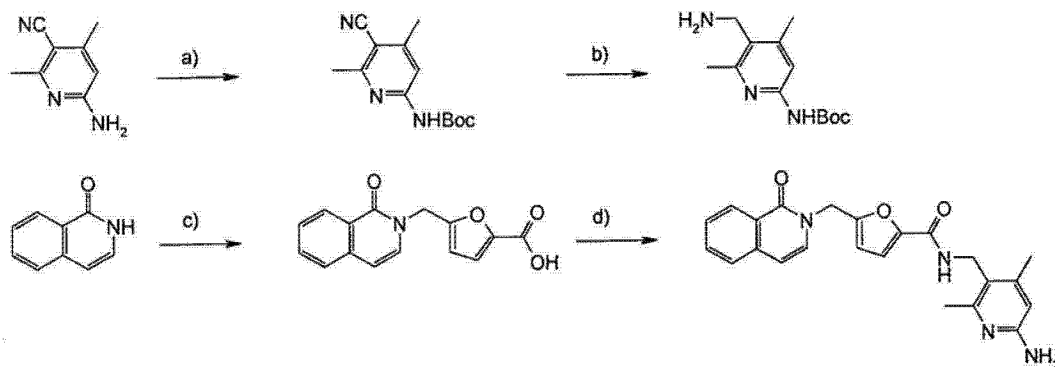
[0616] 方法 T: Agilent1100 系列, LC-ZMD; 柱 Ascentis Express FusedCore C18 2.7 μ m; 2.1 $\times$ 30mm; 梯度: A 水+0.05% TFA/B 乙腈+0.04% TFA; 0-1.40min98A : 2B-2A : 98B; 1.40-2.15min2A : 98B; 流速 1.2ml/min; 柱温 50℃。

[0617] 方法 U: LC-MS(方法 V) 仪器: Agilent1100 系列; 柱: Waters Sunfire2.5um C18, 3 $\times$ 30mm, 流速 1.4mL/min, 40℃; 溶剂: CH₃CN(0.1% TFA) = A; H₂O(0.1% TFA) = B; 梯度: 0-2.5min : A/B = 10/90-98/2, 0.5min : 98% A, 0.1min : A/B = 98/2-10/90。

[0618] 方法 V: UPLC-MS Waters Acquity; UPLC; 柱 Acquity UPLC HSS T3 1, 8 μ m 2.1mm $\times$ 50mm; 流速 1.2ml/min; 60℃; 溶剂: A 水+0.05% HCOOH+ 乙酸铵 (3.75mM)/ B 乙腈+0.04% HCOOH; 0-0.5min90A : 10B; 0.5-2.0min90A : 10B-5A : 95B; 2.0-3.0min5A : 95B。

[0619] 实施例 1: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酰胺;

[0620]



[0621] a) 5-氰基-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0622] 于室温,向 6-氨基-2,4-二甲基烟腈(10g,67.9mmol,根据 K. Sato, M. Shashi, T. Amakasu, K. Takeda, Bulletin of the Chemical Society of Japan 1969, 42, 2319 所述方法制备)和 DMAP(0.830g,6.79mmol)的 THF(200ml)混合物中加入 Boc₂O(27.5g, 126mmol),搅拌反应混合物 14h,然后浓缩,经柱色谱纯化(CombiFlash Companion, 120g SiO₂,庚烷-庚烷:EA3:1),得到单-和双保护的原料的混合物。将该混合物溶于 MeOH(270ml)和 DCM(80ml),冷却至 0℃,加入 NaOH(1N,102ml,102mmol)和 H₂O₂(35%, 8.92ml,102mmol),于 0℃搅拌反应混合物 75min,此时 LCMS 表明完全转化,将反应混合物转移至 Na₂SO₃水溶液(2N,300ml,600mmol)中,真空浓缩至约 300ml(浴温<50℃),用 DCM(6×150ml)萃取,经硫酸钠干燥合并的萃取物,过滤并浓缩至干燥,得到所需产物。LCMS Rt_M = 1.97min, [M+H]⁺ = 248.2。

[0623] b)5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0624] 于 Ar 环境中,向 5-氰基-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(10.8g, 43.7mmol)的 THF(100ml)混合物中加入约 15cm³Raney-Ni 的 MeOH 悬浮液,密封烧瓶,于室温、氢气环境中剧烈搅拌悬浮液 6d,通过硅藻土柱过滤反应混合物,用 DCM(200ml)、DCM-MeOH(9:1,200ml)和 NH₃的 MeOH(7N,100ml)溶液洗脱,真空去除挥发物,得到粗品产物,使其从 MeOH-DCM 中重结晶,得到目标化合物。LCMS Rt_M = 1.13min, [M+H]⁺ = 252.2。

[0625] c)5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-甲酸

[0626] 将 1-羟基喹啉(100mg,0.689mmol)的无水 THF(12ml)溶液用 LHMDs(1N 的己烷溶液,1.45ml,1.45mmol)处理,于室温保持 90min,将反应混合物冷却至 -10℃,然后加入 5-(氯代甲基)呋喃-2-甲酸甲基酯(120mg,0.689mmol)和 NaI(103mg,0.689mmol),继续搅拌 18h 同时温热至 rt,真空去除所有的挥发物。使粗品产物分配于 EA(10ml)和水(20ml)之间,用盐水(20ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,经柱色谱纯化(CombiFlash Companion,12g SiO₂,庚烷-EA),得到取代的酯,将其溶于 EtOH(2ml)和 LiOH(2N,0.420ml, 0.840mmol),于室温搅拌 18h 后,用 1N HCl 酸化反应混合物,真空去除所有的挥发物。将残留物悬浮于 MeOH(2ml)并过滤,浓缩滤液,得到目标化合物。LCMS Rt_M = 1.71min, [M+H]⁺ = 284.1。

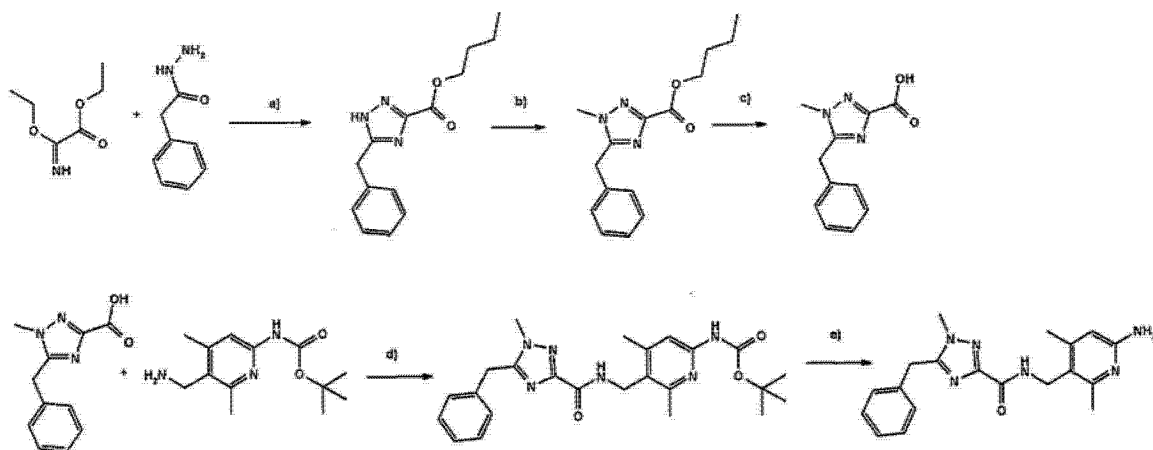
[0627] d)N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-甲酰胺

[0628] 向 5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(41.1mg, 0.163mmol)的 THF(5ml)溶液中加入 2,4,6-三甲基吡啶(0.022ml,0.163mmol)、5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-2-甲酸(44.0mg,0.163mmol)和 HATU(81.0mg, 0.212mmol),于室温搅拌 18h 后,真空去除所有的挥发物。粗品中间体经柱色谱纯化(CombiFlash Companion,12g SiO₂,庚烷-EA),溶于 DCM(1ml)和 TFA(1ml),于室温保持 1h 并浓缩。经制备性 HPLC 纯化(Waters Sunfire Prep C18 OBD5um,100×19mm, A:H₂O+0.1% TFA, B:MeCN+0.1% TFA, 6-36% B, 10min, 30ml/min, rt),得到目标化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz):2.37(s, 3H), 4.28(d, 2H), 5.23(s, 2H), 6.45(d, 1H), 6.62(s, 1H), 6.68(d, 1H), 7.06(d, 1H), 7.49-7.59(m, 4H), 7.65-7.76(m, 2H), 8.21(d, 1H), 8.52(t, 1H), 13.33(s, 1H)。LCMS Rt_M = 1.50min, [M+H]⁺ = 403.3。

[0629] 实施例 2:5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡

啉-3-基甲基)-酰胺:

[0630]



[0631] 乙基-2-乙氧基-2-亚氨基乙酸盐/酯由氰基甲酸乙基酯和乙醇根据 N. Bozhkova, H. Heimgartner, Helvetica Chimica Acta, 1989, 72, 825-837 所述方法制备。

[0632] a) 5-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸丁基酯

[0633] 将乙基-2-乙氧基-2-亚氨基乙酸盐/酯 (1.318g, 9.08mmol) 和苯基乙酸酰肼 (1.364g, 9.08mmol) 在乙醇 (20ml) 中混合, 于 80℃ 搅拌 1h, 蒸发乙醇, 将残留物溶于 n-丁醇 (20ml), 于 150℃ 搅拌反应混合物 20h, 然后蒸发溶剂。

[0634] 将残留物悬浮于乙腈, 过滤沉淀物, 滤液经制备性 HPLC 纯化 (柱: Interchrom C18 ODB, 10um, 250×28mm, 23℃; A: 水+0.1% HCOOH, B: ORG+0.1% HCOOH [ORG = 甲醇/乙腈 4:1]; 梯度 20% B 2.5min, 20-100% B, 35min, 100% B, 2.5min), 得到目标化合物。UPLC-MS (方法 F) Rt = 0.85min, [M+H]⁺ = 260.3; HPLC (方法 G) Rt = 1.861min。

[0635] b) 5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸丁基酯

[0636] 将 5-苄基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸丁基酯 (100mg, 0.386mmol) 溶于丙酮 (3ml), 于 23℃ 向其中加入碳酸钾 (80mg, 0.578mmol) 和碘甲烷 (27μl, 0.432mmol) 的丙酮 (2ml) 溶液, 于 23℃ 搅拌反应混合物 72h, 然后过滤并浓缩, 残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷/乙酸乙酯; 25g 柱; 流速: 40ml/min; 0% 乙酸乙酯-100% 乙酸乙酯, 20min), 得到目标化合物。UPLC-MS (方法 F) Rt = 0.96min, [M+H]⁺ = 274.3。

[0637] c) 5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸

[0638] 将 5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸丁基酯 (45mg, 0.165mmol) 溶于乙醇 (2ml), 接着加入 6M 氢氧化钠水溶液 (55μl, 0.330mmol), 于 80℃ 搅拌反应混合物 18h, 然后冷却至 23℃, 用 1M 盐酸中和, 真空去除溶剂。目标化合物和 NaCl 的粗品混合物不经进一步纯化用于下一步骤。HPLC (方法 G) Rt = 1.241min。

[0639] d) (5-[(5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-羧基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0640] 向 5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 (55mg, 0.165mmol, 含有约 35% 的 NaCl) 的 DMF (1ml) 混合物中加入 (5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (54mg, 0.215mmol) 和 HBTU (65mg, 0.171mmol), 最后加入 BEMP (50μl, 0.173mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物 20h, 用水和甲醇稀释反应混合物, 然后经制备性 HPLC 纯化 (Waters C18 ODB, 5μm, 50×19mm; A: 水+0.1% HCOOH, B: ORG+0.1% HCOOH [ORG = 甲醇/乙腈

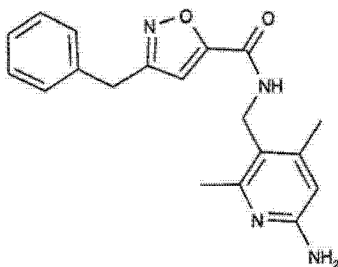
4 : 1] 梯度 10% ORG2.5min, 10-100% ORG, 15min, 100% ORG2.5min), 得到目标化合物。UPLC-MS(方法 F) $R_t = 0.82\text{min}$, $[M+H]^+ = 451.5$; HPLC(方法 G) $R_t = 1.624\text{min}$ 。

[0641] e) 5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0642] 将(5-[(5-苄基-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-羧基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯(29mg, 0.064mmol)溶于二氯甲烷(4ml)和TFA(1ml)混合物中,于23℃震荡反应混合物18h,真空去除溶剂。将残留物溶于二氯甲烷/甲醇1:1(1ml),经VARIAN SCX-SPE柱纯化(强阳离子交换),用甲醇洗涤,用2M氨的甲醇溶液释放化合物,真空蒸发去除挥发物,得到目标化合物。¹H-NMR(DMSO, 400MHz) 8.5(s, 1H), 7.2-7.3(m, 5H), 7.0(br s, 2H) 6.5(s, 1H), 4.3(d, 2H), 4.2(s, 2H), 3.8(s, 3H), 2.4(s, 3H), 2.3(s, 3H)。UPLC-MS(方法 F) $R_t = 0.92\text{min}$, $[M+H]^+ = 351.4$ 。HPLC(方法 G) $R_t = 1.281\text{min}$ 。

[0643] 实施例3:N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基异噁唑-5-甲酰胺

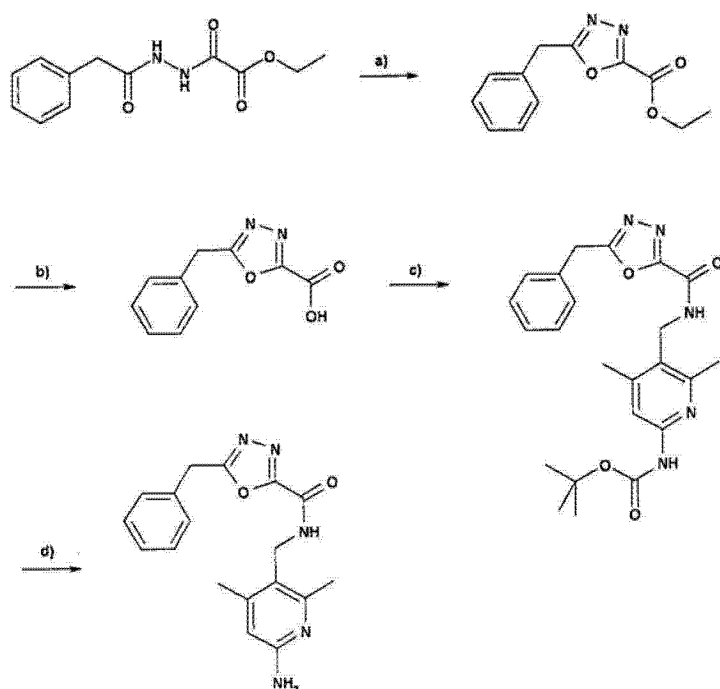
[0644]



[0645] 以与实施例13步骤b)类似的方法,制备目标化合物,以3-苄基-异噁唑-5-甲酸(WO2006123061)为原料。¹H-NMR(d_3 -MeOD, 400MHz): 7.34-7.27(m, 5H), 6.77(s, 1H), 6.71(s, 1H), 4.49(s, 2H), 4.08(s, 2H), 2.59(s, 3H), 2.47(s, 3H)。HPLC(方法 J) $R_t = 3.16\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 337.1$ 。

[0646] 实施例4:N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[0647]



[0648] a) 5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸乙基酯

[0649] 5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸乙基酯根据 J. Dost, M. Heschel, J. Stein J. Prakt. Chem. 1985, 327, 109-116 所述方法制备。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.670\text{min}$; $[M+H]^+ = 233.1$

[0650] b) 5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸

[0651] 于室温, 将 5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸乙基酯 (2.6g, 11mmol) 和氢氧化锂-水合物 (0.4g, 11mmol) 的 60mL MeOH 和 30mL 水混合物搅拌 1h, 真空蒸发混合物, 得到粗品产物, 为锂盐, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.018\text{min}$; $[M+H]^+ = 205.0$ 。

[0652] c) (5-[(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0653] 于室温, 将苄基-[1,3,4]噁二唑-2-甲酸 (2.4g, 11mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (2.8g, 11mmol)、HATU (5.5g, 15mmol) 和 DIPEA (7.8mL, 45mmol) 的 20mL DMF 混合物搅拌 16h, 蒸发混合物, 使残留物分配于乙酸乙酯和 1N HCl 水溶液之间, 经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18 PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。HPLC(方法 C) $R_{t_A} = 3.114$ 。

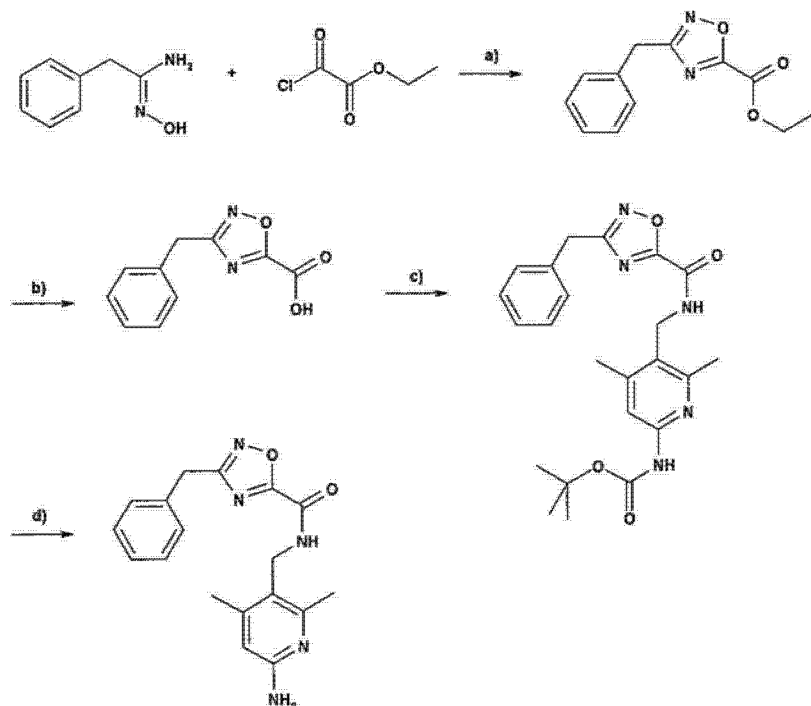
[0654] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺

[0655] 于室温, 将 (5-[(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (412mg, 0.94mmol)、4mL TFA 和 8mL DCM 的混合物搅拌 2h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil 250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。冷冻干燥含有产物的级分, 然后将其溶于 1mL

MeOH 中,通过 MeOH 冲洗的 PL-HCO₃MP 树脂柱过滤得到的混合物,用 MeOH 洗涤柱,去除溶剂,将粗品产物溶于水 /ACN 并冷冻干燥,得到目标化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz) 9.33(t,1H),7.29-7.39(m,5H),6.11(s,1H),5.71(bs,2H),4.34-4.36(m,4H),2.30(s,3H),2.17(s,3H);LCMS(方法A)Rt_A=0.814min;[M+H]⁺=338.0。

[0656] 实施例 5:N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺

[0657]



[0658] a) 3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸乙基酯

[0659] 于 0℃向 N-羟基-2-苄基-乙脒(1g,6.7mmol)的 7mL 乙酸乙酯混合物中加入氯代-氧代-乙酸乙基酯(1.5g,10.7mmol)的 7mL 乙酸乙酯溶液,于室温搅拌混合物 1.5h,然后温热至 80℃ 2.5h,用碳酸氢钠水溶液处理反应混合物,用乙酸乙酯萃取,有机层经硫酸镁干燥并真空蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化(Waters Sunfire Prep C18PBD5um,30×100mm,5-100% ACN 和 0.1% TFA,流速 40ml/min),得到目标化合物。LCMS(方法A)Rt_A=1.938min;[M+H]⁺=233.1。

[0660] b) 3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸

[0661] 于室温搅拌 3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸乙基酯(360mg,1.6mmol)和氢氧化锂-水合物(65mg,1.6mmol)的 10mL MeOH 和 5mL 水的混合物 1h,真空蒸发混合物,得到粗品产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0662] c) (5-[(3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-羧基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0663] 于室温搅拌 3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-甲酸(330mg,1.5mmol)、(5-氨基甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯(389mg,1.5mmol)、HATU(1.1g,3.1mmol)和 DIPEA(0.8mL,4.7mmol)的 10mL DMF 混合物 16h,蒸发混合物,使残留物分配于乙酸乙

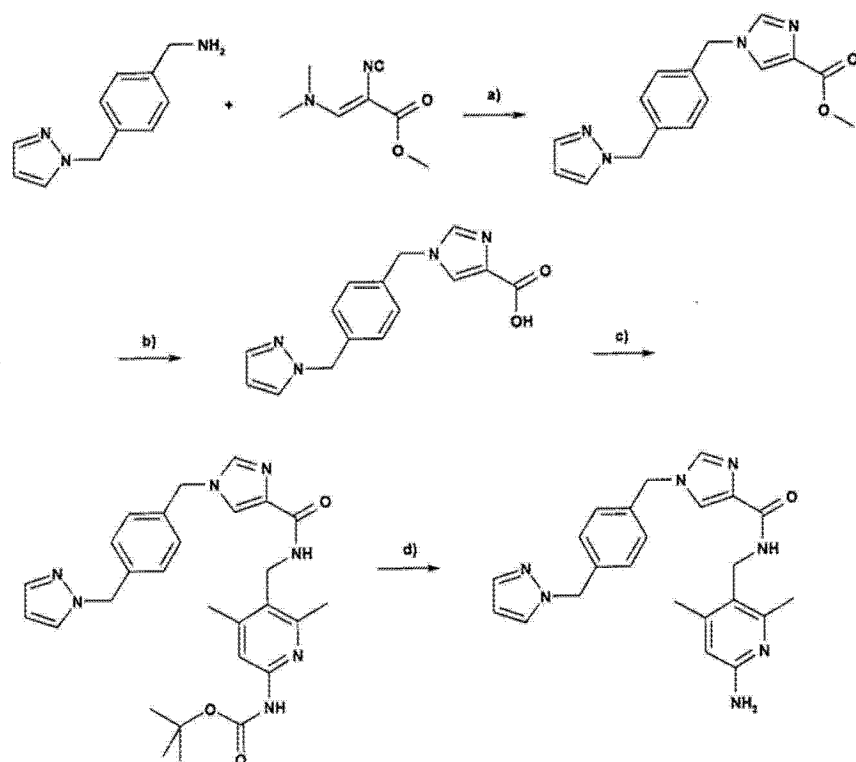
酯和 1N HCl 水溶液之间,经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。LCMS (方法 A) $R_{tA} = 1.834\text{min}$; $[M+H]^+ = 438.1$ 。

[0664] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺

[0665] 于室温搅拌 (5-[(3-苄基-[1,2,4]噁二唑-5-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (65mg, 0.09mmol)、2mL TFA 和 4mLDCM 的混合物 1h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 将碳酸氢钠水溶液加至含有产物的级分中, 蒸发水层后, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥有机层并浓缩, 得到目标化合物。1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.43 (t, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (方法 A) $R_{tA} = 1.024\text{min}$; $[M+H]^+ = 338.0$ 。

[0666] 实施例 6: 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺

[0667]



[0668] a) 1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯

[0669] 将 4-吡唑-1-基甲基-苄基胺 (550mg, 2.5mmol)、(Z)-甲基-3-(二甲基氨基)-2-异氰基丙烯酸酯 (380mg, 2.5mmol) 和 DIPEA (1.3mL, 7.4mmol) 的 20mL nBuOH 混合物加热至 120℃ 16h, 真空浓缩混合物, 粗品产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (方法 A) $R_{tA} = 1.210\text{min}$; $[M+H]^+ = 297.0$ 。

[0670] b) 1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-甲酸

[0671] 于室温搅拌 1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-甲酸甲酯 (730mg, 2.5mmol) 和氢氧化锂-水合物 (210mg, 4.9mmol) 的 10mL MeOH 和 5mL 水混合物 3h, 真空蒸

发混合物,残留物用 1N HCl 水溶液酸化并冷冻干燥,得到粗品产物,不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 0.412\text{min}$; $[M+H]^+ = 283.0$ 。

[0672] c) [4,6-二甲基-5-({[1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-羰基]-氨基}-甲基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

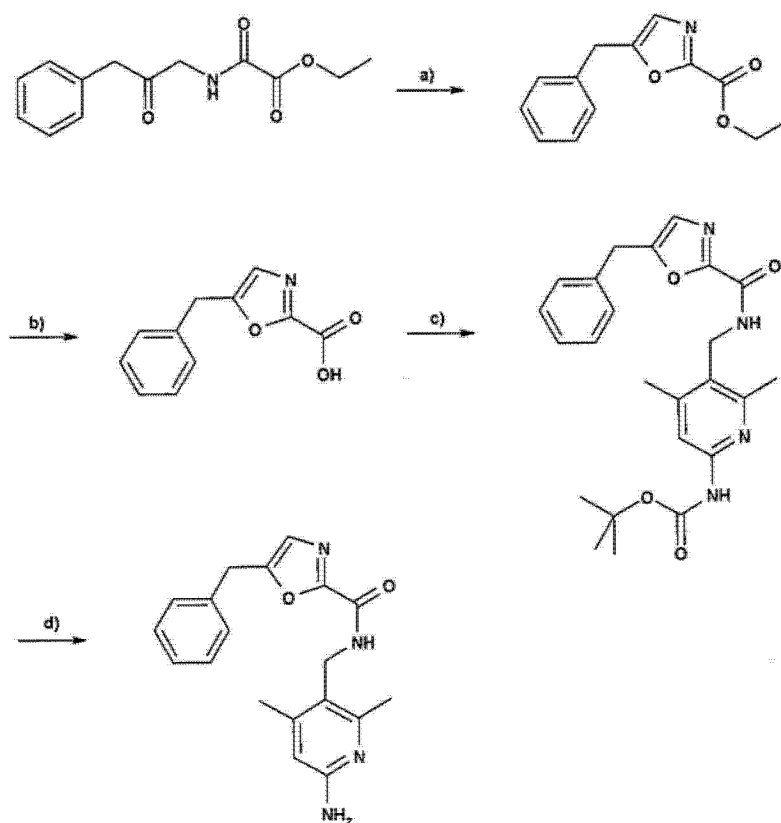
[0673] 于室温搅拌 1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-甲酸 (0.67g, 2.4mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (0.61g, 2.4mmol)、HATU (1.8g, 4.8mmol) 和 DIPEA (1.3mL, 7.2mmol) 的 10mL DMF 混合物 16h, 蒸发混合物, 使残留物分配于乙酸乙酯和 1N HCl 水溶液之间, 经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.418\text{min}$; $[M+H]^+ = 516.1$ 。

[0674] d) 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺

[0675] 于室温搅拌 [4,6-二甲基-5-({[1-(4-吡唑-1-基甲基-苄基)-1H-咪唑-4-羰基]-氨基}-甲基)-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (260mg, 0.37mmol) 的 5mL TFA 和 10mL DCM 混合物 1h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil 250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。将碳酸氢钠水溶液加至含有产物的级分中, 蒸发后用乙酸乙酯萃取水层, 经硫酸镁干燥有机层并浓缩, 得到目标化合物。1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 7.80 (s, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 0.832\text{min}$; $[M+H]^+ = 416.0$

[0676] 实施例 7: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基咪唑-2-甲酰胺

[0677]



[0678] a) 5-苄基-噁唑-2-甲酸乙基酯

[0679] 5-苄基-噁唑-2-甲酸乙基酯根据 R. H. Good, G. Jones, J. Chem. Soc. (C) 1970, 1938-1945 所述方法制备。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.847\text{min}$; $[M+H]^+ = 232.0$

[0680] b) 5-苄基-噁唑-2-甲酸

[0681] 于室温搅拌 5-苄基-噁唑-2-甲酸乙基酯 (0.95g, 3.5mmol) 和氢氧化锂-水合物 (0.73g, 17.5mmol) 的 20mL MeOH 和 10mL 水的混合物 2h, 真空蒸发混合物, 用己烷萃取, 用 1N HCl 水溶液酸化水层, 用乙酸乙酯萃取后, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发, 得到粗品产物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.350\text{min}$; $[M+H]^+ = 203.9$ 。

[0682] c) (5-[(5-苄基-噁唑-2-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0683] 于室温搅拌 5-苄基-噁唑-2-甲酸 (0.86g, 2.8mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (0.70g, 2.8mmol)、HATU (1.4g, 3.6mmol) 和 DIPEA (2.0mL, 11.7mmol) 的 10mL DMF 的混合物 16h, 蒸发混合物, 使残留物分配于乙酸乙酯和 1N HCl 水溶液之间, 经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。LCMS(方法 A) $R_{t_A} = 1.719\text{min}$; $[M+H]^+ = 437.0$

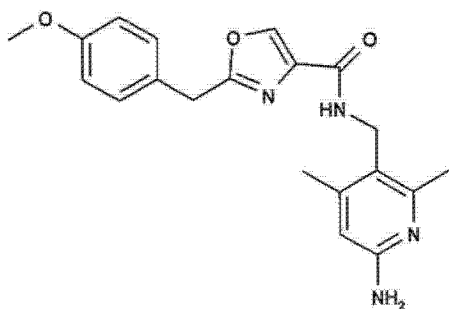
[0684] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基噁唑-2-甲酰胺

[0685] 于室温搅拌 (5-[(5-苄基-噁唑-2-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (170mg, 0.34mmol) 的 2mL TFA 和 5mL DCM 的混合物 2h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil 250×40mm,

5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 冷冻干燥含有产物的级分, 然后溶于 1mL MeOH 中, 经 MeOH 冲洗的 PL-HCO₃MP 树脂柱过滤得到的混合物。用 MeOH 洗涤柱, 除去溶剂, 将粗品产物溶于水 / ACN 并冷冻干燥, 得到目标化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.80 (t, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (方法 A) Rt_A = 1.001min; [M+H]⁺ = 337.0。

[0686] 实施例 8 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲氧基苄基)咪唑-4-甲酰胺

[0687]

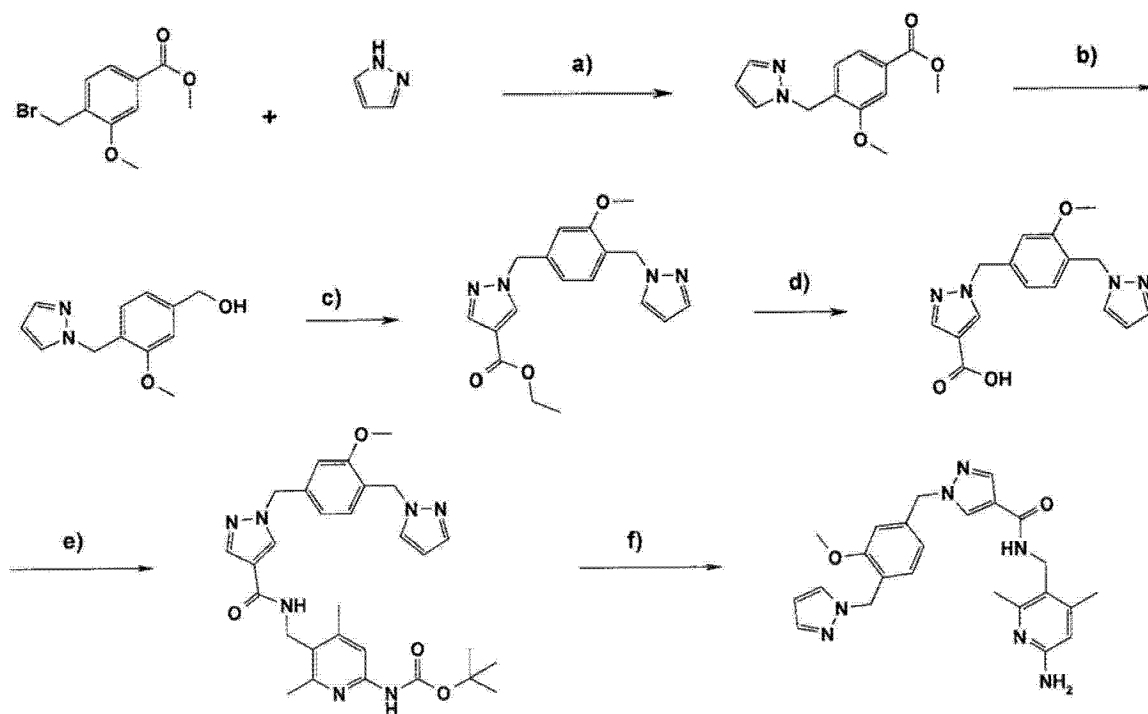


[0688] 以与实施例 13 步骤 b) 类似的方法, 制备目标化合物, 以 2-(4-甲氧基-苄基)-咪唑-4-甲酸作为原料 (Journal of the American Chemical Society 1950, 72 5401-3)。

[0689] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : 8.49 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。HPLC (方法 G) Rt = 1.46min; MS [M+H]⁺ = 367.3。

[0690] 实施例 9 : 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0691]



[0692] a) 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄甲酸甲基酯

[0693] 于室温搅拌 4-(溴甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲基酯 (400mg, 1.544mmol) 和 1H-吡唑 (105mg, 1.544mmol) 和 K_2CO_3 (533mg, 3.86mmol) 的 DMF (5ml) 悬浮液 3.5h, 加入饱和的碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取混合物, 合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲基酯。MS[M+H]⁺ = 247。

[0694] b) 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基) 甲醇

[0695] 于 -70℃ 向 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲基酯 (330mg, 粗品) 的 THF (6ml) 溶液中滴加 DIBAL-H1M 的己烷 (4.02ml, 4.02mmol) 溶液, 于 -70℃ 搅拌反应混合物 3.5h, 随后用乙酸乙酯 (2ml) 和饱和的 NH_4Cl 水溶液骤冷反应混合物, 用乙酸乙酯萃取得到的混合物, 用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基) 甲醇。MS[M+H]⁺ = 219。

[0696] c) 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0697] 于 0℃ 向 1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (117mg, 0.833mmol)、粗品 4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基) 甲醇 (256mg, 71%, 0.833mmol) 和三苯膦 (328mg, 1.249mmol) 的 THF (8ml) 混合物中缓慢加入 DEAD 40% 的甲苯溶液 (0.494ml, 1.249mmol), 于 0℃ 搅拌反应混合物 2h, 于室温继续搅拌 12h, 加入饱和的碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取混合物, 合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯。MS[M+H]⁺ = 341。

[0698] d) 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0699] 向粗品 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (998mg, 29%, 0.85mmol) 的 THF : EtOH : H_2O_2 : 1 : 1 (15ml) 溶液中加入 LiOH 单水合物 (107mg, 2.55mmol), 于 50℃ 搅拌 12h, 减压浓缩反应混合物, 将残留固体溶于乙酸乙酯并用水萃取, 加入 HCl 水溶液酸化水相, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥有机萃取物, 过滤并减压浓缩, 得到粗品 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸。MS[M+H]⁺ = 313。

[0700] e) 5-((1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0701] 向 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸 (135mg, 0.303mmol)、5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (76mg, 0.303mmol) 和 DIPEA (0.211ml, 1.210mmol) 的 DMF (2ml) 混合物中加入 HATU (173mg, 0.454mmol), 于室温搅拌 12h, 反应混合物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sun-Fire C18, 100×30mm, 5-100% ACN (0.1% TFA), 流速 40ml/min), 得到 5-((1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯。HPLC (方法 H) Rt = 3.19min; MS[M+H]⁺ = 546。

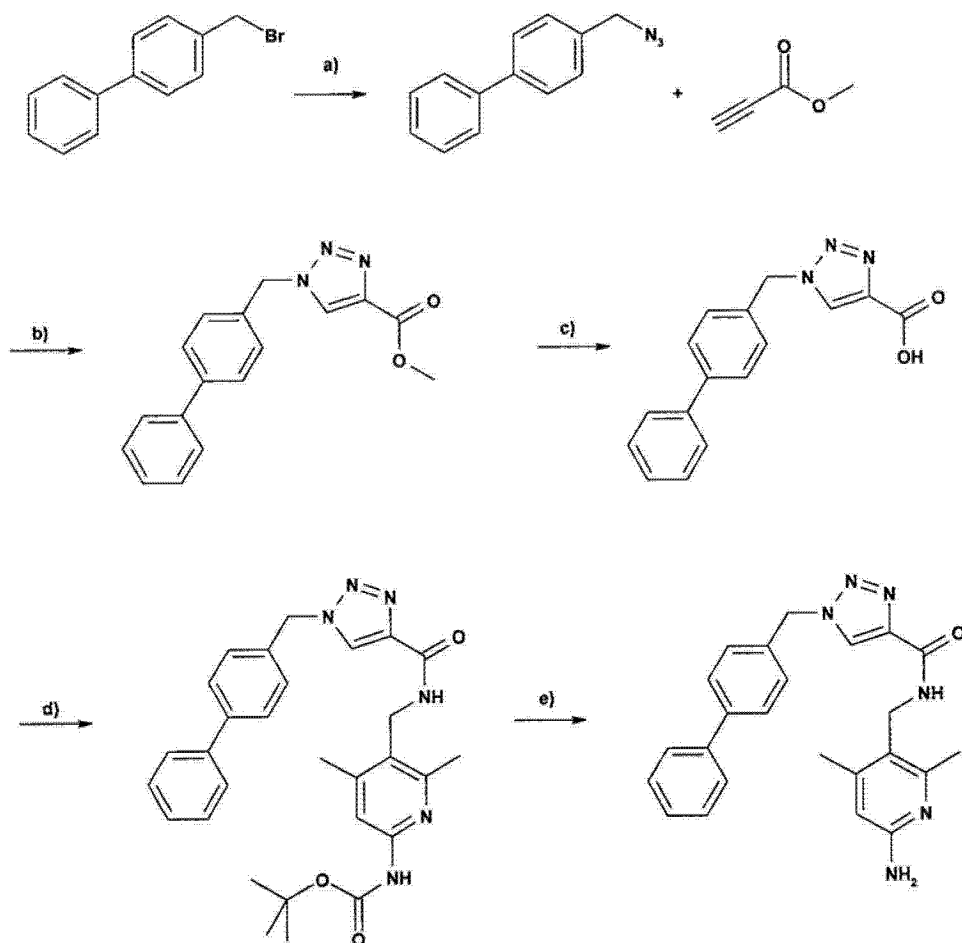
[0702] f) 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0703] 向 5-((1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.147mmol) 的 DCM (3ml) 溶液中加入 TFA (1ml, 12.98mmol), 于室温搅拌 3h, 减压浓缩反应混合物, 随后经制备性 HPLC 纯化 (Machery-Nagel Nucleosil C18, 250×40mm, 5-100% ACN (0.1% TFA), 流速 40ml/

min), 得到 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺。1H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.21(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.68(d, 1H), 7.40(d, 1H), 6.97(s, 1H), 6.79(d, 1H), 6.72(d, 1H), 6.22(m, 1H), 6.09(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.26(s, 2H), 5.23(s, 2H), 4.24(d, 2H), 3.78(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.12(s, 3H)。HPLC(方法 H) Rt = 2.81min; MS[M+H]⁺ = 446。

[0704] 实施例 10: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0705]



[0706] a) 叠氮基甲基-联苯

[0707] 于 90℃ 搅拌 4-(溴甲基)-联苯 (200mg, 0.6mmol) 和叠氮化钠 (41mg, 0.6mmol) 的 2mL DMF 的混合物 1h, 真空浓缩反应混合物, 用 DCM 处理残留物并用水萃取, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。1H-NMR(CDCl₃, 400MHz) 7.62-7.66(m, 4H), 7.39-7.50(m, 5H), 4.42(s, 2H)。

[0708] b) 1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯

[0709] 于室温搅拌 4-叠氮基甲基-联苯 (145mg, 0.5mmol)、丙炔酸甲基酯 (44mg, 0.5mmol)、硫酸铜(II) (17mg, 0.1mmol) 和抗坏血酸钠 (103mg, 0.5mmol) 的 3mL tBuOH 和 1mL 水的混合物 3h, 加入乙酸乙酯, 用水萃取混合物。经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法 A) Rt_A = 1.964min; [M+H]⁺ = 294.0。

[0710] c) 1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

[0711] 于80℃搅拌 1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸甲酯(60mg, 0.2mmol)和氢氧化锂-水合物(35mg, 0.8mmol)的4mL MeOH和2mL水的混合物2h, 真空蒸发混合物, 用己烷萃取, 用1N HCl水溶液酸化水层, 用乙酸乙酯萃取后, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发, 得到粗品产物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。1H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.83(s, 1H), 7.65-7.70(m, 4H), 7.38-7.49(m, 5H), 5.70(s, 2H)。

[0712] d) (5-[(1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯

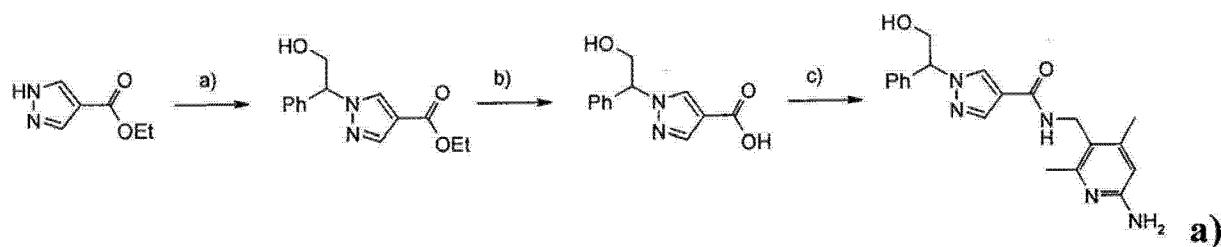
[0713] 于室温搅拌 1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸(26mg, 0.09mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯(23mg, 0.09mmol)、HATU(46mg, 0.12mmol)和DIPEA(0.07mL, 0.37mmol)的2mLDMF的混合物1h, 粗品混合物经制备性HPLC纯化(Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN和0.1% TFA, 流速40mL/min)。LCMS(方法A) $R_{t_A} = 1.917\text{min}$; $[M+H]^+ = 513.1$ 。

[0714] e) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0715] 于室温搅拌 (5-[(1-联苯-4-基甲基-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基)-氨基]-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯(27mg, 0.053mmol)、1mLTFA和2mL DCM的混合物2h, 真空蒸发混合物得到最终产物(TFA盐)。1H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 13.24(bs, 1H), 8.87(t, 1H), 8.70(s, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.43-7.52(m, 6H), 7.36-7.40(t, 1H), 6.62(s, 1H), 5.70(s, 2H), 4.43(d, 2H), 2.52(s, 3H), 2.40(s, 3H); LCMS(方法A) $R_{t_A} = 1.317\text{min}$; $[M+H]^+ = 413.0$ 。

[0716] 实施例 11: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺:

[0717]



[0718] 乙基 a) 1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0719] 于室温搅拌 1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(1.5g, 10.7mmol)、硝酸钕(III)六水合物(82.0mg, 0.214mmol)和苯乙烯氧化物(1.21mL, 10.7mmol)的混合物17h, 然后吸附于硅藻土上, 经柱色谱纯化(CombiFlash Companion, 12gSiO₂, 庚烷-EA), 得到目标化合物。LCMS $R_{t_M} = 1.72\text{min}$, $[M+H]^+ = 261.2$ 。

[0720] b) 1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸

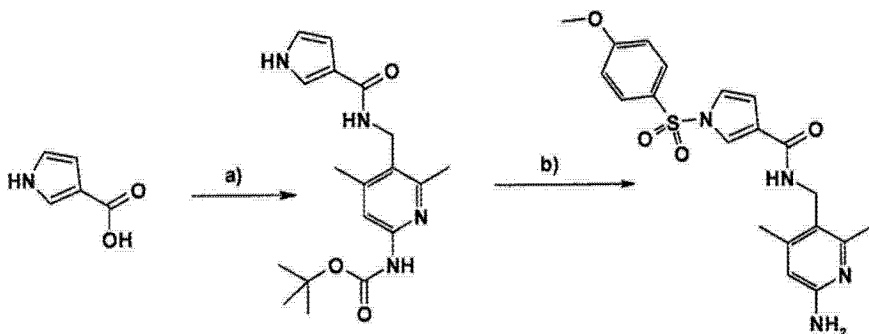
[0721] 将 1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(110mg, 0.423mmol)的EtOH(2mL)混合物用NaOH(2N, 0.634mL, 1.268mmol)处理, 然后加热至90℃30min, 用1N HCl酸化反应混合物, 真空去除所有的挥发物, 将残留物悬浮于MeOH(10mL)并过滤, 真空浓缩滤液, 得到目标化合物。LCMS $R_{t_M} = 1.58\text{min}$, $[M+H]^+ = 233.2$ 。

[0722] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0723] 以 1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酸为原料,根据与实施例 1 类似的方法,获得目标化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz):2.40(s,3H),3.94(dd,1H),4.18(dd,1H),4.29(d,2H),5.46(dd,1H),6.64(s,1H),7.24-7.39(m,5H),7.41-7.61(m,2H),7.88(s,1H),8.19(t,1H),8.34(s,1H),13.25(br, s,1H)。LCMS Rt_M = 1.39min, [M+H]⁺ = 366.3。

[0724] 实施例 12:1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺:

[0725]



[0726] a) (4,6-二甲基-5-[[[(1H-吡咯-3-羧基)-氨基]-甲基]-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0727] 于室温向 1H-吡咯-3-甲酸(1.40g,12.60mmol)、5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯(3.48g,13.86mmol)和 DIPEA(6.60ml,37.8mmol)的 DCM(100ml)混合物中加入 HBTU(5.73g,15.12mmol),于室温搅拌 12 小时。过滤悬浮液,用 DCM 洗涤固体并减压干燥,得到纯 5-((1H-吡咯-3-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯。HPLC(方法 G)Rt = 1.35min;MS[M+H]⁺ = 345.2。

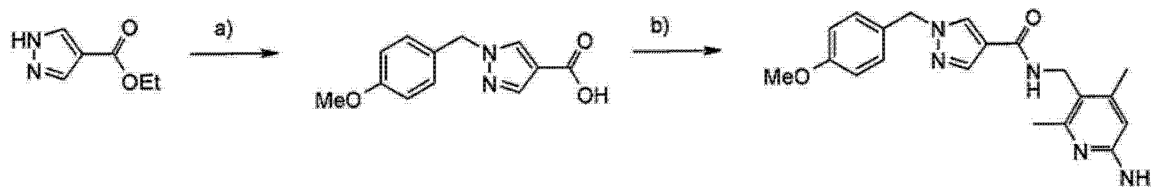
[0728] b) 1-(4-甲氧基-苯磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0729] 于氩气环境下,向(4,6-二甲基-5-[[[(1H-吡咯-3-羧基)-氨基]-甲基]-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯(45mg,0.131mmol)和 4-DMAP(6.38mg,0.052mmol)的干燥 THF(0.8ml)混合物中加入 1.0M K₂CO₃的 THF 溶液(0.196ml,0.196mmol),于室温搅拌反应混合物 20min,一次性加入 4-甲氧基-苯磺酰氯(32.4mg,0.157mmol),于室温再将混合物搅拌 17h,用 MeOH(1ml)和 H₂O(1ml)稀释反应混合物,通过 PTFE 膜(0.45um)过滤得到的溶液,滤液经制备性 LC-MS 洗脱纯化,采用 Waters Sunfire™ C-180BD 柱[150×30mm,5um 颗粒大小],采用下列梯度以 50ml/min 速率洗脱:0-1.5min(90%水,含有 0.1% TFA/10% 乙腈),1.5-11.5min(线性梯度:90%水,含有 0.1% TFA/10% 乙腈-35%水,含有 0.1% TFA/65% 乙腈),11.5-12.5min(线性梯度:35%水,含有 0.1% TFA/65% 乙腈-0%水,含有 0.1% TFA/100% 乙腈),12.5-13.5min(0%水,含有 0.1% TFA/100% 乙腈),根据 MS 信号确定产物的收集,合并级分,冷冻干燥后得到无色粉末。加入 50% TFA 的 DCM(1.0ml)溶液,于室温搅拌反应混合物 2h,蒸发至干燥后,将残留物溶于乙腈/水的混合物并冷冻干燥,得到目标化合物。¹H-NMR(DMSO,400MHz):13.52(br s,1H),8.26(t,1H),7.96-7.92(m,2H),7.87-7.86(m,1H),7.68(br s,2H),7.37(t,1H),7.19-7.16(m,2H),6.67-6.66(m,

1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LCMS (方法 T) $R_{t_1} = 0.88\text{min}$; $[M+H]^+ = 414.8$ 。

[0730] 实施例 13: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺:

[0731]



[0732] a) 1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸

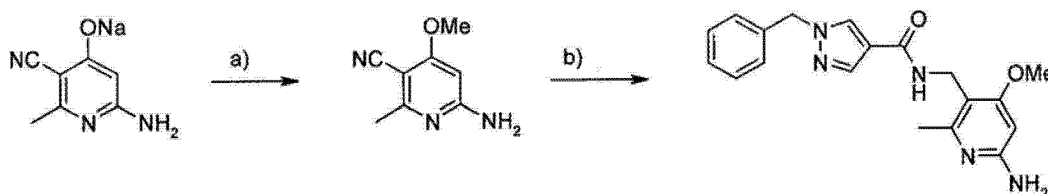
[0733] 将 1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (400mg, 2.85mmol)、 K_2CO_3 (1.97g, 14.3mmol) 和 4-甲氧基苄基溴 (0.453ml, 3.14mmol) 的无水丙酮 (10ml) 混合物加热至 50°C 3h, 过滤反应混合物并浓缩滤液。加入 EtOH (10ml) 和 KOH (320mg, 5.71mmol), 将混合物加热至 65°C 6h, 然后再次浓缩, 将粗品产物溶于水 (5ml), 用 EA ($2 \times 10\text{ml}$) 洗涤, 用 1N HCl 酸化, 过滤收集得到的沉淀物, 用水洗涤并真空干燥, 得到目标化合物。LCMS $R_{t_L} = 0.86\text{min}$, $[M+H]^+ = 233.2$ 。

[0734] b) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0735] 向 5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (80.0mg, 0.318mmol) 的 DCM (3ml) 混合物中加入 HOAt (87.0mg, 0.637mmol)、2,4,6-三甲基吡啶 (0.127ml, 0.955mmol)、1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酸 (73.9mg, 0.318mmol) 和 HATU (81.0mg, 0.212mmol)。于室温搅拌 2h 后, 真空去除所有的挥发物。粗品中间体经柱色谱纯化 (CombiFlash Companion, 12g SiO_2 , TBME-TBME+10% MeOH), 将其溶于 DCM (3ml) 和 TFA (1ml) 中, 于室温保持 14h 并浓缩, 经柱色谱纯化 (CombiFlash Rf, 13g RediSep Rf C18, MeCN : 水 5 : 95+0.1% TFA-MeCN), 得到目标化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.70 (br, s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 13.59 (s, 1H)。LCMS $R_{t_K} = 0.71\text{min}$, $[M+H]^+ = 366.4$ 。

[0736] 实施例 14: N-((6-氨基-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺:

[0737]



[0738] a) 6-氨基-4-甲氧基-2-甲基烟腈

[0739] 向 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-醇化钠 (500mg, 2.92mmol, 以 WO2001062233A2 类似的方法制备并分离钠盐) 和 K_2CO_3 (808mg, 5.84mmol) 的 DMF (1ml) 混合物中加入 MeI (0.200ml, 3.21mmol), 于室温搅拌反应混合物 9d, 加入饱和的 $NaHCO_3$ (50ml), 用 EA ($4 \times 20\text{ml}$) 萃取混合物, 合并的有机萃取物再用 DCM 和 MeOH 稀释至均匀, 经硫酸钠干

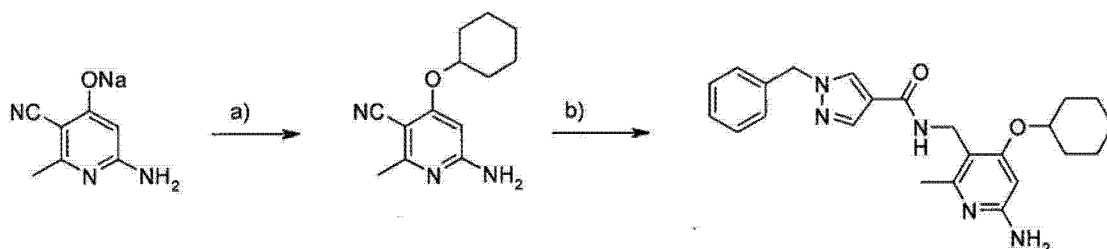
干燥,过滤并浓缩,粗品产物从回流的 MeOH-DCM 中重结晶,得到目标化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2.34 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 6.83 (br, s, 2H); LCMS Rt_M = 1.11min, [M+H]⁺ = 164.2。

[0740] b) N-((6-氨基-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0741] 将 6-氨基-4-甲氧基-2-甲基烟腈 (100mg, 0.613mmol) 的 THF (4ml) 混合物冷却至 -78 °C, 用 DIBAL-H (1M 的 THF 溶液, 3.68ml, 3.68mmol) 处理, 缓慢使混合物温热至 rt, 于室温继续搅拌 24h, 然后将反应混合物小心转移至冰冷的 MeOH (50ml) 和水 (0.2ml, 11.0mmol) 混合物中, 将得到的悬浮液吸附于硅藻土 (ca. 30cm³), 真空干燥, 用 DCM-MeOH (9 : 1, 200ml) 洗脱, 除去所有的挥发物, 得到黄色油状物, 加入干燥 THF (5ml)、1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸 (79.0mg, 0.389mmol, 以与实施例 13 类似的方法制备)、DIPEA (0.209ml, 1.20mmol)、DMAP (1.8mg, 0.015mmol) 和 HATU (148mg, 0.389mmol), 于室温搅拌反应混合物 14h, 然后浓缩至干燥, 粗品产物经柱色谱纯化 (CombiFlash Rf, 13g RediSep Rf C18, MeCN : 水 5 : 95+0.1% TFA-MeCN), 接着进行制备性 HPLC (Waters Sunfire Prep C18 0BD5um, 100×30mm, A : H₂O+0.1% TFA, B : MeCN+0.1% TFA, 5-35% B in 15min, 30ml/min, rt), 得到目标化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.53 (br, s, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.95 (s, 1H); LCMS Rt_K = 0.82min, [M+H]⁺ = 352.4。

[0742] 实施例 15 : N-((6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺 :

[0743]



[0744] a) 6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基烟腈

[0745] 向 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-醇化钠 (300mg, 1.75mmol) 和 K₂CO₃ (485mg, 3.51mmol) 的 DMF (6ml) 混合物中加入环己烯溴 (0.213ml, 1.84mmol), 于室温搅拌反应混合物 14h, 加入 NaHCO₃ (100ml), 用 EA (5×30ml) 萃取混合物, 合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 将得到的产物溶于 n-PrOH (10ml), 经 Pd/C (93mg, 0.088mmol) 催化氢化 (1atm H₂, rt) 1h。过滤反应混合物, 滤液吸附于硅藻土上, 经柱色谱纯化 (CombiFlash Companion, 10g SiO₂, DCM-DCM : MeOH 9 : 1), 得到所需的产物。LCMS Rt_M = 1.63min, [M+H]⁺ = 232.6。

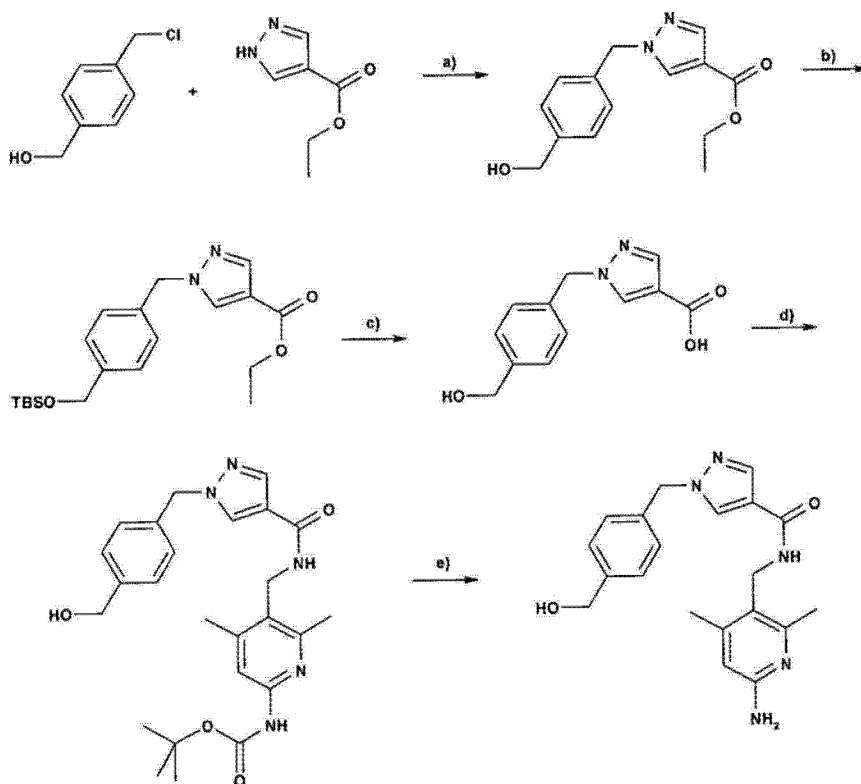
[0746] b) N-((6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0747] 于 Ar 环境中, 向 6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基烟腈 (30.0mg, 0.130mmol) 的 EtOH (5ml) 混合物中加入约 10cm³ Raney-Ni 的 MeOH 悬浮液, 密封烧瓶, 于氢气环境、rt 下刷

烈搅拌悬浮液 3d, 通过硅藻土柱过滤反应混合物, 用 DCM-MeOH(9 : 1, 100ml)、DCM(50ml)、MeOH(50ml) 和 NH_3 的 MeOH(7N, 50ml) 溶液洗脱, 浓缩合并的滤液, 加入无水 THF(5ml)、1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸(26.3mg, 0.130mmol, 以与实施例 13 类似的方法制备)、DIPEA(0.091ml, 0.520mmol)、DMAP(0.80mg, 0.0065mmol) 和 HATU(49.4mg, 0.130mmol), 于室温搅拌反应混合物 10h, 然后浓缩至干燥, 粗品产物经柱色谱纯化(CombiFlash Companion, 4g SiO_2 , DCM-DCM : MeOH 9 : 1), 接着进行制备性 HPLC(Waters Sunfire Prep C18 OBD5um, 100×19mm, A : H_2O +0.1% TFA, B : MeCN+0.1% TFA, 15-45% B, 10min, 30ml/min, rt), 得到目标化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) : 1.15-1.27(m, 1H), 1.27-1.38(m, 2H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.51-1.62(m, 2H), 1.62-1.72(m, 2H), 1.77-1.88(m, 2H), 2.44(s, 3H), 4.24(d, 2H), 4.47(mc, 1H), 5.34(s, 2H), 6.29(s, 1H), 7.19-7.25(m, 2H), 7.27-7.41(m, 5H), 7.84(s, 1H), 7.92(t, 1H), 8.21(s, 1H), 12.81(s, 1H); LCMS R_{t_k} = 1.11min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.4$ 。

[0748] 实施例 16 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0749]



[0750] a) 1-(4-(羟基甲基)-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0751] 于 50℃ 搅拌 (4-氯代甲基-苄基)-甲醇(600mg, 3.8mmol)、1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(537mg, 3.8mmol) 和碳酸钾(2.6g, 19mmol) 的 30mL 丙酮混合物 3h, 过滤混合物并真空浓缩。粗品经制备性 HPLC 纯化(Waters Sunfire Prep C18 PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 得到目标化合物。LCMS(方法 A) R_{t_A} = 1.403min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.0$ 。

[0752] b) 1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0753] 于室温搅拌 1-(4-(羟基甲基)-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(500mg, 1.4mmol)、叔丁基-氯代-二甲基-硅烷(261mg, 1.7mmol) 和咪唑(245mg, 3.6mmol) 的 5mL DMF 混

合物 6h, 真空蒸发反应混合物, 将粗品溶于乙酸乙酯, 用 1N HCl 水溶液和 aq. NaHCO₃ 溶液萃取, 经硫酸钠干燥有机层并真空浓缩, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

[0754] c) 1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0755] 于室温搅拌 1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (630mg, 1.4mmol) 和氢氧化锂-水合物 (119mg, 2.8mmol) 的 20mL MeOH 和 10mL 水混合物 32h, 真空蒸发混合物, 用 1N HCl 水溶液酸化水层, 用乙酸乙酯萃取后, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发, 得到粗品产物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 12.3 (bs, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.23-7.31 (s, 4H), 5.34 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.47 (s, 2H)。

[0756] d) [5-([1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

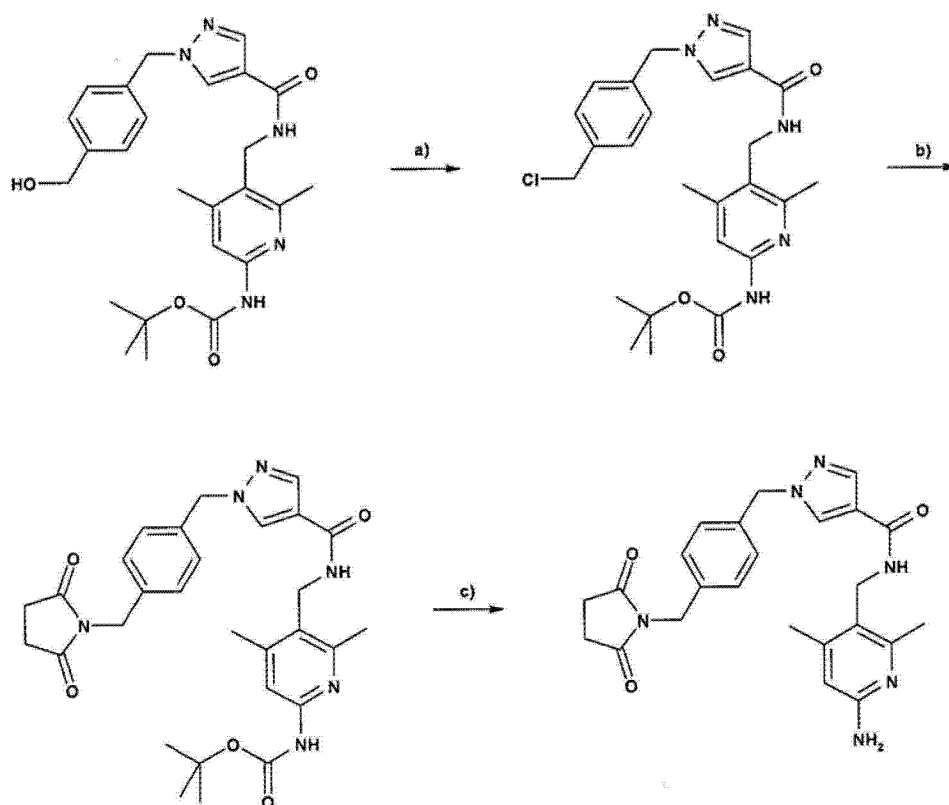
[0757] 于室温搅拌 1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸 (220mg, 0.95mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (238mg, 0.95mmol)、HATU (7206mg, 1.90mmol) 和 DIPEA (0.64mL, 2.84mmol) 的 5mL DMF 混合物 16h, 真空浓缩反应混合物, 将其溶于乙酸乙酯, 用 NaHCO₃ 溶液萃取, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min)。LCMS (方法 A) Rt_A = 1.243min; [M+H]⁺ = 466.0。

[0758] e) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0759] 于室温搅拌 [5-([1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (50mg, 0.11mmol) 1mL TFA 和 2mL DCM 的混合物 2h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil 250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 冷冻干燥含有产物的级分, 然后溶于 1mL MeOH, 经 MeOH 冲洗的 PL-HCO₃MP 树脂柱过滤得到的混合物。用 MeOH 洗涤柱, 除去溶剂, 将产物溶于水/ACN 并冷冻干燥, 得到目标化合物。1H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.24 (s, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.28-7.30 (s, 2H), 7.21-7.23 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (方法 A) Rt_A = 0.128min; [M+H]⁺ = 366.1。

[0760] 实施例 17: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0761]



[0762] a) [5-([1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0763] 于室温搅拌 [5-([1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.2mmol, 其制备参见实施例 16 步骤 D)、三甲基甲硅烷基氯 (47mg, 0.4mmol) 和 DMSO (4mg, 0.06mmol) 的混合物 10min, 加入碳酸氢钠水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥有机层并真空浓缩, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (方法 A) $R_{t_A} = 1.598\text{min}$; $[M+H]^+ = 484.0$ 。

[0764] b) {5-([1-[4-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[0765] 于 80℃ 搅拌 [5-([1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (67mg, 0.1mmol)、琥珀酰亚胺 (12mg, 0.1mmol) 和碳酸钾 (84mg, 0.6mmol) 的 50mL 丙酮混合物 24h, 过滤混合物并真空浓缩。粗品经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18PBD5um, 30×100mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 得到目标化合物。LCMS (方法 A) $R_{t_A} = 1.339\text{min}$; $[M+H]^+ = 547.2$ 。

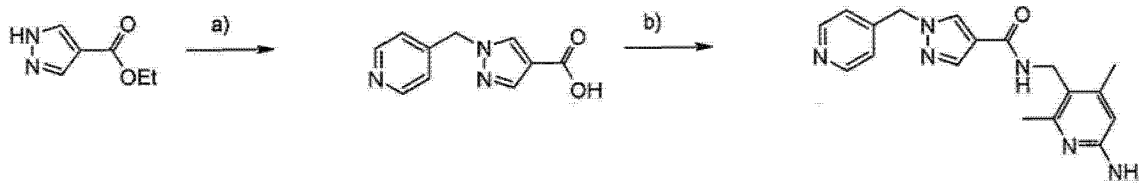
[0766] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二氧化吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0767] 于室温搅拌 {5-([1-[4-(2,5-二氧化吡咯烷-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (48mg, 0.08mmol)、1mL TFA 和 2mL DCM 的混合物 2h, 真空蒸发混合物, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 冷冻干燥含有产物的级分, 然后溶于 1mL MeOH, 经 MeOH 冲洗的 PL-HCO₃MP 树脂柱过滤得到的混合物。用 MeOH 洗涤柱, 除去溶剂, 将产物溶于水/ACN 并冷冻干燥, 得到目标化合物。

物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 88.25 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (bs, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (方法 A) Rt_A = 0.439min; [M+H]⁺ = 447.1。

[0768] 实施例 18 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺:

[0769]



[0770] a) 1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸

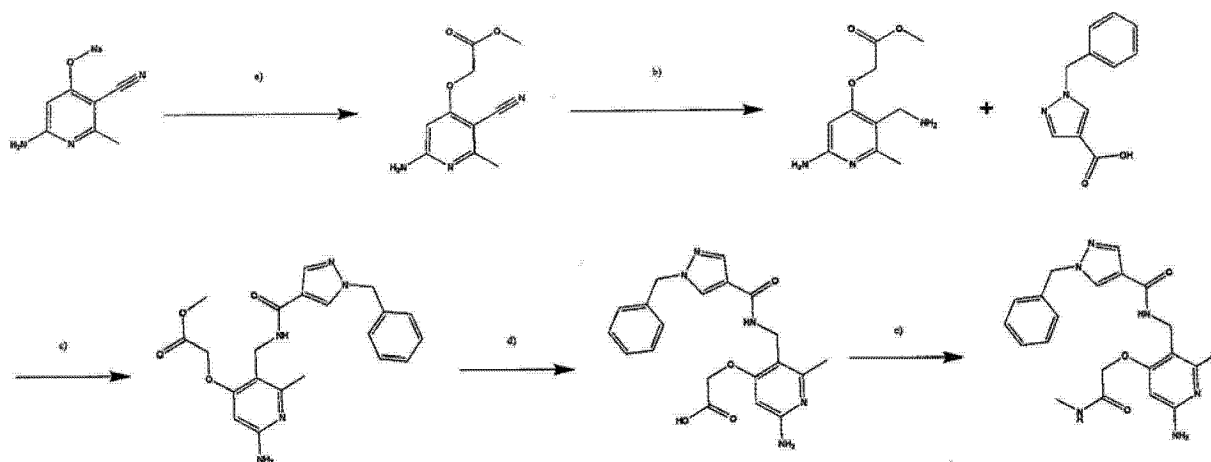
[0771] 于 0℃ 向 1H-吡啶-4-甲酸乙基酯 (350mg, 2.50mmol) 的干燥 DMF (2ml) 混合物中加入 NaH (60% 矿物油悬浮液, 400mg, 10.0mmol) 和 4-(溴甲基)-吡啶氢溴酸盐 (632mg, 2.50mmol), 搅拌得到的悬浮液 14h, 同时缓慢温热至 rt, 然后转移至饱和的碳酸氢钠溶液 (50mL) 中, 用 EA (4×20ml) 萃取, 合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 经柱色谱纯化 (CombiFlash Companion, 4g SiO₂, 庚烷-EA+5% NEt₃), 得到中间体酯, 将其溶于 EtOH (5ml) 和 NaOH (1N, 5.00ml), 加热至回流 20min, 用 1N HCl 中和反应混合物并浓缩至干燥, 得到粗品产物, 不经纯化直接用于下一步骤。LCMS Rt_M = 0.19min, [M+H]⁺ = 204.1。

[0772] b) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

[0773] 以与实施例 13 类似的方法, 以粗品 1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酸为原料, 获得目标化合物, 为无色固体。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2.40 (s, 3H), 4.29 (d, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.57 (br, s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 13.32 (br, s, 1H)。LCMS Rt_M = 1.12min, [M+H]⁺ = 337.3。

[0774] 实施例 19 : N-((6-氨基-2-甲基-4-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-4-甲酰胺

[0775]



[0776] a) a) 2-(6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯

[0777] 将 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-醇化钠 (600mg, 3.51mmol) 和 Cs₂CO₃ (1714mg,

5. 26mmol) 悬浮于 DMSO(10ml), 然后于室温缓慢加入 2- 溴乙酸甲基酯 (1.328ml, 14.02mmol), 在 5h 内于 50℃ 搅拌悬浮液, 加入水 / 盐水, 用 EA 萃取反应混合物, 干燥并蒸发, 得到粗品产物。经快速色谱纯化 (AcOEt, 然后 DCM : MeOH : NH₄OH : 1 : 0.05), 得到目标化合物。LCMS(方法 F) $R_{tF} = 0.35\text{min}$; $[M+H]^+ = 222.2$ 。

[0778] b) 2-(6-氨基-3-(氨基甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯

[0779] 将 2-(6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯 (215mg, 0.972mmol) 溶于 EtOH(16ml), 加入 MeOH(8ml) 和 HCl1M(5ml), 然后加入披钨炭 (310mg, 0.292mmol), 于室温、H₂ 压力下搅拌反应混合物 48h, 经硅藻土过滤, 用 MeOH 洗涤, 蒸发溶剂, 获得目标化合物。MS(方法 D): $[M+H]^+ 226.0/451.2$ 。

[0780] c) 2-(6-氨基-3-((1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯

[0781] 将 2-(6-氨基-3-(氨基甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯 (271mg, 0.909mmol)、1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸 (合成如下) (184mg, 0.909mmol) 和 DIPEA (0.794ml, 4.54mmol) 溶于 DMF(2ml), 然后加入 HATU (518mg, 1.363mmol), 于室温搅拌反应混合物过夜, 经制备性 HPLC 纯化 (Sun-Fire C18, 100×30mm5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min.), 冷冻干燥后得到目标化合物。HPLC(方法 C) $R_{tC} = 2.789\text{min}$, MS(方法 D): $[M+H]^+ = 410.0$ 。

[0782] d) 2-(6-氨基-3-((1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸

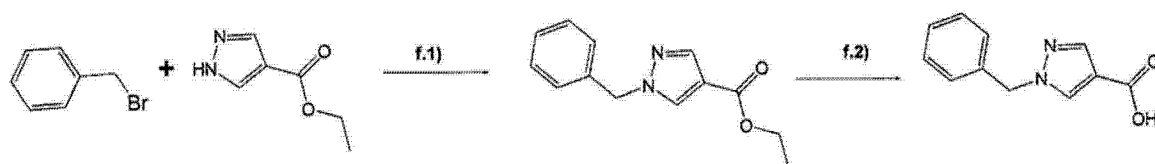
[0783] 将 2-(6-氨基-3-((1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸甲基酯 (28mg, 0.051mmol) 溶于 THF : H₂O2 : 1 : 1 (5ml), 然后加入 LiOH (4.31mg, 0.103mmol), 于室温搅拌反应混合物过夜, 调至 pH 为 4, 蒸发反应混合物, 再与甲苯共蒸发 (4 次), 然后 HV 干燥, 得到目标化合物, 不经进一步纯化用于下一步骤。HPLC/MS(方法 B) $R_{tB} = 0.43\text{min}$, MS $[M+H]^+ = 396.3$ 。

[0784] e) N-((6-氨基-2-甲基-4-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0785] 将 2-(6-氨基-3-((1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)乙酸 (35mg, 0.051mmol) 溶于 DMF(1ml), 加入 CDI (16.65mg, 0.103mmol), 于室温搅拌 15min 后, 加入甲基胺 2M 的 THF (0.257ml, 0.513mmol) 溶液, 于室温搅拌反应混合物 6h, 经制备性 HPLC 纯化 (Nucleosil C18, 250×40mm5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min.), 得到目标化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 2.71 (d, 3H), 4.37 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.79 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (t, 1H)。HPLC/MS(方法 B) $R_{tB} = 0.46\text{min}$, MS $[M+H]^+ = 409.4$ 。

[0786] f) 1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸

[0787]



[0788] f. 1) 1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

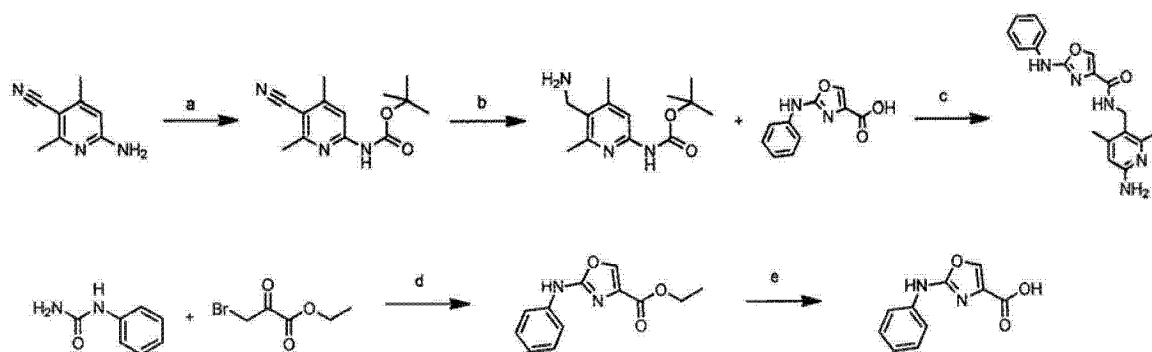
[0789] 将溴甲基-苯 (610mg, 3.57mmol) 悬浮于丙酮 (25ml) 中, 加入 1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (500mg, 3.57mmol) 和 K_2CO_3 (2465mg, 17.84mmol), 于 50℃ 搅拌悬浮液 16h, 过滤反应混合物并真空蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化用于下一步骤。HPLC/MS (方法 A) $R_{t_A} = 1.82\text{min}$, $MS[M+H]^+ = 230.9$ 。

[0790] f. 2) 1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸

[0791] 将 1-苄基-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (1.05g, 3.56mmol) 溶于 MeOH (20ml), 加入水 (10ml) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (0.299g, 7.11mmol), 于室温搅拌悬浮液 3h, 真空蒸发反应混合物以除去 MeOH, 用 AcOEt 洗涤水相, 然后用 1N HCl 处理至 pH 为 3, 用 AcOEt 萃取, 经硫酸镁干燥有机相并真空蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化用于下一步骤。HPLC/MS (方法 A) $R_{t_A} = 1.3\text{min}$, $MS[M+H]^+ = 203.1$ 。

[0792] 实施例 20 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯基氨基)噁唑-4-甲酰胺

[0793]



[0794] a) 5-氰基-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0795] 向 6-氨基-2,4-二甲基烟腈 (7.5g, 48.4mmol, 根据 Synlett 2007, 19, 2979 所述制备) 和 DMAP (0.591g, 4.84mmol) 的 THF (150ml) 悬浮液中加入 Boc_2O (20.23ml, 87mmol), 搅拌得到的混合物过夜, 将反应混合物吸附于 / 浓缩至 Isolute 吸附剂上并经色谱纯化 (120g 硅胶, cHex/EA 100-70% cHex 30min), 得到所需的双-和单-保护的产物。将中间体溶于 MeOH (175ml) 和 DCM (56ml), 冷却至 0℃, 加入 NaOH (72.6ml, 72.6mmol) 和 H_2O_2 (7.42ml, 72.6mmol), 再加入 MeOH (ca. 15ml) 至乳液变得澄清, 于室温搅拌反应物 90min, 将反应混合物倾至 2N Na_2SO_3 (250ml) 中骤冷, 真空缓慢去除 DCM 和 MeOH (浴温 < 50℃), 将残留混合物转移至分液漏斗中, 再用水稀释, 用 DCM (6 × 150ml) 萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC/MS (方法 F) : $R_{t_F} = 1.59\text{min}$, $[M+H]^+ = 248.3$ 。

[0796] b) 5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[0797] 将 5-氰基-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (8g) 经阮内镍 (18.9g) 在 MeOH/ NH_3 aq. 10% (100ml) 中氢化, 通过 hyflo 过滤反应混合物, 用 MeOH 洗涤并减压蒸发。将粗品溶于 EA (100ml), 加入庚烷 80 (ml), 部分蒸发溶液至体积约为 80ml, 过滤沉淀的固体, 得到目标化合物。HPLC/MS (方法 F) : $R_{t_F} = 0.82\text{min}$, $[M+H]^+ = 252.3$ 。

[0798] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯基氨基)噁唑-4-甲酰胺

[0799] 于室温向 2-(苯基氨基)噁唑-4-甲酸 (90mg, 0.432mmol)、5-(氨基甲基)-4,

6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (130mg, 0.518mmol) 和 DIPEA (226ul, 1.296mmol) 的 DCM (4ml) 溶液中加入丙基膦酸酐溶液 (50% 的 EA 溶液, 390ul, 0.662mmol), 于室温搅拌反应混合物, 用 H₂O 骤冷反应混合物并用 DCM 萃取两次, 经硫酸钠干燥合并的有机相, 过滤并减压蒸发, 得到悬浮液。过滤固体并用 DCM/MeOH 洗涤, 得到 Boc-保护的 目标化合物的前体, 将其溶于 HCl (4N 的二氧六环溶液, 820ul), 于室温搅拌化合物 4 小时。向得到的悬浮液加入乙醚 (2ml), 分离醚相, 于 50℃ 减压干燥残留晶体过夜, 得到目标产物。¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), HPLC/MS (方法 G): Rt_c = 1.38min, MS[M+H]⁺ = 338.3。

[0800] d) 2-(苯基氨基) 咪唑-4-甲酸乙基酯

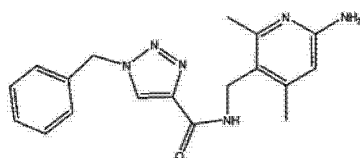
[0801] 于 60℃ 加热 1-苯基脲 (2.0g, 14.69mmol) 和 3-溴-2-氧代丙酸乙基酯 (2.16ml, 14.69mmol) 的 DMF (58ml) 溶液 3 小时。使反应混合物冷却至室温, 用水 (300ml)/Na₂CO₃ 溶液 (50ml) 骤冷, 用 EA (2×) 萃取产物, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到粗品产物, 经快速色谱纯化 (硅胶 62g, 梯度: 环己烷/EA (80ml/min.), 95/5 (5min.)-80/20 (25min.)), 得到目标化合物。HPLC (方法 U): Rt_v = 1.91min, MS (方法 D) [M+H]⁺ = 233.1。

[0802] e) 2-(苯基氨基) 咪唑-4-甲酸

[0803] 于室温, 将 2-(苯基氨基) 咪唑-4-甲酸乙基酯 (1.64g, 6.94mmol) 和氢氧化锂 (332mg, 13.88mmol) 的 THF (23ml)/水 (11.5ml) 混合物搅拌 4 小时。用 2N HCl 酸化反应混合物并用 EA 萃取 (2×), 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸发, 得到目标产物。HPLC/MS (方法 G): Rt_c = 1.41min, MS (方法 D) [M+H]⁺ = 204.9。

[0804] 实施例 21: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

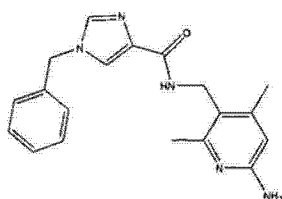
[0805]



[0806] 以与实施例 4 步骤 c) 类似的方法, 制备目标化合物, 由 1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (Tetrahedron Letters, 2010, 51(28), 3691) 开始。HPLC/MS (方法 A) Rt = 0.807min; [M+H]⁺ = 337.0。

[0807] 实施例 22: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酰胺

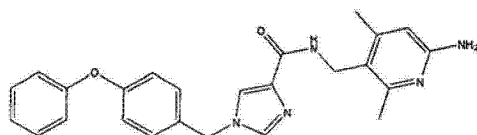
[0808]



[0809] 以与实施例 6 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 B) Rt = 0.460min; MS[M+H]⁺ = 336.4。

[0810] 实施例 23 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺

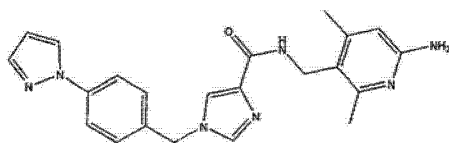
[0811]



[0812] 以与实施例 6 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.306\text{min}$; $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.0$ 。

[0813] 实施例 24 :1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺

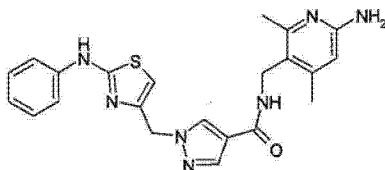
[0814]



[0815] 以与实施例 6 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 0.933\text{min}$; $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 402.1$ 。

[0816] 实施例 25 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(苯基氨基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

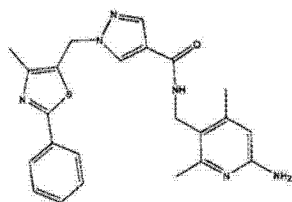
[0817]



[0818] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.099\text{min}$; $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.0$ 。

[0819] 实施例 26 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

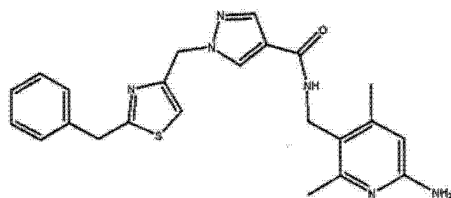
[0820]



[0821] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.173\text{min}$; $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 433.0$ 。

[0822] 实施例 27 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苄基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

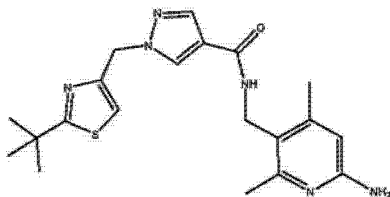
[0823]



[0824] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.137\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 433.0$ 。

[0825] 实施例 28 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-叔丁基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

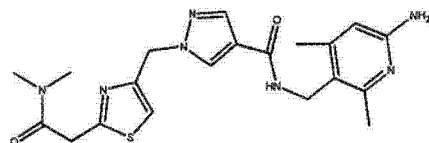
[0826]



[0827] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.101\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 399.1$ 。

[0828] 实施例 29 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

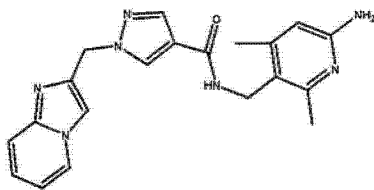
[0829]



[0830] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 C) $R_t = 2.338\text{min}$; MS (方法 D) $[M+H]^+ = 428.3$ 。

[0831] 实施例 30 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

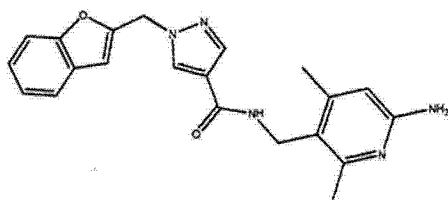
[0832]



[0833] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 C) $R_t = 0.646\text{min}$; MS (方法 D) $[M+H]^+ = 376.3$ 。

[0834] 实施例 31 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

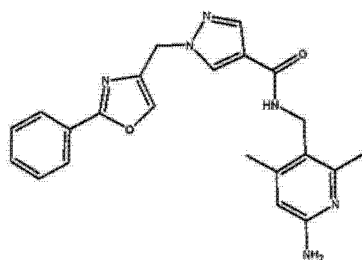
[0835]



[0836] 以与实施例 9 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.107\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 376.0$ 。

[0837] 实施例 32 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苯基咪唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

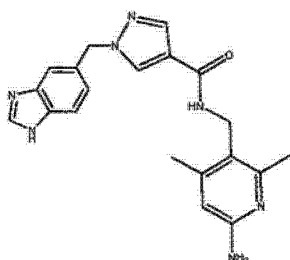
[0838]



[0839] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.041\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.0$ 。

[0840] 实施例 33 : 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

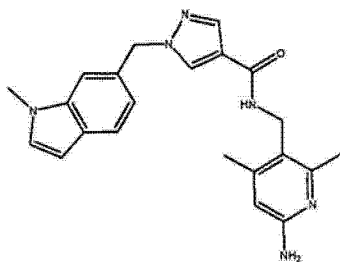
[0841]



[0842] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 0.108\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 376.0$ 。

[0843] 实施例 34 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0844]

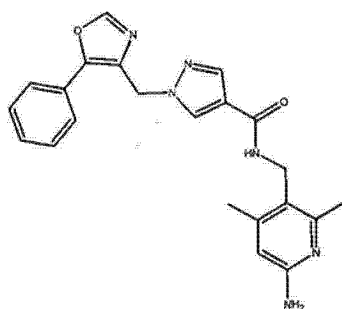


[0845] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 0.103\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 389.0$ 。

[0846] 实施例 35 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((5-苯基咪唑-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

唑-4-基)-甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

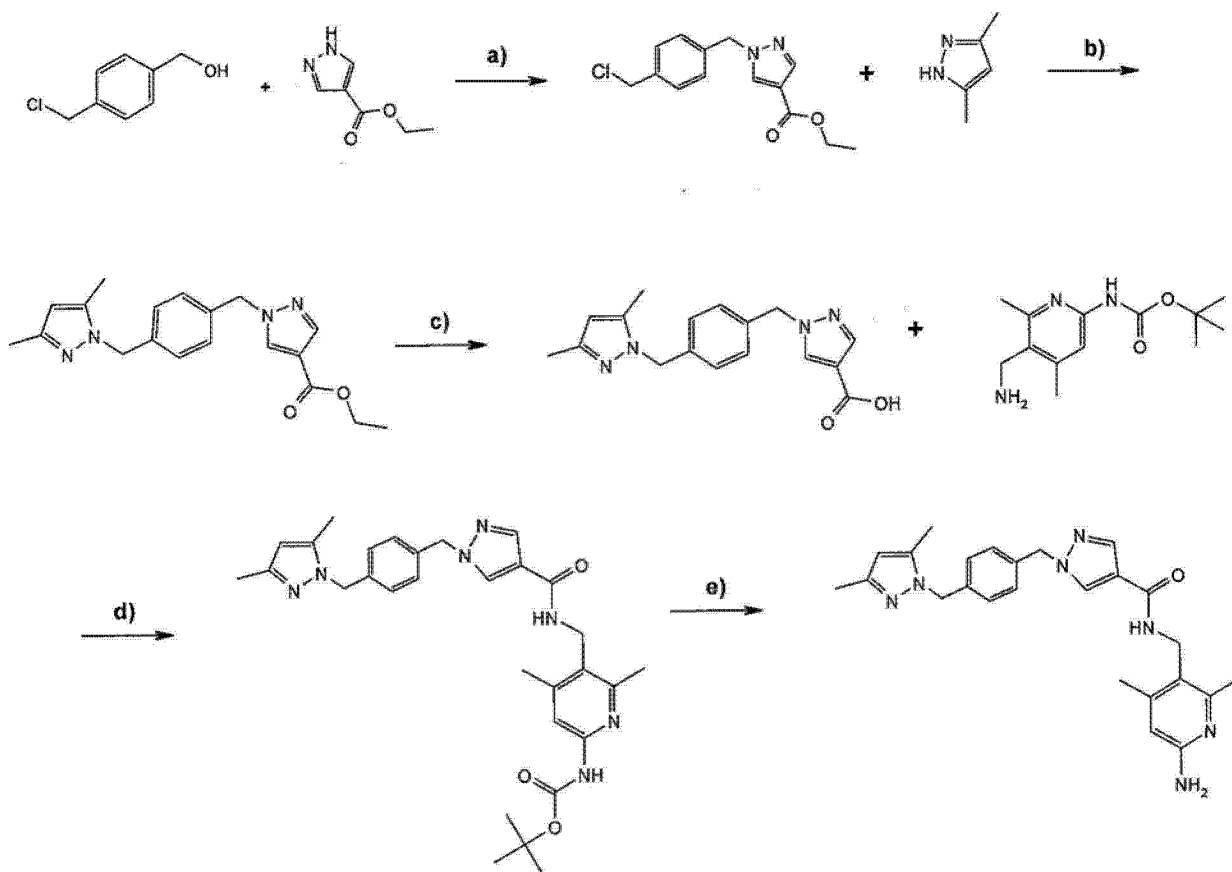
[0847]



[0848] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.062\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.0$ 。

[0849] 实施例 36: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0850]



[0851] a) 1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0852] 以与实施例 19 步骤 c) 类似的方法,制备目标化合物。(方法 A) $R_t = 1.902\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 279.0$ 。

[0853] b) 1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[0854] 以与实施例 147 步骤 f) 类似的方法,制备目标化合物。(方法 A) $R_t = 1.741\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 339.1$ 。

[0855] c) 1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸

[0856] 以与实施例 16 步骤 c) 类似的方法, 制备目标化合物。(方法 A) $R_t = 1.341\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 311.0$ 。

[0857] d) {5-[(1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基)-氨基]-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基}-氨基甲酸叔丁基酯

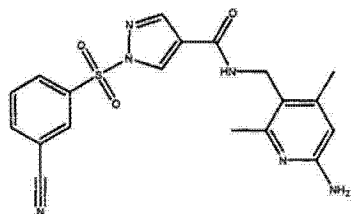
[0858] 以与实施例 16 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。(方法 A) $R_t = 1.511\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 544.2$ 。

[0859] e) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0860] 以与实施例 16 步骤 e) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.001\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 444.1$ 。

[0861] 实施例 37 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

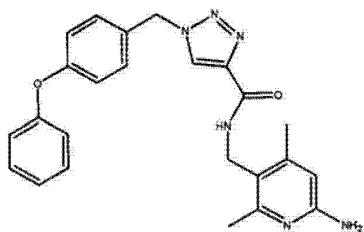
[0862]



[0863] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 B) $R_t = 0.520\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 411.4$ 。

[0864] 实施例 38 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

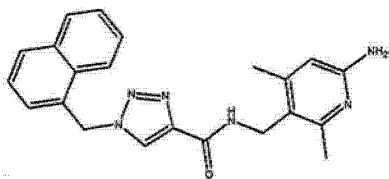
[0865]



[0866] 以与实施例 10 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.327\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 429.1$ 。

[0867] 实施例 39 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[0868]

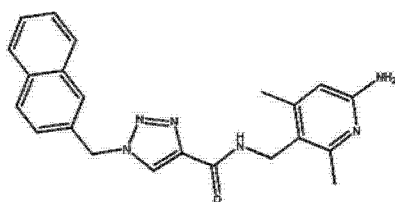


[0869] 以与实施例 10 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.163\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 387.1$ 。

[0870] 实施例 40 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲

基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

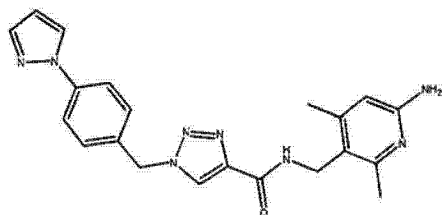
[0871]



[0872] 以与实施例 10 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.190\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 387.1$ 。

[0873] 实施例 41: 1-((4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

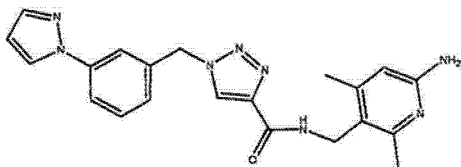
[0874]



[0875] 以与实施例 10 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 0.977\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.0$ 。

[0876] 实施例 42: 1-((3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

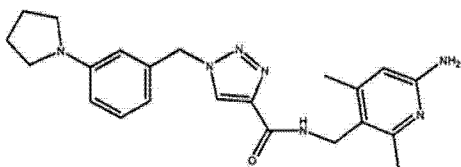
[0877]



[0878] 以与实施例 10 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.003\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.0$ 。

[0879] 实施例 43: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

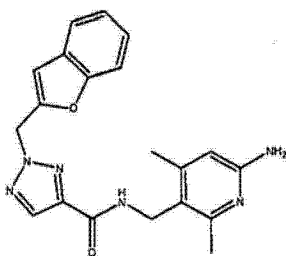
[0880]



[0881] 以与实施例 10 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 E) $R_t = 3.450\text{min}$; MS (方法 D) $[M+H]^+ = 406.2$ 。

[0882] 实施例 44: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯并呋喃-2-基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

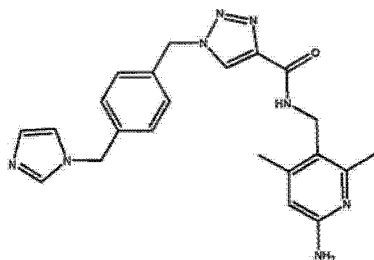
[0883]



[0884] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.156\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 377.0$ 。

[0885] 实施例 45 : 1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

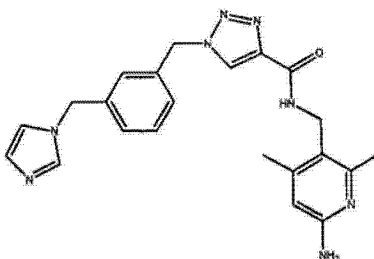
[0886]



[0887] 以与实施例 10 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 C) $R_t = 2.337\text{min}$; MS (方法 D) $[M+H]^+ = 417.0$ 。

[0888] 实施例 46 : 1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

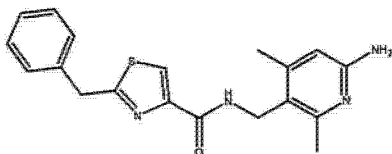
[0889]



[0890] 以与实施例 10 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 C) $R_t = 2.369\text{min}$; MS (方法 D) $[M+H]^+ = 417.1$ 。

[0891] 实施例 47 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噻唑-4-甲酰胺

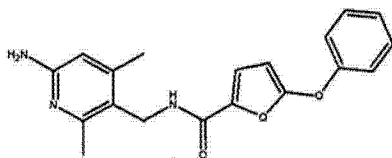
[0892]



[0893] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.142\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 353.0$ 。

[0894] 实施例 48 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苯氧基呋喃-2-甲酰胺

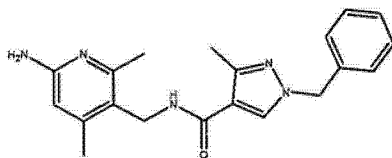
[0895]



[0896] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 S) $R_t = 1.64\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 338.6$ 。

[0897] 实施例 49 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

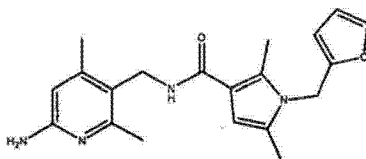
[0898]



[0899] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 S) $R_t = 1.53\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 350.6$ 。

[0900] 实施例 50 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(呋喃-2-基甲基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

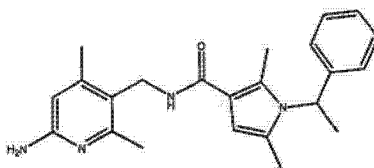
[0901]



[0902] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 0.94\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 353.8$ 。

[0903] 实施例 51 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

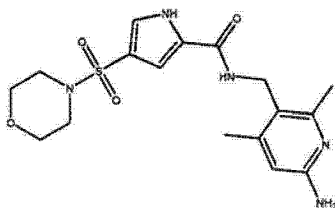
[0904]



[0905] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 S) $R_t = 1.74\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 377.5$ 。

[0906] 实施例 52 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(吗啉代磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

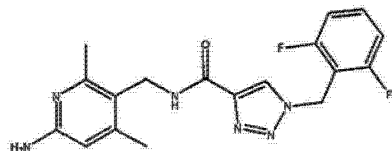
[0907]



[0908] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 0.60\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 394.7$ 。

[0909] 实施例 53 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

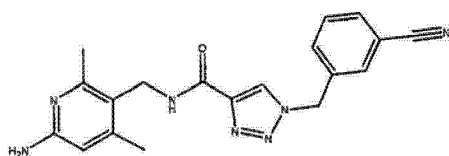
[0910]



[0911] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 0.81\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 373.7$ 。

[0912] 实施例 54 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

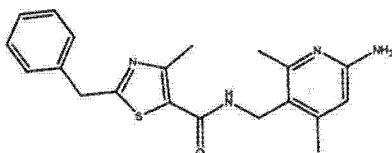
[0913]



[0914] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 0.75\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 362.7$ 。

[0915] 实施例 55 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺

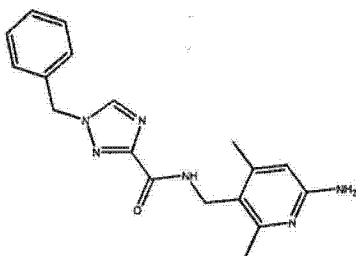
[0916]



[0917] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 S) $R_t = 1.61\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 367.7$ 。

[0918] 实施例 56 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

[0919]

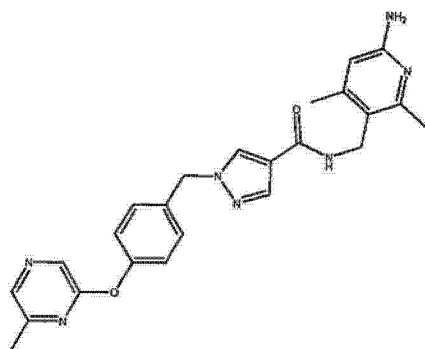


[0920] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.19\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 337.2$ 。

[0921] 实施例 57 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(6-甲基吡

噻-2-基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

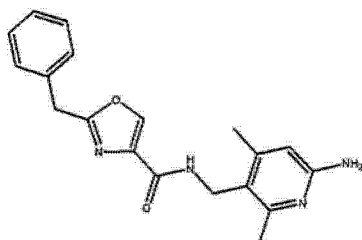
[0922]



[0923] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.409\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 444.5$ 。

[0924] 实施例 58 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噻唑-4-甲酰胺

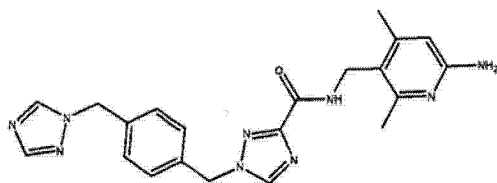
[0925]



[0926] 以与实施例 8 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.40\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 337.3$ 。

[0927] 实施例 59 :1-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

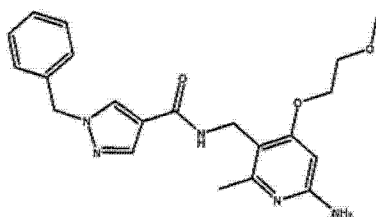
[0928]



[0929] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.61\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 418.5$ 。

[0930] 实施例 60 :N-((6-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0931]

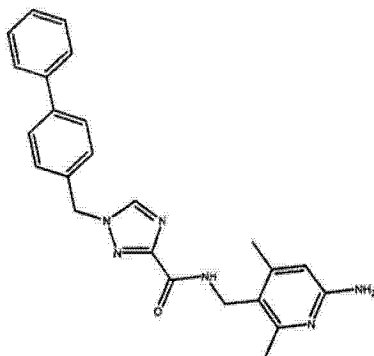


[0932] 以与实施例 15 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.37\text{min}$;

MS[M+H]⁺ = 396.3。

[0933] 实施例 61 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

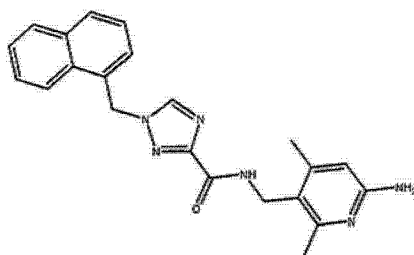
[0934]



[0935] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G)Rt = 1.62min ; MS[M+H]⁺ = 413.5。

[0936] 实施例 62 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

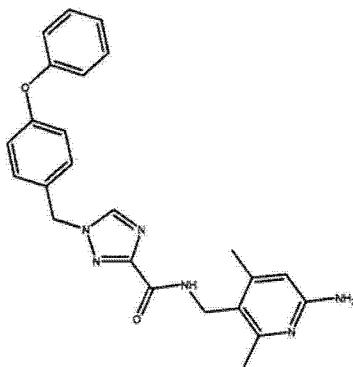
[0937]



[0938] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G)Rt = 1.47min ; MS[M+H]⁺ = 387.4。

[0939] 实施例 63 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

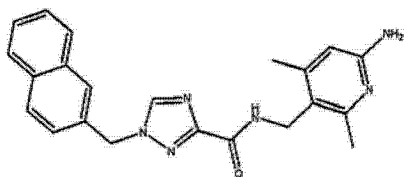
[0940]



[0941] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G)Rt = 1.63min ; MS[M+H]⁺ = 429.4。

[0942] 实施例 64 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

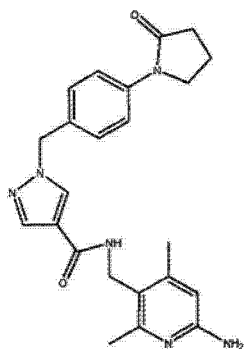
[0943]



[0944] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.50\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 387.4$ 。

[0945] 实施例 65 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

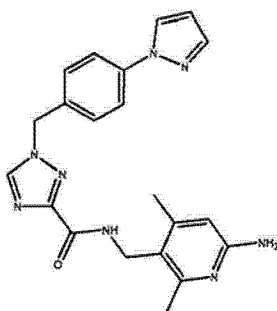
[0946]



[0947] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.53\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 419$ 。

[0948] 实施例 66 : 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

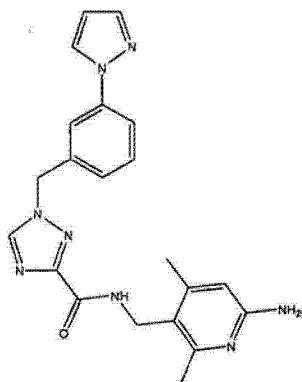
[0949]



[0950] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.31\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.4$ 。

[0951] 实施例 67 : 1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

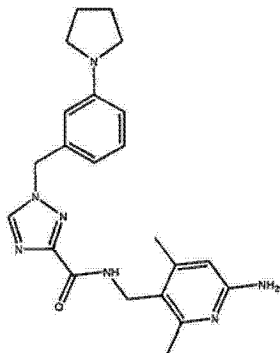
[0952]



[0953] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.31\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403.4$ 。

[0954] 实施例 68 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

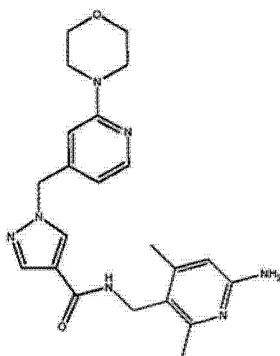
[0955]



[0956] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.22\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 406.5$ 。

[0957] 实施例 69 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-吗啉代吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

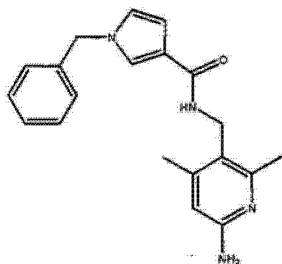
[0958]



[0959] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.26\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 422$ 。

[0960] 实施例 70 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡咯-3-甲酰胺

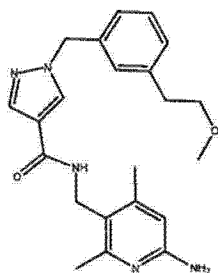
[0961]



[0962] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.44\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 335.3$ 。

[0963] 实施例 71 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

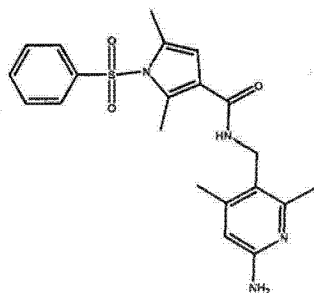
[0964]



[0965] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.75\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 394$ 。

[0966] 实施例 72 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

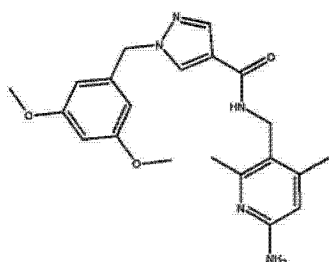
[0967]



[0968] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.61\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 413.0$ 。

[0969] 实施例 73 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

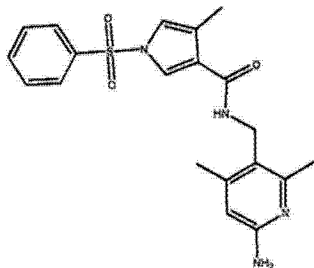
[0970]



[0971] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.78\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 396$ 。

[0972] 实施例 74 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

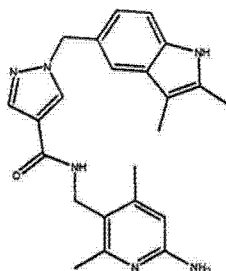
[0973]



[0974] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.62\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 399.0$ 。

[0975] 实施例 75 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

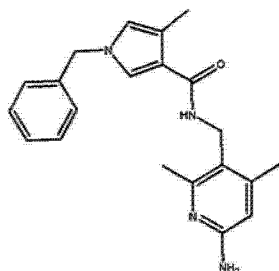
[0976]



[0977] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 B) $R_t = 0.57\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 403$ 。

[0978] 实施例 76 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

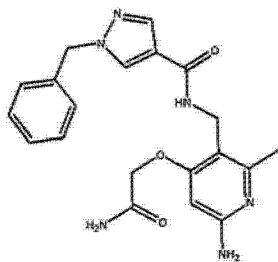
[0979]



[0980] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 3.03\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 349$ 。

[0981] 实施例 77 :N-((6-氨基-4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-4-甲酰胺

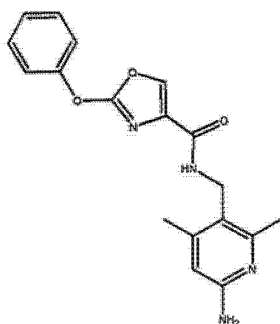
[0982]



[0983] 以与实施例 19 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.60\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 395.2$ 。

[0984] 实施例 78 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苯氧基吡唑-4-甲酰胺

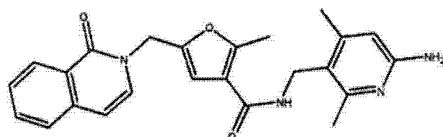
[0985]



[0986] 以与实施例 20 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 B) $R_{t_B} = 0.49\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 339.3$ 。

[0987] 实施例 79 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酰胺

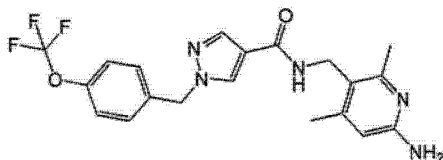
[0988]



[0989] 以与实施例 1 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 L) $R_t = 1.56\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 417.4$ 。

[0990] 实施例 80 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

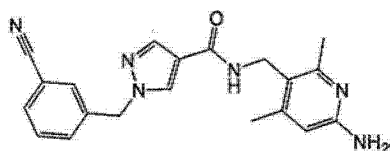
[0991]



[0992] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.96\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 420.3$ 。

[0993] 实施例 81 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

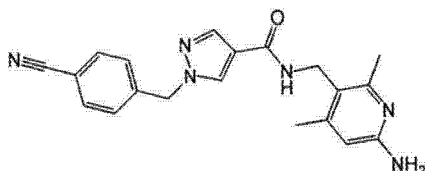
[0994]



[0995] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.62\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 361.2$ 。

[0996] 实施例 82 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

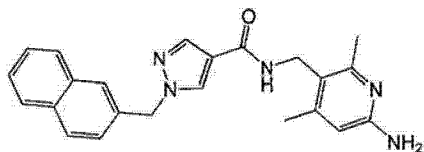
[0997]



[0998] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.62\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 361.2$ 。

[0999] 实施例 83 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

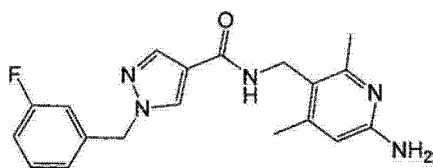
[1000]



[1001] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.90\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 386.4$ 。

[1002] 实施例 84 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

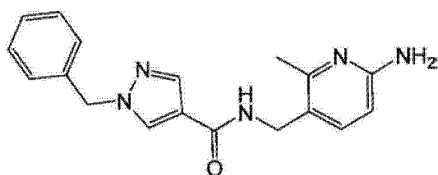
[1003]



[1004] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.73\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 354.4$ 。

[1005] 实施例 85 : N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1006]

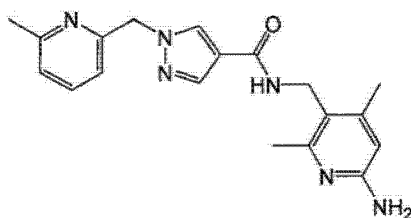


[1007] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 M) $R_t = 1.36\text{min}$;

MS[M+H]⁺ = 322.3。

[1008] 实施例 86 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

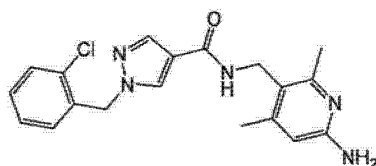
[1009]



[1010] 以与实施例 18 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 M)Rt = 1.19min; MS[M+H]⁺ = 351.3。

[1011] 实施例 87 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

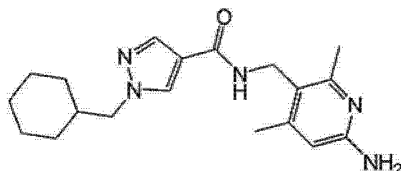
[1012]



[1013] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q)Rt = 4.89min; MS[M+H]⁺ = 370.5。

[1014] 实施例 88 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(环己基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

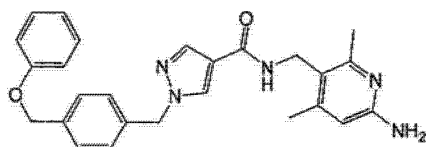
[1015]



[1016] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q)Rt = 4.89min; MS[M+H]⁺ = 342.6。

[1017] 实施例 89 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苯氧基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

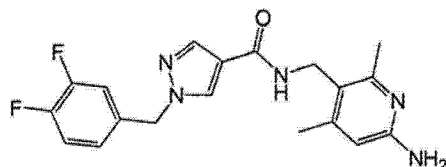
[1018]



[1019] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q)Rt = 5.63min; MS[M+H]⁺ = 442.6。

[1020] 实施例 90 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

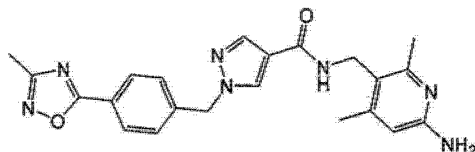
[1021]



[1022] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.71\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 372.5$ 。

[1023] 实施例 91 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

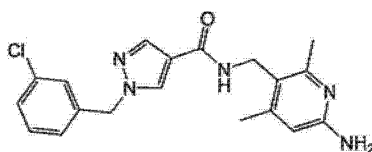
[1024]



[1025] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.58\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 418.5$ 。

[1026] 实施例 92 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

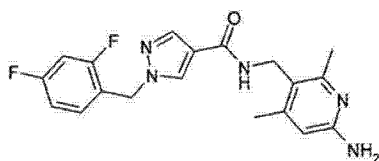
[1027]



[1028] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.89\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 370.5$ 。

[1029] 实施例 93 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

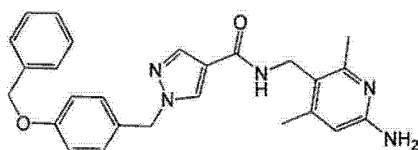
[1030]



[1031] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.66\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 372.5$ 。

[1032] 实施例 94 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苄基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

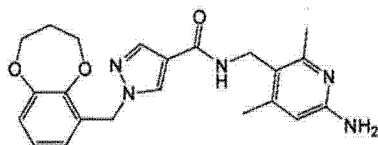
[1033]



[1034] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 5.64\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 442.6$ 。

[1035] 实施例 95 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

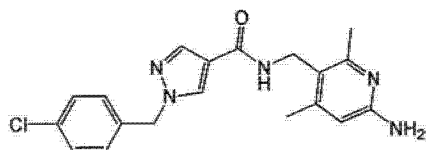
[1036]



[1037] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.49\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 408.6$ 。

[1038] 实施例 96 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

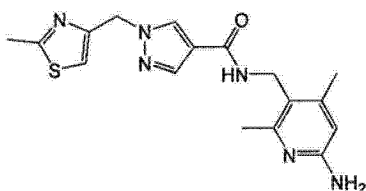
[1039]



[1040] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 4.89\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 370.5$ 。

[1041] 实施例 97 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

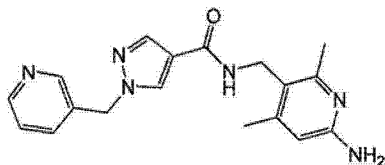
[1042]



[1043] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 K) $R_t = 0.60\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 357.3$ 。

[1044] 实施例 98 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

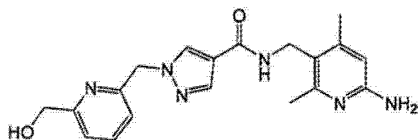
[1045]



[1046] 以与实施例 18 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 Q) $R_t = 2.85\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 337.5$ 。

[1047] 实施例 99 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

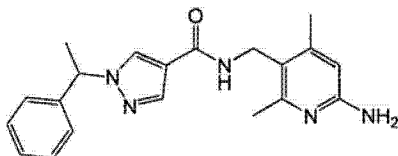
[1048]



[1049] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 N) $R_t = 1.25\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 367.6$ 。

[1050] 实施例 100 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

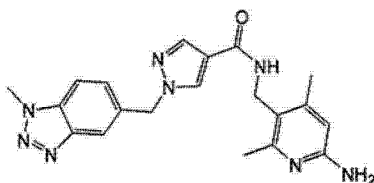
[1051]



[1052] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 N) $R_t = 0.91\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 350.3$ 。

[1053] 实施例 101 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

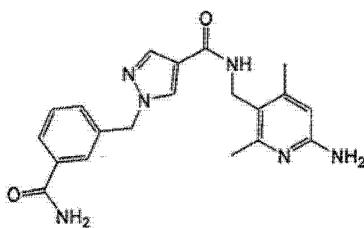
[1054]



[1055] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 P) $R_t = 1.95\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 391.4$ 。

[1056] 实施例 102 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氨基甲酰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

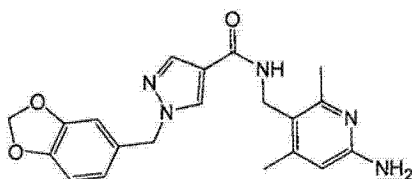
[1057]



[1058] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 P) $R_t = 1.58\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 379.6$ 。

[1059] 实施例 103 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

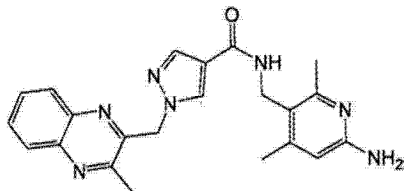
[1060]



[1061] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 O) $R_t = 0.85\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 380.7$ 。

[1062] 实施例 104 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-甲基喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

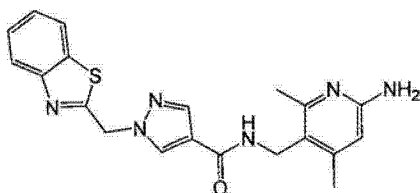
[1063]



[1064] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 O) $R_t = 0.82\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 402.7$ 。

[1065] 实施例 105 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

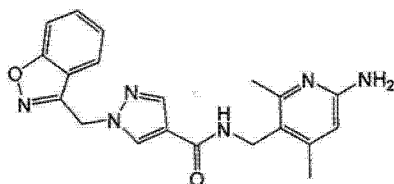
[1066]



[1067] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 M) $R_t = 1.45\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 393.2$ 。

[1068] 实施例 106 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

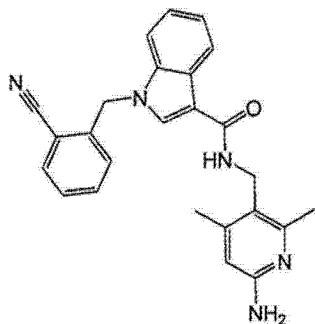
[1069]



[1070] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 M) $R_t = 1.45\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 377.2$ 。

[1071] 实施例 107 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

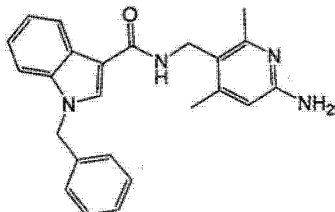
[1072]



[1073] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 1.00\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 410.5$ 。

[1074] 实施例 108 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-3-甲酰胺

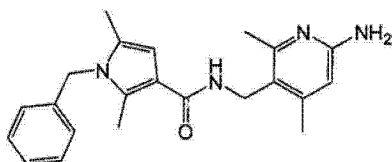
[1075]



[1076] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 1.05\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 385.5$ 。

[1077] 实施例 109 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

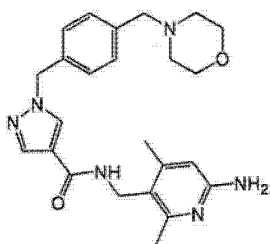
[1078]



[1079] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 R) $R_t = 1.00\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 363.6$ 。

[1080] 实施例 110 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉代甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺

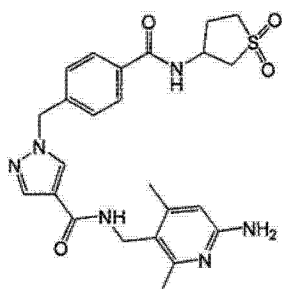
[1081]



[1082] 以与实施例 9 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 0.796\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 435.5$ 。

[1083] 实施例 111 : 1-[4-(1,1-二氧化-4-氢-1λ⁶-噻吩-3-基氨基甲酰基)-苄基]-1H-吡啶-4-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺

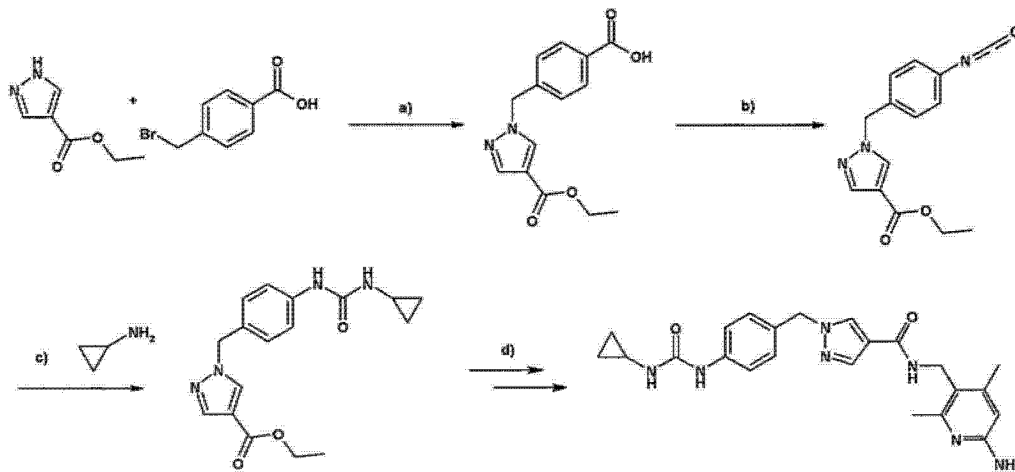
[1084]



[1085] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.655\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 497.4$ 。

[1086] 实施例 112 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-环丙基脲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1087]



[1088] a) 1-(4-羧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1089] 向吡唑-4-甲酸乙基酯 (500mg, 3.57mmol) 和溴-对-甲基苯甲酸 (767mg, 3.57mmol) 的丙酮 (10ml) 溶液中加入碳酸钾 (2.465g, 17.84mmol), 于 50℃ 搅拌悬浮液过夜, 将水加至反应物中, 用乙酸乙酯洗涤水相, 用 1M 盐酸酸化水相的 pH, 产物用乙酸乙酯萃取, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.642\text{min}$; UPLC(方法 F) $R_t = 0.69\text{min}$, $[M+H]^+ 275.3$ $[M-H]^- 273.3$ 。

[1090] b) 1-(4-异氰氧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1091] 向 1-(4-羧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (200mg, 0.729mmol) 的 THF (3ml) 溶液中加入三乙胺 (0.132ml, 0.948mmol), 于 23℃、 N_2 环境下搅拌混合物, 然后加入 DPPA (0.228ml, 0.948mmol), 于 23℃、 N_2 环境下搅拌反应混合物搅拌 2h, 蒸发溶剂, 残留油状物经硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯, 100/0-50/50), 合并级分并蒸发, 得到纯的酰基迭氮化物中间体。HPLC(方法 G) $R_t = 2.092\text{min}$; UPLC(方法 F) $R_t = 0.99\text{min}$, MS $[M+H]^+ 300.3$ 。

[1092] 将酰基迭氮化物溶于甲苯 (9.00ml) 中, 于 N_2 环境、回流下加热 (油浴 120℃) 1h, 蒸发甲苯, 得到目标化合物, 为淡黄色固体。

[1093] UPLC(方法 F) $R_t = 0.53\text{min}$, MS $[M+H]^+ 246.3$ (相应的胺, 异氰酸酯在 HPLC 分析条件下不稳定)

[1094] c) 1-[4-(3-环丙基-脲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1095] 向 1-(4-异氰氧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (99mg, 0.365mmol) 的 THF (2ml) 溶液中加入环丙基胺 (41.7mg, 0.730mmol), 于 23℃ 将得到的溶液搅拌 30min, 蒸发溶剂, 用乙醚研磨残留的白色固体, 过滤, 用乙醚和乙醇洗涤并真空干燥, 得到目标化合物。

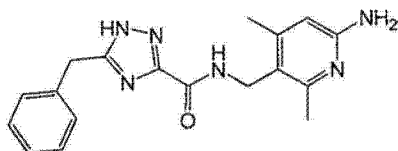
[1096] HPLC(方法 G) $R_t = 1.683\text{min}$; UPLC(方法 BF) $R_t = 0.73\text{min}$, MS $[M+H]^+ 329.4$ 。

[1097] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-环丙基脲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1098] 以与实施例 13 类似的方法,由 1-[4-(3-环丙基-脲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯制备目标化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz): 0.38 (dt, 2H), 0.61 (dt, 2H), 1.14 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。HPLC (方法 G) $R_t = 1.202\text{min}$; UPLC (方法 F) $R_t = 0.42\text{min}$, MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 434.5$ 。

[1099] 实施例 113: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

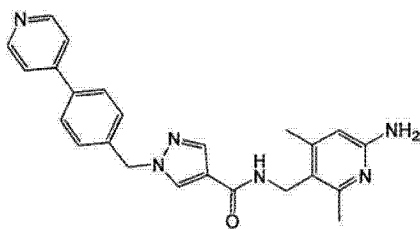
[1100]



[1101] 以与实施例 2 类似的方法,制备目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.186\text{min}$; MS (方法 F) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.4$ 。

[1102] 实施例 114: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡啶-4-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

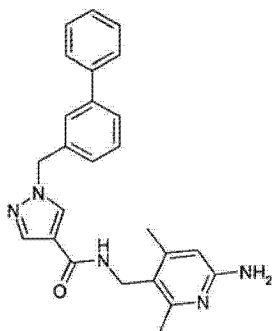
[1103]



[1104] 以与实施例 9 类似的方法,制备目标化合物。HPLC (方法 I) $R_t = 0.28\text{min}$; MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.4$ 。

[1105] 实施例 115: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

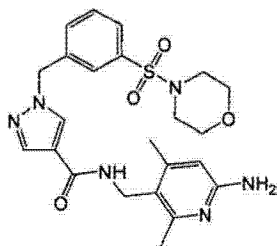
[1106]



[1107] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC (方法 J) $R_t = 3.408\text{min}$; MS (方法 F) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.4$ 。

[1108] 实施例 116: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吗啉代磺酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

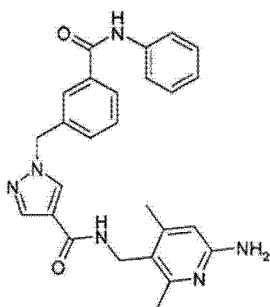
[1109]



[1110] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 3.040\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 485.4$ 。

[1111] 实施例 117 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(苯基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

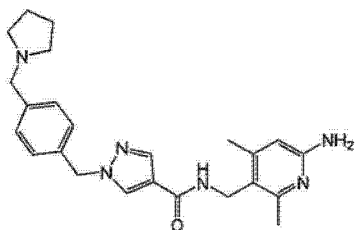
[1112]



[1113] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 3.189\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 455.5$ 。

[1114] 实施例 118 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

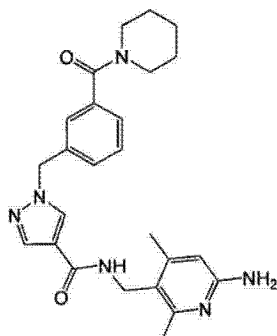
[1115]



[1116] 以与实施例 9 步骤 c)-f) 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.509\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 419.5$ 。

[1117] 实施例 119 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(哌啶-1-羰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

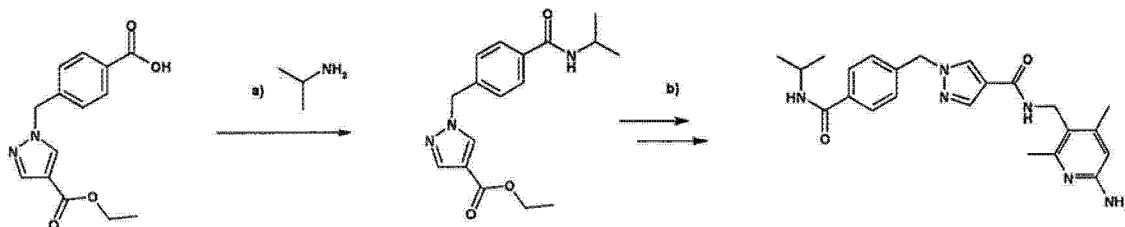
[1118]



[1119] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 3.007\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 447.5$ 。

[1120] 实施例 120 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(异丙基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺:

[1121]



[1122] 根据实施例 112 所述制备 1-(4-羧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯。

[1123] a) 1-(4-异丙基氨基甲酰基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

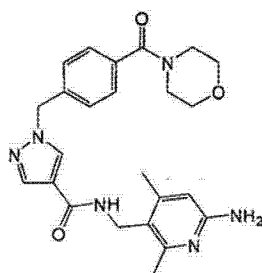
[1124] 向 1-(4-羧基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (50mg, 0.153mmol) 的 DCM (1ml) 溶液中加入 DIPEA (40.1 μl , 0.230mmol)、HBTU (63.9mg, 0.168mmol) 和异丙基胺 (13 μl , 0.153mmol), 于 23°C 搅拌反应混合物过周末, 蒸发溶剂, 将残留油状物溶于乙酸乙酯, 用 1M 盐酸、饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.761\text{min}$; UPLC(方法 F) $R_t = 0.79\text{min}$, MS $[M+H]^+ 316.3$ 。

[1125] b) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(异丙基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1126] 以与实施例 13 类似的方法, 由 1-(4-异丙基氨基甲酰基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯制备目标化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 1.15 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (br s, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H)。HPLC(方法 G) $R_t = 1.283\text{min}$; UPLC(方法 F) $R_t = 0.44\text{min}$, MS $[M+H]^+ 421.5$ 。

[1127] 实施例 121 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉-4-羰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

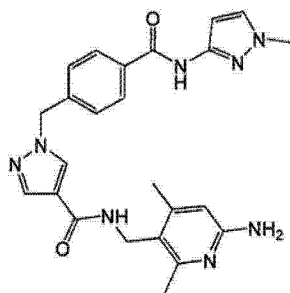
[1128]



[1129] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.809\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 449.5$ 。

[1130] 实施例 122 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

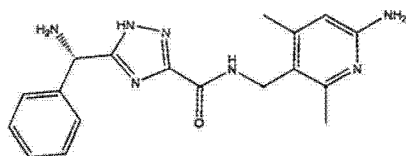
[1131]



[1132] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.818\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 459.5$ 。

[1133] 实施例 123 : (S)-5-(氨基(苯基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺

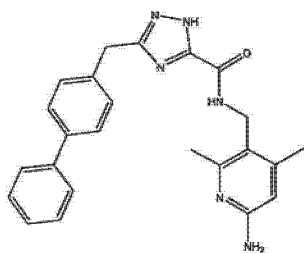
[1134]



[1135] 以与实施例 2 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.412\text{min}$; MS(方法 D) $[M+H]^+ = 352.1$ 。

[1136] 实施例 124 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

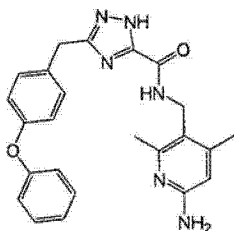
[1137]



[1138] 以与实施例 2 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 3.277\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 413.4$ 。

[1139] 实施例 125 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺

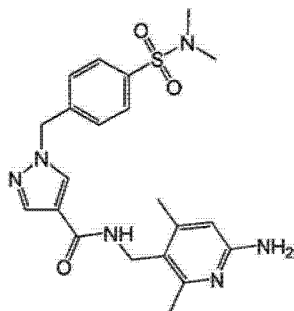
[1140]



[1141] 以与实施例 2 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 3.262\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 429.4$ 。

[1142] 实施例 126 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

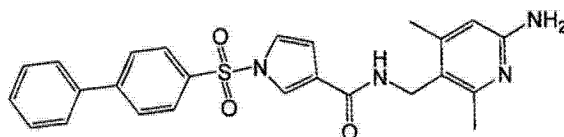
[1143]



[1144] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 J) $R_t = 2.941\text{min}$; MS(方法 F) $[M+H]^+ = 443.4$

[1145] 实施例 127 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

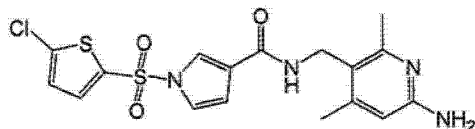
[1146]



[1147] 以与实施例 12 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.96\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 460.7$

[1148] 实施例 128 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(5-氯代噻吩-2-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

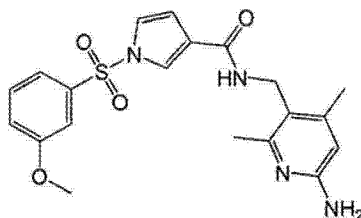
[1149]



[1150] 以与实施例 12 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.87\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 424.7$ 。

[1151] 实施例 129 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

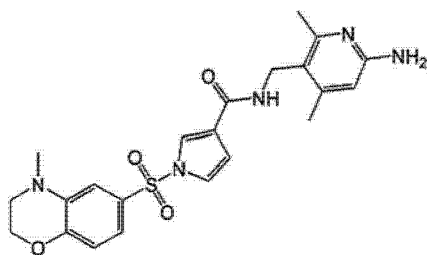
[1152]



[1153] 以与实施例 12 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.84\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 414.8$ 。

[1154] 实施例 130 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

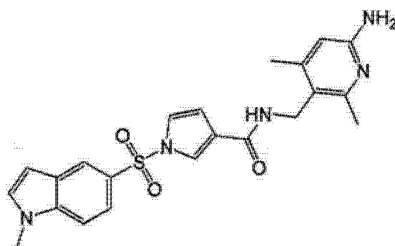
[1155]



[1156] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.86\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 455.9$ 。

[1157] 实施例 131 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-甲基-1H-吡咯-5-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

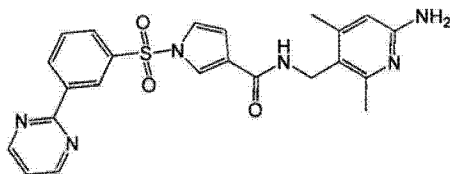
[1158]



[1159] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.86\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 437.8$ 。

[1160] 实施例 132 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

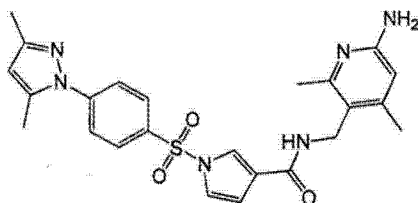
[1161]



[1162] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.85\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 462.8$ 。

[1163] 实施例 133 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

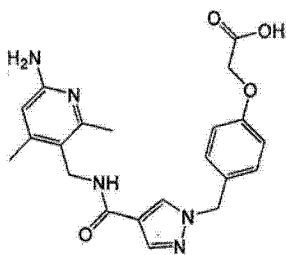
[1164]



[1165] 以与实施例 12 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 T) $R_t = 0.87\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 478.8$ 。

[1166] 实施例 134 :2-(4-((4-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-1-基)甲基)苯氧基)乙酸

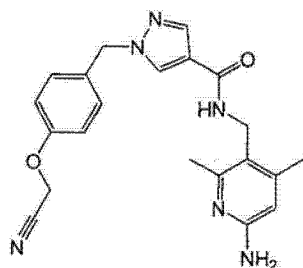
[1167]



[1168] 实施例 135 的水解：向 N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(氰基甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺 (15mg, 0.038mmol) 中加入 K_2CO_3 (15.93mg, 0.115mmol) 的 THF/ H_2O (0.3ml) 溶液。于 50℃ 搅拌反应混合物 17min, 然后于 90℃ 搅拌 1h, 用含有数滴 HCl (4M) 的水 (2mL) 稀释反应混合物, 经制备性 LC-MS 纯化 (流速 50mL/min Waters Sunfire C18-ODB30 $\times$ 150mm, 5 μ m, 8% -100% 乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸, 14min.), 冷冻干燥后得到目标产物。HPLC (方法 I) $R_t = 0.70min$; MS $[M+H]^+ = 410.5$ 。

[1169] 实施例 135 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(氰基甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

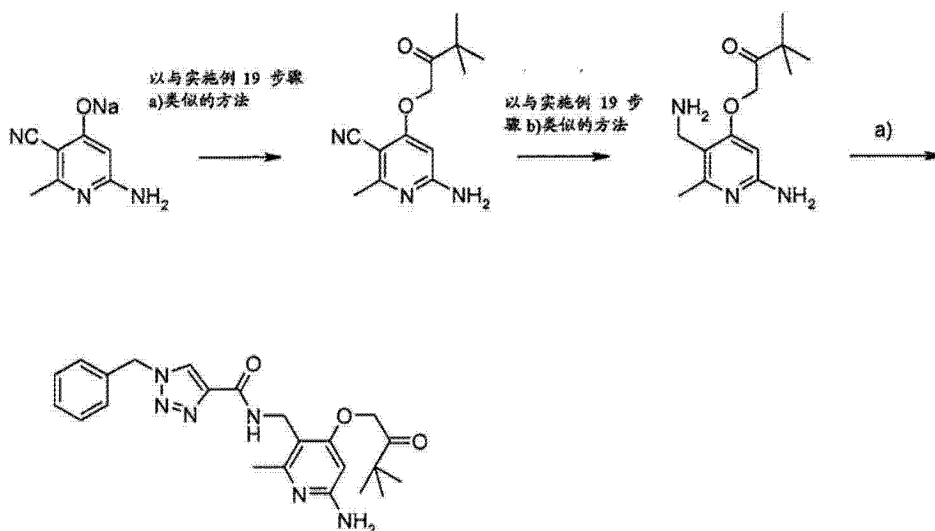
[1170]



[1171] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 R) $R_t = 0.82min$; MS $[M+H]^+ = 391.6$ 。

[1172] 实施例 136 : N-((6-氨基-2-甲基-4-(2-噻唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1173]

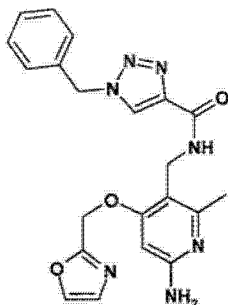


[1174] 步骤 a) : 于 40℃, 搅拌 1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (259mg, 1.147mmol) 的 $SOCl_2$ (1.522mL, 20.85mmol) 悬浮液 1h, 随后减压蒸发, 将残留物溶于 DMF (2mL), 加入 1-(6-氨基-3-(氨基甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)-3,3-二甲基丁-2-酮 (300mg,

1.042mmol, HCl-盐:以与实施例 19 步骤 a) 和 b) 类似的方法获得) 和 DIPEA (1.092ml, 6.25mmol), 于室温搅拌反应混合物 12h, 经制备性 HPLC 纯化 (Nucleosil C18, 250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 冷冻干燥后得到目标化合物。HPLC (方法 H) $R_t = 3.12\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 437.3$ 。

[1175] 实施例 137: N-((6-氨基-2-甲基-4-(~~噁~~唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

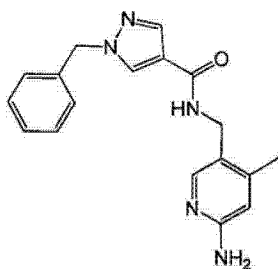
[1176]



[1177] 以与实施例 136 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 H) $R_t = 2.64\text{min}$; $MS[M+H]^+ = 420.0$ 。

[1178] 实施例 138: N-((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

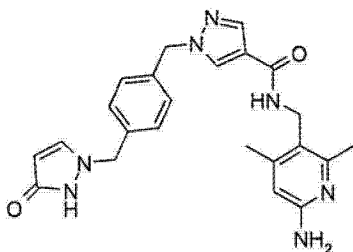
[1179]



[1180] 以与实施例 14 最后的合成步骤类似的方法, 由已知的 5-(氨基甲基)-4-甲基吡啶-2-胺制备目标化合物。LCMS $R_{tL} = 1.22\text{min}$, $MS[M+H]^+ = 322.4$ 。

[1181] 实施例 139: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

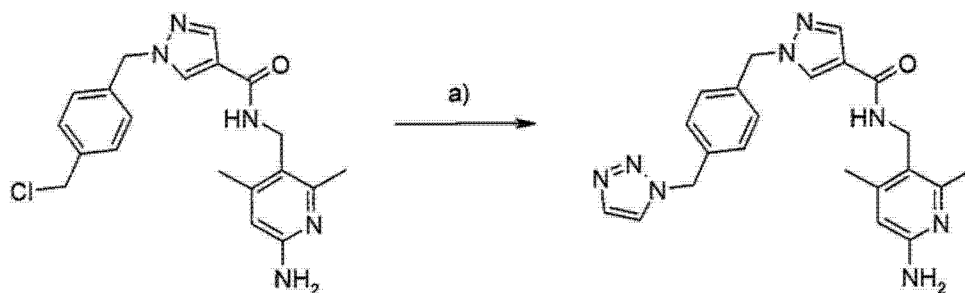
[1182]



[1183] 以与实施例 17 类似的方法, 制备目标化合物。LCMS (方法 A) $R_{tA} = 0.933$; $[M+H]^+ = 432.1$ 。

[1184] 实施例 140: 1-(4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

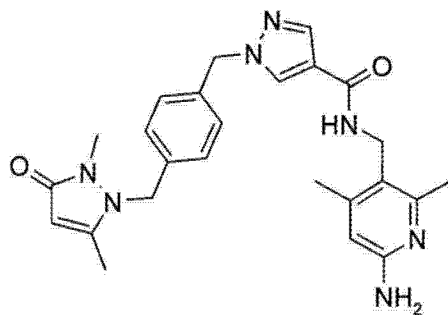
[1185]



[1186] 于 60℃, 将 [5-([1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.207mmol, 根据实施例 17 步骤 a) 制备)、叠氮化钠 (13.43mg, 0.207mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (20.29mg, 0.207mmol)、DIPEA (3.61 μL, 0.021mmol)、硫酸铜 (3.30mg, 0.021mmol) 和抗坏血酸钠 (4.09mg, 0.021mmol) 的 2.5mL DMSO 和 0.5mL 水悬浮液搅拌 3 小时, 使混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤, 减压浓缩有机溶液, 将残留物溶于 5mL 甲醇和 2mL 浓 HCl 水溶液, 于 60℃ 搅拌该溶液 2 小时, 减压蒸发挥发物, 用 1N NaOH 将残留物调至碱性 pH, 残留水溶液用乙酸乙酯萃取, 有机溶液经硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩, 残留物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey Nagel C18 100×10mm, 流速 40mL/min, ACN/水 (0.1% TFA) 5/95, 2min, 然后 ACN/水 (0.1% TFA) 5/95-100/0, 15min), 合并含有产物的级分、冷冻干燥并再溶于甲醇中, 经甲醇洗涤的 PL-HCO₃-MP 树脂柱过滤该溶液, 随后再用 5mL 甲醇洗涤两次, 减压浓缩甲醇溶液, 将残留物溶于 ACN-水并冷冻干燥, 得到目标化合物。LCMS (方法 A) $R_{tA} = 0.316$; $[M+H]^+ = 417.1$ 。

[1187] 实施例 141: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

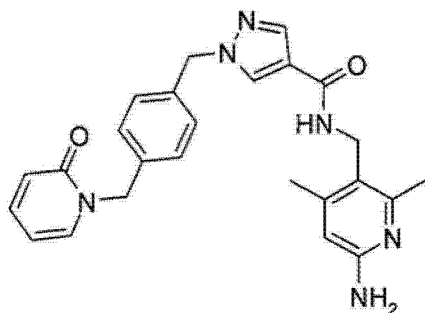
[1188]



[1189] 以与实施例 17 类似的方法, 制备目标化合物。LCMS (方法 A) $R_{tA} = 0.493$; $[M+H]^+ = 460.1$ 。

[1190] 实施例 142: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

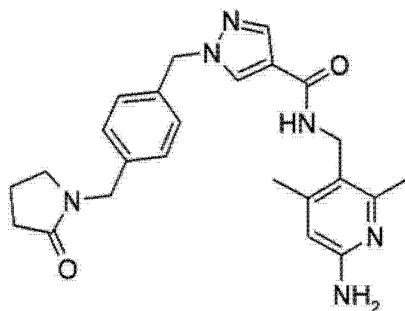
[1191]



[1192] 以与实施例 17 类似的方法,制备目标化合物。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) 8.24(d, 1H,0.5Hz),7.88-7.90(t,1H,4.7Hz),7.87(d,1H,0.5H),7.75-7.77(dd,1H,6.6Hz,2.2Hz), 7.39-7.44(m,1H),7.25-7.27(d,2H,8.3Hz),7.21-7.23(d,2H,8.3Hz),6.39-6.41(d,1H, 9.1Hz),6.21-6.25(dt,1H,9.1Hz,2.2Hz),6.11(s,1H),5.64(s,2H),5.29(s,2H),5.07(s, 2H),4.25-4.27(d,2H,4.7Hz),2.28(s,3H),2.15(s,3H),HPLC(方法 H)R_t = 2.53min; MS[M+H]⁺ = 443.0。

[1193] 实施例 143 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

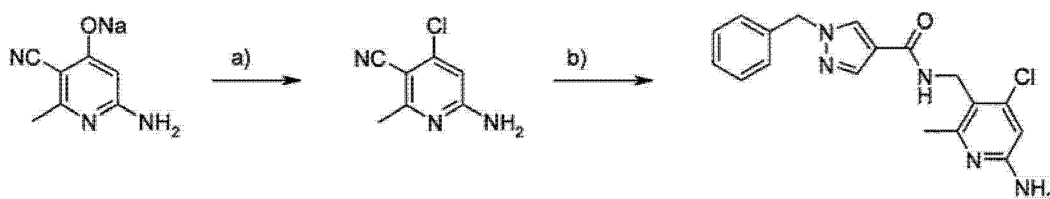
[1194]



[1195] 以与实施例 17 类似的方法,制备目标化合物。LCMS(方法 A)R_{tA} = 0.822;[M+H]⁺ = 433.1。

[1196] 实施例 144 :N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1197]



[1198] a)6-氨基-4-氯代-2-甲基烟腈

[1199] 将 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-醇化钠(690mg,4.03mmol,以与 W02001062233A2 类似的方法制备,分离得到钠盐)的 PCl₃(3.50ml,40.3mmol)和 POCl₃(0.94ml,10.1mmol)悬浮液加热至回流 12h,冷却至室温后,将反应混合物小心倾至 2N NaOH(200ml)和 50g 冰上,混合物用 DCM 萃取(7×50ml),合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,粗品产物不经另外的纯化直接使用。LCMS R_{tM} = 1.45min,[M+H]⁺ = 168.1。

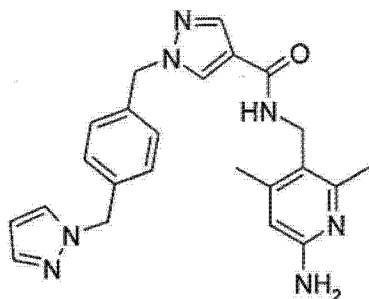
[1200] b)N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

胺

[1201] 以与实施例 14b 类似的方法, 制备目标化合物。LCMS(方法 K) $R_t = 0.83\text{min}$, $[M+H]^+ = 356.4$ 。

[1202] 实施例 145 : 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

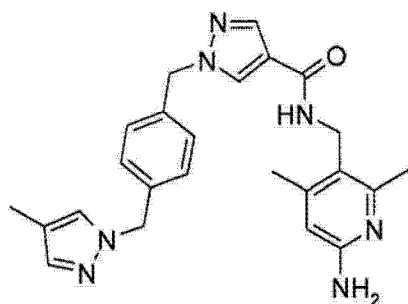
[1203]



[1204] 以与实施例 9 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.64\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 416.0$ 。

[1205] 实施例 146 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((4-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

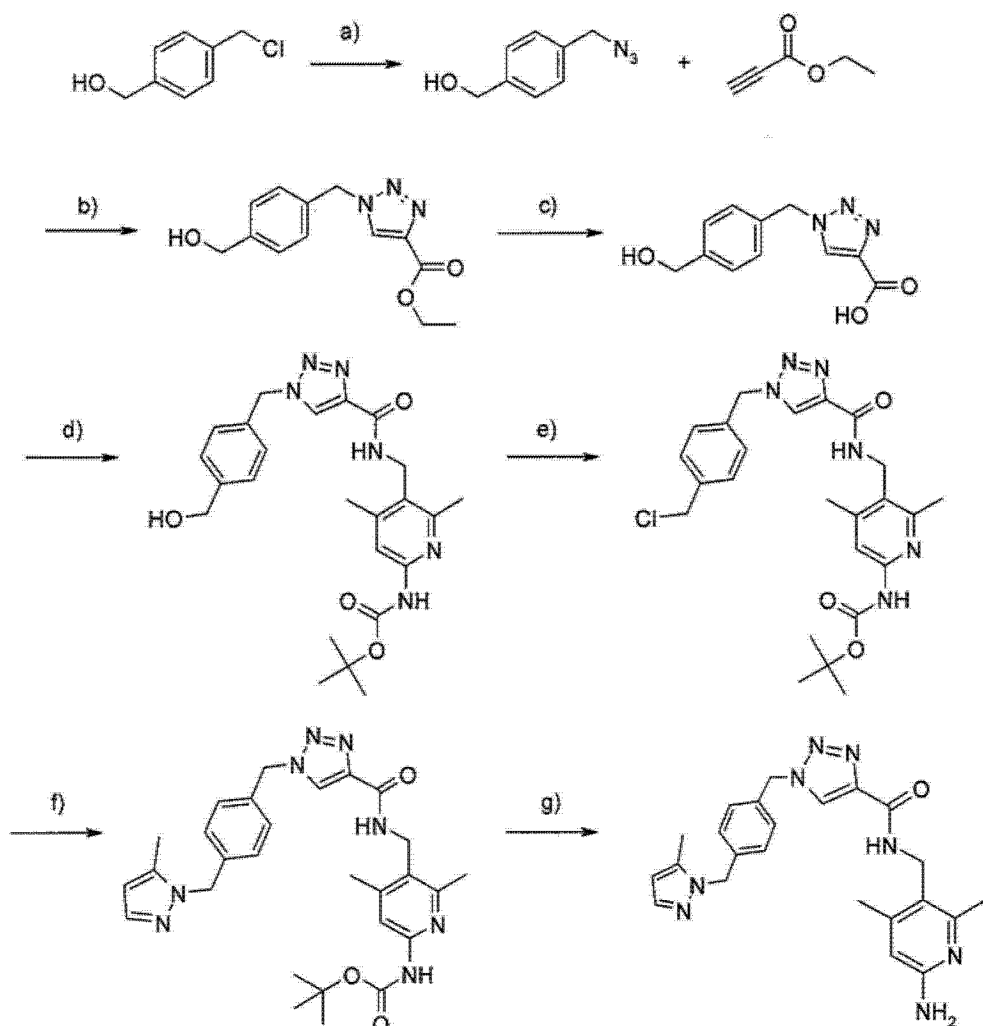
[1206]



[1207] 以与实施例 9 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.79\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 430.0$ 。

[1208] 实施例 147 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((5-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1209]



[1210] a) (4-叠氮基甲基-苯基)-甲醇

[1211] 于 90℃ 将 (4-氯代甲基-苯基)-甲醇 (5g, 31.9mmol) 和叠氮化钠 (2.283g, 35.1mmol) 的 50mL DMF 混合液搅拌 16h, 真空浓缩反应混合物, 用 DCM 处理残留物并用水萃取, 经硫酸镁干燥有机层并蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) 7.38-7.31 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, 5.6Hz), 4.42 (s, 2H)。

[1212] b) 1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-甲酸乙基酯

[1213] 于室温, 将 (4-叠氮基甲基-苯基)-甲醇 (4.12g, 25mmol)、丙炔酸乙基酯 (2.54mL, 25mmol)、硫酸铜 (II) (798mg, 5mmol) 和抗坏血酸钠 (4.95g, 25mmol) 的 30mL n-BuOH 和 30mL 水混合液搅拌 16h, 加入乙酸乙酯, 用水萃取混合物, 经硫酸镁干燥有机层并真空蒸发, 得到目标化合物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS (方法 A) Rt_A = 1.157; [M+H]⁺ = 467.0MS [M+H]⁺ = 262.0。

[1214] c) 1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-甲酸

[1215] 于 30℃ 搅拌 1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-甲酸乙基酯 (4.35g, 9.42mmol) 和氢氧化锂水合物 (1.976g, 47.1mmol) 的 80mL MeOH 和 80mL 水混合液 3h, 真空蒸发甲醇。用乙酸乙酯洗涤残留水层, 用 1N HCl 水溶液酸化, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗品产物, 不经进一步纯化直接用于下一步骤。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 13.1 (宽峰 s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 5.63 (s, 2H),

5. 20 (t, 1H), 4. 48 (d, 2H)。

[1216] d) [5-([1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[1217] 于室温,将1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-甲酸(0.95g,4.07mmol)、(5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯(1.024g,4.07mmol)、HATU(2.013g,5.30mmol)和DIPEA(2.85mL,16.29mmol)的50mL DMF混合液搅拌3h,减压浓缩反应混合物,将残留物溶于乙酸乙酯,用1N HCl溶液和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤,有机溶液经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品产物,不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法A)R_{tA} = 1.279;[M+H]⁺ = 467.0。

[1218] e) [5-([1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯

[1219] 向[5-([1-(4-羟基甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯(690mg,1.331mmol)的10mL DCM溶液中滴加亚硫酸氯(0.107mL,1.464mmol)和吡啶(1.615 μL,0.02mmol)的10mL DCM溶液,于40℃搅拌反应混合物3h,加入饱和的碳酸氢盐溶液,分离各层,用DCM萃取水层,合并的有机溶液经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品产物,不经进一步纯化直接用于下一步骤。LCMS(方法A)R_{tA} = 1.681;[M+H]⁺ = 485.0。

[1220] f) {4,6-二甲基-5-[(1-[4-(5-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-吡啶-2-基}-氨基甲酸叔丁基酯

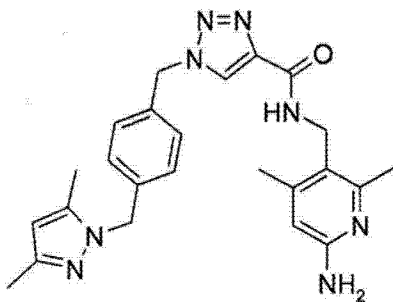
[1221] 于80℃,将[5-([1-(4-氯代甲基-苄基)-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基)-4,6-二甲基-吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯(200mg,0.412mmol)、3-甲基吡唑(33.9mg,0.412mmol)和碳酸铯(269mg,0.825mmol)的2mL DMF混合液搅拌2h,过滤反应混合物并减压浓缩,残留物经制备性HPLC纯化(Waters SunFire Prep C180BD5 μm30×100mm,流速40mL/min,ACN/水(0.1% TFA)5/95,2min,然后ACN/水(0.1% TFA)5/95-100/0,15min)。LCMS(方法A)R_{tA} = 1.527;[M+H]⁺ = 531.1。

[1222] g) 1-[4-(5-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3] 三唑-4-甲酸(6-氨基-2,4-二甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺

[1223] 于室温,将{4,6-二甲基-5-[(1-[4-(5-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3] 三唑-4-羰基]-氨基)-甲基]-吡啶-2-基}-氨基甲酸叔丁基酯(132mg,0.249mmol)和5mL TFA的10mL DCM混合液搅拌2h,减压浓缩反应混合物,残留物经制备性HPLC纯化(Waters SunFire Prep C180BD5 μm30×100mm,流速40mL/min,ACN/水(0.1% TFA)5/95,2min,然后ACN/水(0.1% TFA)5/95-100/0,15min),得到目标化合物。¹H-NMR(DMSO-d₆,600MHz)8.59(s,1H),8.29(t,1H),7.33(s,1H),7.28(d,2H),7.09(d,2H),6.09(s,1H),6.05(s,1H),5.63(s,2H),5.59(s,2H),5.26(s,2H),4.32(d,2H),2.29(s,3H),2.17(s,3H),2.16(s,3H);[M+H]⁺ = 431.0。

[1224] 实施例148:N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

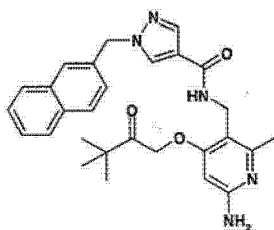
[1225]



[1226] 以与实施例 147 类似的方法, 制备目标化合物。¹H-NMR (DMSO-d₆, 600MHz) 8.60 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); [M+H]⁺ = 445.1。

[1227] 实施例 149 :N-((6-氨基-4-(3,3-二甲基-2-氧代丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

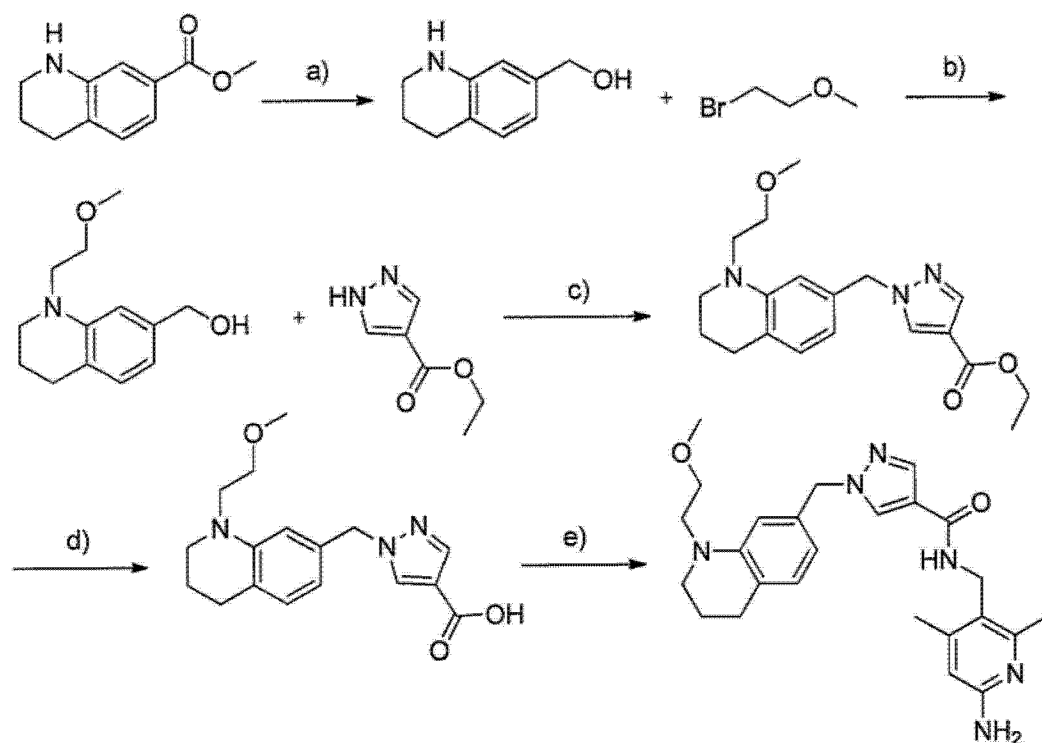
[1228]



[1229] 以与实施例 1 步骤 d) 类似的方法, 采用 1-(6-氨基-3-(氨基甲基)-2-甲基吡啶-4-基氧基)-3,3-二甲基丁-2-酮 (得自实施例 136) 和 1-萘-2-基甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (得自实施例 83), 制备目标化合物。HPLC (方法 H) Rt = 3.33min; MS [M+H]⁺ = 486.2。

[1230] 实施例 150 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1231]



[1232] a) (1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲醇

[1233] 向冷却 (0°C) 的 1g (5.23mmol) 1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲酸甲基酯的 THF (10ml) 溶液中加入 20.92ml (20.92mmol) DIBAL-H 的 THF 溶液, 于 0°C 搅拌反应混合物 2hr, 再加入 DIBAL-H 的 THF 溶液 (15.69ml, 15.69mmol), 使反应混合物温热至 20°C , 继续搅拌 16hr, 用 30ml 10% 酒石酸钾钠水溶液处理反应混合物, 搅拌 1h, 加入水, 用 AcOEt 萃取混合物, 经硫酸镁干燥有机层并减压浓缩, 得到 (1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲醇。HPLC (方法 H) $R_t = 2.74\text{min}$; MS (方法 A) $[M+H]^+ = 164.1$

[1234] b) (1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲醇

[1235] 于 80°C , 将 (1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲醇 (370mg, 1.496mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.141ml, 1.496mmol) 和 Cs_2CO_3 (731mg, 2.244mmol) 的 DMF (10ml) 混合液搅拌 16hr, 再加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.070ml, 0.748mmol), 于 80°C 继续搅拌 16hr, 再加入 1/3 份 1-溴-2-甲氧基乙烷 (0.070ml, 0.748mmol), 于 80°C 继续搅拌 1 小时, 将反应混合物冷却至室温, 加入水, 用 AcOEt 萃取混合物。经硫酸镁干燥有机层并减压浓缩, 得到目标化合物。HPLC (方法 A) $R_t = 1.173\text{min}$; MS (方法 A) $[M+H]^+ = 221.9$

[1236] c) 1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1237] 将 (1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基) 甲醇 (357mg, 0.807mmol) 和乙基 1H-吡唑-4-甲酸酯 (113mg, 0.807mmol) 溶于 THF (5ml), 加入三苯膦 (317mg, 1.210mmol), 冷却至 0°C 后, 滴加 40% DEAD 的甲苯溶液 (0.479ml, 1.210mmol), 于 0°C 搅拌反应混合物 2hr, 然后于 20°C 搅拌过夜, 用 AcOEt 稀释反应混合物, 用 1N HCl 和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 减压浓缩, 粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters SunFire Prep C180BD5 μm 19 $\times$ 50, 流速 20mL/min, ACN:2min, 5%, 用 17.5min 至 100%, R_t 11.80min), 得到目标化合物。HPLC (方法 A) $R_t = 2.001\text{min}$; MS (方法 A) $[M]^+ = 343.9$

[1238] d) 1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

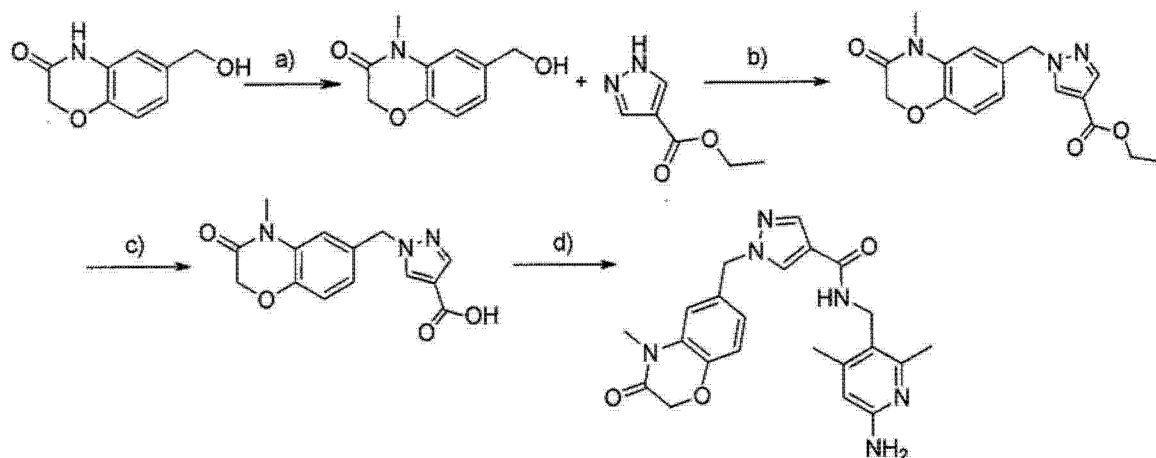
[1239] 将 1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (484mg, 0.874mmol) 溶于 MeOH (5ml) 和 1N NaOH (5.00ml) 混合液中, 于 20℃ 搅拌反应混合物 2hr, 减压蒸发去除 MeOH, 用 AcOEt 萃取水层, 然后用 HCl 酸化, 用 AcOEt 萃取, 减压浓缩有机层, 得到目标化合物。HPLC (方法 H) $R_t = 2.74\text{min}$

[1240] e) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1241] 以与实施例 13b) 类似的方法, 获得目标化合物。HPLC (方法 H) $R_t = 2.70\text{min}$; MS (方法 A) $[M+H]^+ = 449.0$

[1242] 实施例 151: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1243]



[1244] a) 6-(羟基甲基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[1245] 于 20℃, 将 6-(羟基甲基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (180mg, 1.005mmol)、 Cs_2CO_3 (655mg, 2.009mmol) 和碘甲烷 (0.060ml, 0.954mmol) 的悬浮液搅拌 45min, 过滤反应混合物并减压浓缩。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Macherey-Nagel Nucleosil100-10 C18, 流速 40mL/min, ACN:2min, 5%, 然后用 17.5min 至 100%, $R_t 14.14\text{min}$), 得到目标化合物。HPLC (方法 A) $R_t = 0.93\text{min}$; MS (方法 A) $[M+H]^+ = 193.9$

[1246] b) 1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1247] 向搅拌冷却 (0℃) 的 6-(羟基甲基)-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮 (122mg, 0.631mmol)、吡唑-4-甲酸乙基酯 (88mg, 0.631mmol) 和三苯膦 (248mg, 0.947mmol) 的 THF (5ml) 溶液中滴加 40% DEAD 的甲苯溶液 (0.375ml, 0.947mmol), 于 0℃ 搅拌反应混合物 2h, 然后于 20℃ 搅拌过夜, 加入饱和的 NaHCO_3 水溶液, 混合物用 AcOEt 萃取, 经硫酸镁干燥有机层, 过滤并减压浓缩, 得到目标化合物。MS (方法 A) $[M+H]^+ = 316.9$

[1248] c) 1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

[1249] 将 1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (780mg, 0.618mmol) 溶于 MeOH (5ml) 和 1N NaOH (5.00ml) 混

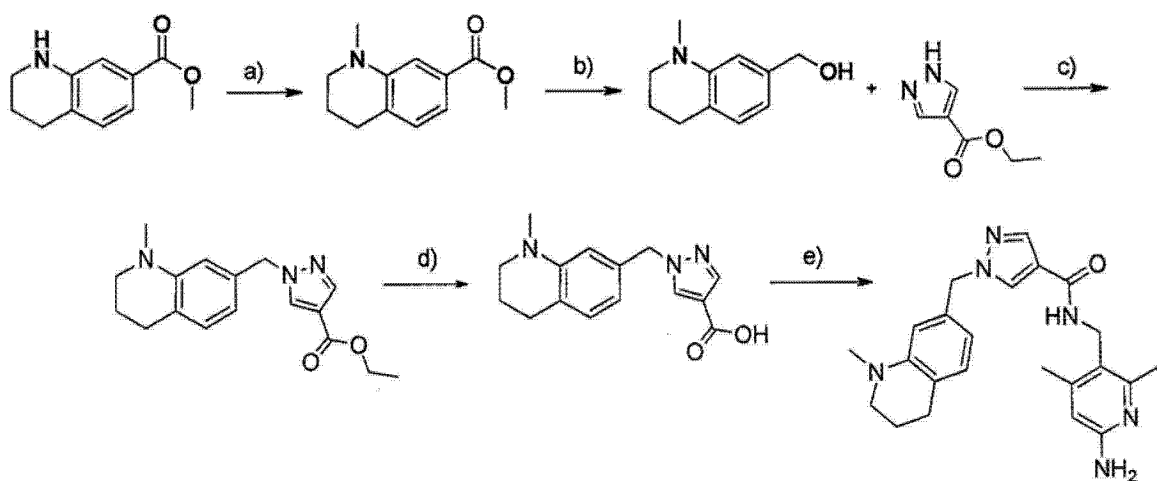
合物中,于20℃搅拌反应混合物2hr,减压蒸发去除MeOH。用AcOEt洗涤水相,然后用HCl酸化,用AcOEt萃取,减压浓缩有机层,得到目标化合物。HPLC(方法H) $R_t = 2.636\text{min}$; MS(方法A) $[M-H]^- = 286.1$

[1250] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1251] 以与实施例13b)类似的方法,获得目标化合物。¹H-NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.24(s, 1H), 7.97(宽峰 s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.18(s, 1H), 6.98(d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.26(s, 1H), 6.11(宽峰, 2H), 5.29(s, 2H), 4.64(s, 2H), 4.27(d, 2H), 3.26(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.22(s, 3H); HPLC(方法H) $R_t = 2.529\text{min}$; MS(方法A) $[M+H]^+ = 421.0$

[1252] 实施例152: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1253]



[1254] a) 1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲酸甲基酯

[1255] 于20℃,将1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲酸甲基酯(380mg, 1.987mmol)、 Cs_2CO_3 (1295mg, 3.97mmol)和碘甲烷(0.118ml, 1.888mmol)的悬浮液搅拌16小时。此后,再加入碘甲烷(0.118ml, 1.888mmol),于60℃继续搅拌8小时,使反应混合物冷却至室温,过滤并减压浓缩。粗品产物经制备性HPLC纯化(Macherey-Nagel Nucleosil100-10C18, 流速40mL/min, ACN:2min, 5%, 然后用17.5min至100%, R_t 15.52min),得到目标化合物。HPLC(方法H) $R_t = 3.005\text{min}$; MS(方法A) $[M+H]^+ = 206.1$

[1256] b) (1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲醇

[1257] 向冷却(0℃)的1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-甲酸甲基酯(320mg, 1.559mmol)的THF(25mL)溶液中加入DIBAL-H的THF溶液(6.24mL, 6.24mmol),于0℃搅拌反应混合物3hr,用30mL 10%酒石酸钠钾水溶液处理反应混合物并于20℃搅拌2h,用AcOEt萃取混合物,经硫酸镁干燥有机层,过滤并减压浓缩,得到目标化合物。MS(方法A) $[M+H]^+ = 178.0$

[1258] c) 1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯

[1259] 向搅拌冷却(0℃)的(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲醇(200mg, 0.733mmol)、1H-吡唑-4-甲酸乙基酯(103mg, 0.733mmol)和三苯膦(289mg, 1.100mmol)的THF(10mL)溶液中滴加40% DEAD的甲苯溶液(0.435mL, 1.1mmol),于0℃搅拌反应混合物2h,然后于20℃搅拌过夜,加入饱和的 NaHCO_3 水溶液,用AcOEt萃取混合物,经硫酸镁

干燥有机层,过滤并减压浓缩,得到目标化合物。粗品产物经制备性 HPLC(Waters SunFire Prep C180BD5 μ m 30 $\times$ 100, 流速 40mL/min, ACN:2min, 5%, 然后在 17.5min 内至 100%, RT10.00min), 得到目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.919\text{min}$; MS(方法 A) $[M+H]^+ = 300.0$

[1260] d) 1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

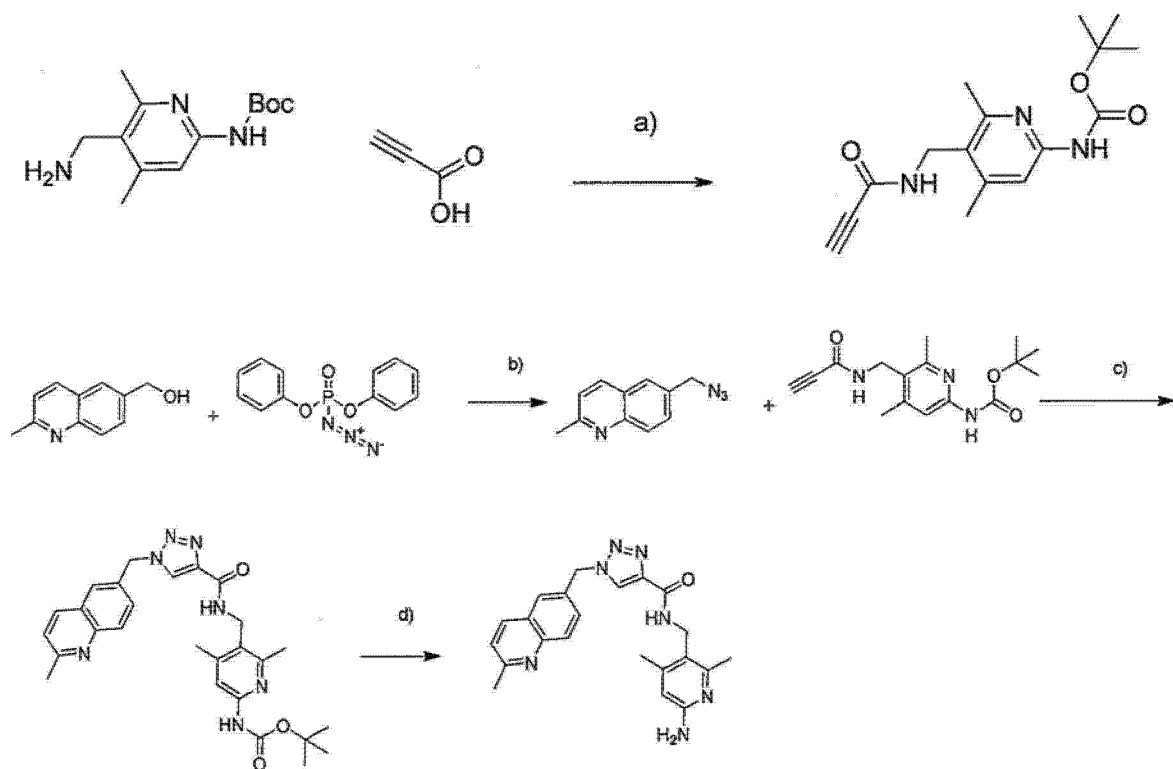
[1261] 将 1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (233mg, 0.607mmol) 溶于 MeOH(6ml) 和 1N NaOH(3.00ml) 混合液中, 于 20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应混合物 8hr, 减压蒸发溶剂, 得到目标化合物。HPLC(方法 A) $R_t = 1.348\text{min}$; MS(方法 A) $[M+H]^+ = 271.9$

[1262] e) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1263] 以与实施例 13b) 类似的方法, 获得目标化合物。1H-NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.18(s, 1H), 7.87(宽峰 s, 1H), 7.86(s, 1H), 6.84(d, 1H), 6.51(s, 1H), 6.40(d, 1H), 6.12(s, 1H), 5.62(s, 2H), 5.16(s, 2H), 4.27(d, 2H), 3.17(7, 3H), 2.80(s, 3H), 2.65(t, 2H), 2.28(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.85(m, 2H); HPLC(方法 H), $R_t = 2.443\text{min}$; MS(方法 A) $[M+H]^+ = 405.1$

[1264] 实施例 153: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1265]



[1266] a) (4,6-二甲基-5-(丙炔酰氨基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1267] 于 23 $^{\circ}\text{C}$, 用 5min 向 (5-氨基甲基-4,6-二甲基-吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁基酯 (4.50g, 17.90mmol)、丙炔酸 (0.918ml, 14.92mmol)、DIPEA(7.82ml, 44.8mmol) 的 DCM(140ml) 溶液中滴加 50% 丙基膦酸酐的 DMF 溶液 (12.5ml, 21.41mmol), 于 23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应物 1 天, 加入盐水骤冷反应物, 分离各相, 水相再用 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥合并的有机

相,过滤并蒸发,得到粗品产物,将其经快速柱色谱纯化(硅胶 0.040-0.063mm,160g,流速 60ml/min,于 220nm 检测,MeOH 的 DCM 溶液 0- > 1%,10min,然后 1- > 5%,20min),得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.333\text{min}$;MS(方法 F) $[M+H]^+ = 304.31$ 。

[1268] b) 6-(叠氮基甲基)-2-甲基喹啉

[1269] 向 (2-甲基-6-喹啉基) 甲醇 (100mg, 0.560mmol) 和 DBU (0.152ml, 1.008mmol) 的 DMF (4ml) 溶液中加入 DPPA (0.205ml, 0.952mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物过夜, 将反应混合物倾至水并用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗品物质, 将其经硅胶色谱纯化 (环己烷: 乙酸乙酯, 100 : 0-0 : 100), 得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.048\text{min}$;MS(方法 F) $[M+H]^+ = 199.2$

[1270] c) (4,6-二甲基-5-((1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

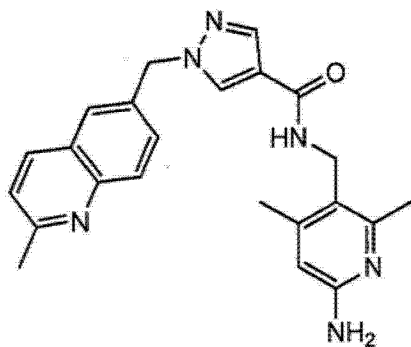
[1271] 向 6-(叠氮基甲基)-2-甲基喹啉 (58.9mg, 0.297mmol) 和 (4,6-二甲基-5-(丙炔酰氨基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (90mg, 0.297mmol) 的 t-BuOH (2ml)/水 (2ml) 溶液中加入五水硫酸铜 (II) (14.84mg, 0.059mmol) 和抗坏血酸钠 (58.9mg, 0.297mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物 1.5h, 将反应混合物倾至水并用乙酸乙酯萃取两次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到粗品物质, 将其经硅胶色谱纯化 (DCM/ 甲醇, 10/0-9/1), 得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.308\text{min}$;MS(方法 F) $[M+H]^+ = 502.5$

[1272] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1273] 向 (4,6-二甲基-5-((1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (131.9mg, 0.263mmol) 的 DCM (1.2ml) 溶液中加入 TFA (0.405ml, 5.26mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物过夜, 蒸发反应混合物, 得到粗品物质, 将其经制备性 HPLC 纯化 (Sunfire C18-ODB, 5 μm , 100 $\times$ 30mm, 用 A = 水 + 0.1% TFA 和 B = ACN + 0.1% TFA 洗脱, 梯度为 5% - 100% B, 25min, 流速: 40mL/min), 合并级分, 蒸发乙腈, 冷冻干燥残留的水层, 得到产物, 为 TFA 盐, 将其溶于乙腈 / 甲醇, 通过 PL-HCO₃MP 树脂柱 (Stratosphere SPE), 蒸发洗脱的溶液, 用 Et₂O 研磨残留物并过滤, 得到目标化合物, 为游离碱。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (宽峰 s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.37 (宽峰 s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); HPLC(方法 G) $R_t = 0.932\text{min}$;MS(方法 F) $[M+H]^+ = 402.5$ 。

[1274] 实施例 154: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

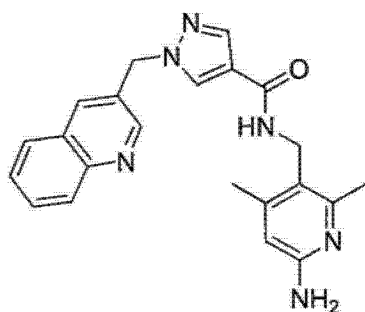
[1275]



[1276] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 0.909\text{min}$, MS(方法 F) $[M+H]^+ = 401.5$ 。

[1277] 实施例 155 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(喹啉-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

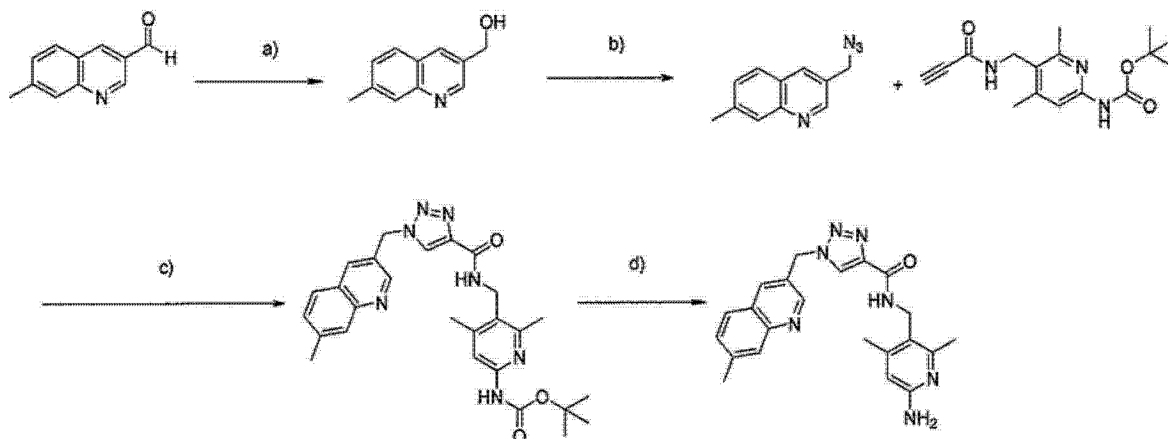
[1278]



[1279] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.020\text{min}$, MS(方法 F) $[M+H]^+ = 387.2$ 。

[1280] 实施例 156 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(7-甲基喹啉-3-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1281]



[1282] a) (7-甲基喹啉-3-基) 甲醇

[1283] 于 0°C 向 7-甲基-3-喹啉甲醛 (200mg, 1.168mmol) 的 THF (4.5ml) 溶液中加入 2M LiBH_4 的 THF 溶液 (2.337ml, 4.67mmol), 于 0°C 搅拌反应混合物 2h, 然后缓慢倾至 NaHCO_3 饱和溶液中并用乙酸乙酯萃取两次, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗品物质, 将其经硅胶色谱纯化 (环己烷/乙酸乙酯, 100/0-0/100), 得到目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 0.68\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 174.2$ 。

[1284] b) 3-(叠氨基甲基)-7-甲基喹啉

[1285] 向 (7-甲基喹啉-3-基) 甲醇 (41.5mg, 0.232mmol) 和 DBU (0.063ml, 0.418mmol) 的 DMF (0.8ml) 溶液中加入 DPPA (0.085ml, 0.395mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物 1.5h, 将反应混合物倾至盐水中并用乙酸乙酯萃取两次, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.174\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 199.2$ 。

[1286] c) (4,6-二甲基-5-((1-((7-甲基喹啉-3-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基) 甲基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯

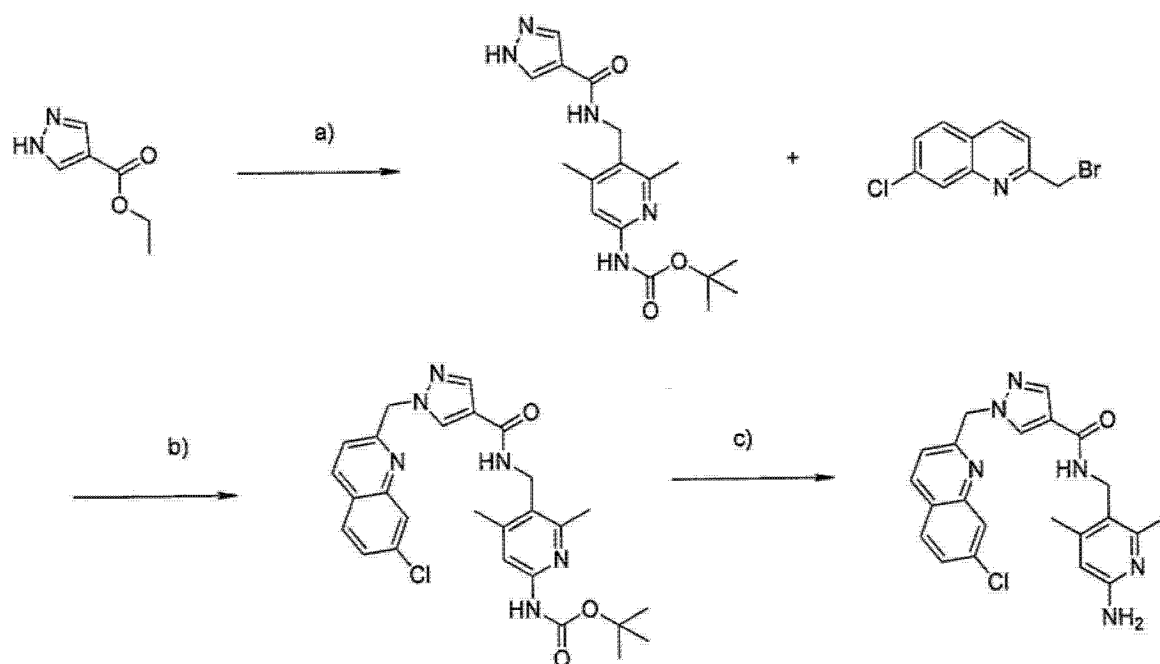
[1287] 向 3-(叠氨基甲基)-7-甲基喹啉 (46.0mg, 0.232mmol) 和 (4,6-二甲基-5-(丙炔酰氨基甲基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (70mg, 0.231mmol) 的 t-BuOH (1.8ml) / 水 (1.8ml) 溶液中加入五水硫酸铜 (II) (11.52mg, 0.046mmol) 和抗坏血酸钠 (45.7mg, 0.231mmol)。于 23℃ 搅拌反应混合物过夜, 将反应混合物倾至水中并用乙酸乙酯萃取两次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到粗品产物, 将其经硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯, 100/0-0/100), 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.408\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 502.4$ 。

[1288] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((7-甲基喹啉-3-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1289] 向 (4,6-二甲基-5-((1-((7-甲基喹啉-3-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基) 甲基) 吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (70mg, 0.140mmol) 的 DCM (1ml) 溶液中加入 TFA (0.215ml, 2.79mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物过周末, 蒸发反应混合物, 得到粗品产物, 将其经制备性 HPLC 纯化 (SunfireC18-ODB, 5 μm , 100 $\times$ 30mm, 用 A = 水 + 0.1% HCOOH 和 B = ACN + 0.1% HCOOH 洗脱, 梯度为 10% - 100% B, 25min, 流速: 40mL/min), 合并级分并蒸发溶剂, 得到产物, 为甲酸盐, 将其溶于甲醇并通过 PL-HCO₃MP 树脂柱 (Stratosphere SPE) 以除去盐。蒸发洗脱的溶液并高真空干燥过夜 (干燥器, 50℃), 得到目标化合物, 为游离碱。¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (宽峰 s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 5.61 (宽峰 s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); HPLC (方法 G) $R_t = 1.079\text{min}$; MS (方法 V) $[M+H]^+ = 402.4$ 。

[1290] 实施例 157: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1291]



[1292] a) (5-((1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1293] 向吡唑-4-甲酸乙基酯 (1g, 7.14mmol) 的 EtOH/THF/水 2/1/1 (8ml) 溶液中加入 LiOH 单水合物 (329mg, 7.84mmol), 于 80℃ 搅拌反应混合物 1 天, 将 4M HCl 的二氧六环溶液 (1.962ml, 7.85mmol) 加至反应混合物中, 蒸发至干, 得到游离羧酸。将该物质 (1.218g, 7.14mmol) 溶于 DMF (30ml) 中, 向其中加入 HBTU (4.06g, 10.71mmol)、DIPEA (3.74ml, 21.43mmol), 然后加入 (5-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (2.69g, 10.71mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物过夜, 反应混合物用乙酸乙酯和水稀释, 分离各相, 用 NaHCO₃ 饱和溶液和盐水洗涤有机层, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到粗品物质, 将其经正相色谱纯化 (硅胶, 100% 乙酸乙酯)、随后经反相色谱 (C18, 乙腈/水) 纯化, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) Rt = 1.245min, MS (方法 V) [M+H]⁺ = 346.2。

[1294] b) (5-((1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1295] 向 (5-((1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (100mg, 0.290mmol) 的丙酮 (2.5ml) 溶液中加入 2-(溴甲基)-7-氯代喹啉 (74.3mg, 0.290mmol) 和 K₂CO₃ (200mg, 1.448mmol), 于 50℃ 搅拌反应混合物 5h, 用乙酸乙酯和水稀释反应混合物, 分离各相, 用盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) Rt = 1.736min, MS (方法 V) [M+H]⁺ = 521.3。

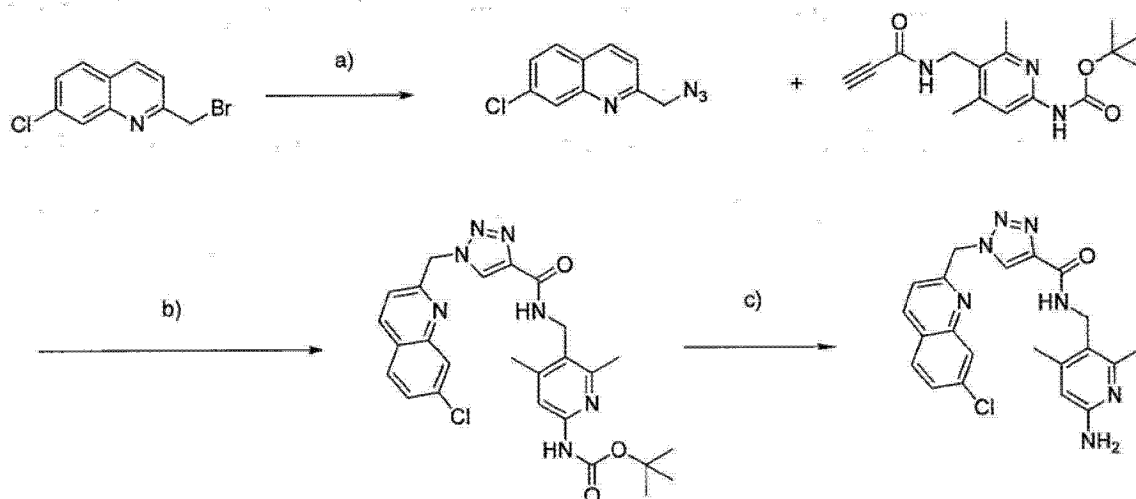
[1296] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1297] 向 (5-((1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (151mg, 0.29mmol) 的 DCM (2ml) 溶液中加入 TFA (0.447ml, 5.80mmol), 于 23℃ 搅拌反应混合物 7.5h, 蒸发溶剂后, 粗品物质经制备性 HPLC 纯化 (SunFire C18-ODB, 5 μm, 100×30mm, 用 A = 水 + 0.1% TFA 和 B = ACN + 0.1% TFA

洗脱,梯度为 5% -100% B,25min,流速:40mL/min)。合并级分,蒸发溶剂,得到目标化合物,为 TFA 盐,将其溶于热甲醇/AC,通过 PL-HCO₃MP 树脂柱(Stratosphere SPE)以除去盐。蒸发洗脱的溶液,高真空干燥残留物过夜(干燥器,50℃),得到目标化合物,为游离碱。¹H-NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 8.40(d,1H),8.38(s,1H),8.03(s,1H),8.02(d,1H),7.94(宽峰 s,2H),7.65(d,1H),7.24(d,1H),6.11(s,1H),5.63(s,2H),5.61(宽峰 s,2H),4.28(d,2H),2.29(s,3H),2.16(s,3H);HPLC(方法 G)Rt = 1.476min,MS(方法 V) [M+H]⁺ = 422.3。

[1298] 实施例 158:N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1299]



[1300] a) 2-(叠氮基甲基)-7-氯代喹啉

[1301] 向 2-(溴甲基)-7-氯代喹啉 (50mg,0.195mmol) 的 DMF(0.5ml) 溶液中加入叠氮化钠 (19.01mg,0.292mmol),于 90℃ 搅拌反应混合物 2h,反应混合物用乙酸乙酯/水稀释,分离各层,有机层用水和盐水洗涤两次,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到目标化合物。HPLC(方法 G)Rt = 1.990min,MS(方法 V) [M+H]⁺ = 219.1。

[1302] b) (5-((1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1303] 向 2-(叠氮基甲基)-7-氯代喹啉 (37.1mg,0.134mmol) 和 (4,6-二甲基-5-(丙炔酰氨基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (40.7mg,0.134mmol) 的 t-BuOH(1ml)/水 (1ml) 溶液中加入五水硫酸铜 (II) (33.5mg,0.134mmol) 和抗坏血酸钠 (26.6mg,0.134mmol),于 23℃ 搅拌反应混合物 3 天,将反应混合物倾至水中并乙酸乙酯用萃取两次,用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并蒸发,得到粗品产物,将其经硅胶色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯,100/0-0/100),得到目标化合物。HPLC(方法 G)Rt = 1.778min,MS(方法 V) [M+H]⁺ = 522.2。

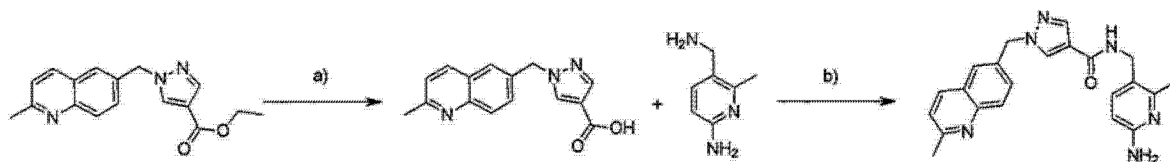
[1304] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1305] 向 (5-((1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (46.7mg,0.089mmol) 的 DCM(0.6ml) 溶液中加入 TFA(0.138ml,1.789mmol),于 23℃ 搅拌反应混合物过夜。蒸发反应混合物,得到

粗品产物,将其经制备性 HPLC 纯化 (SunfireC18-ODB, $5\mu\text{m}$, $100\times 30\text{mm}$, 用 A = 水 + 0.1% TFA 和 B = ACN + 0.1% TFA 洗脱, 梯度为 5% - 100% B, 25min, 流速: $40\text{mL}/\text{min}$)。合并级分, 蒸发溶剂, 得到产物, 为 TFA 盐, 将其溶于热甲醇 / ACN, 通过 PL- HCO_3MP 树脂柱 (Stratosphere SPE) 以除去盐。蒸发洗脱的溶液并高真空干燥过夜 (干燥器, 50°C), 得到目标化合物, 为游离碱。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.34 (宽峰 s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.62 (宽峰 s, 2H), 4.34 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); HPLC (方法 G) $R_t = 1.519\text{min}$, MS (方法 V) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422.2$ 。

[1306] 实施例 159: N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1307]



[1308] a) 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

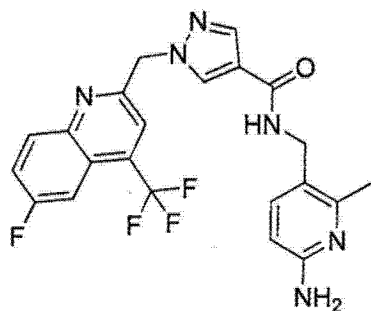
[1309] 以与实施例 9 步骤 c) 类似的方法, 制备原料 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯。向 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸乙基酯 (2.067g, 3.5mmol) 的乙醇 (10ml) 溶液中加入 6M NaOH 水溶液 (0.700ml, 4.20mmol), 于 23°C 震荡黄色溶液 4 天, 然后加入 6M NaOH 水溶液 (0.700ml, 4.20mmol), 于轻微回流 (80°C) 下继续搅拌 24h, 蒸发乙醇后加入水, 用 EA 洗涤混合物以除去杂质, 加入 1M HCl 水溶液中和水相, 然后真空浓缩, 得到粗品物质, 将其悬浮于甲醇中, 用超声浴处理, 然后过滤, 用甲醇洗涤, 蒸发滤液, 得到目标化合物, 含有部分 NaCl。UPLC (方法 V) $R_t = 0.36\text{min}$, MS (方法 V) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268.2$ 。

[1310] b) N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1311] 向 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 (incl. NaCl) (100mg, 0.337mmol)、EDC·HCl (84mg, 0.438mmol) 和 HOAt (59.6mg, 0.438mmol) 的 DMF (1ml) 悬浮液中加入 N-甲基吗啉 (0.185ml, 1.684mmol), 于 50°C 搅拌反应混合物 1h, 然后加入 5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺 (70.7mg, 0.337mmol), 于 50°C 继续搅拌 18h, 用甲醇稀释反应混合物, 然后上于 PL- SO_3H 柱 (500mg/6ml, VARIAN), 收集所需的胺产物, 用 DMF、DCM 和 MeOH 洗涤以除去所有的杂质, 然后通过用 2M NH_3 的 MeOH 溶液洗脱使产物从柱上释放, 蒸发碱性滤液得到粗品产物, 用 0.2ml MeOH 和 1ml ACN 在超声浴中处理, 过滤形成的沉淀物, 用 1ml ACN 洗涤, 高真空干燥 4 天, 得到目标化合物。HPLC (方法 J) $R_t = 2.373\text{min}$, MS (方法 V) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.1$ 。

[1312] 实施例 160: N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

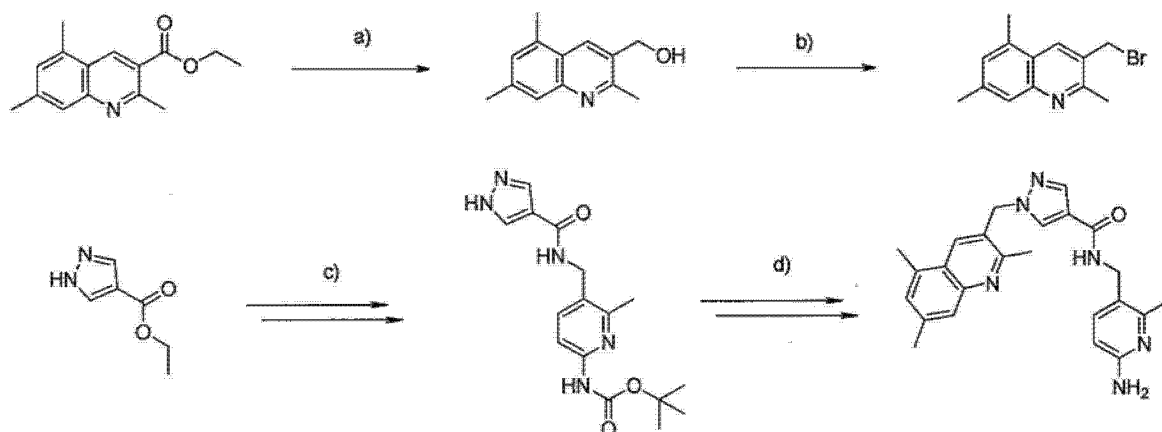
[1313]



[1314] 以与实施例 159 步骤 b) 类似的方法, 由相应的羧酸和已知胺 (5-((氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (根据 P. E. J. Sanderson et. al, Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 4466 所述制备) 制备目标化合物的 Boc 保护的前体。偶合产物的 Boc 基团在经反相制备性 HPLC 纯化后皂化后自发脱落, 得到目标化合物。HPLC (方法 J) $R_t = 3.302\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 459.2$ 。

[1315] 实施例 161: N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,5,7-三甲基喹啉-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1316]



[1317] a) (2,5,7-三甲基喹啉-3-基) 甲醇

[1318] 于 -78°C , 向 2,5,7-三甲基喹啉-3-甲酸乙基酯 (50mg, 0.206mmol) 的 DCM (1.7ml) 溶液中加入 DIBAL-H1M 的甲苯溶液 (29.2mg, 0.206mmol), 于 -78°C 搅拌反应混合物 1h, 于 -78°C 加入甲醇 (1ml) 骤冷反应物, 然后将混合物温热至 23°C , 加入饱和钾 / 钠酒石酸盐溶液 (Rochelle's 盐, 2ml), 于室温搅拌混合物 30min, 过滤固体并用 DCM 萃取滤液两次, 用饱和的 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.113\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 202.1$

[1319] b) 3-(溴甲基)-2,5,7-三甲基喹啉

[1320] 向 (2,5,7-三甲基喹啉-3-基) 甲醇 (42.1mg, 0.205mmol) 的 DCM (1.5ml) 溶液中加入 PBr_3 (0.039ml, 0.410mmol), 于 23°C 搅拌反应混合物过夜, 用乙酸乙酯 / 饱和的 NaHCO_3 溶液稀释反应混合物, 分离各层, 再用乙酸乙酯萃取水层一次, 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.409\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 264.2, 266.2$ 。

[1321] c) (5-((1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯

[1322] 以与实施例 157 步骤 a) 类似的方法, 皂化原料吡唑-4-甲酸乙基酯, 向游离

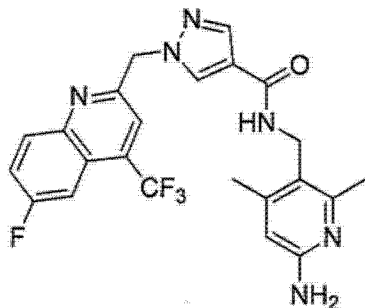
酸 (1g, 5.86mmol) 的 DMF (40ml) 溶液中加入 DIPEA (4.10ml, 23.46mmol) 和 (5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-基) 氨基甲酸叔丁基酯 (1.531g, 6.45mmol), 于 0℃, 滴加丙基膦酸酐 (50% 的 DMF 溶液, 3.42ml, 5.86mmol), 于 0℃ 搅拌反应混合物 30min, 然后用乙酸乙酯和水稀释, 分离各相, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤有机层, 经硫酸钠干燥有机层, 过滤并蒸发, 得到粗品产物, 经硅胶色谱纯化 (DCM/MeOH, 100/0-9/1, 30min), 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.209\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 332.3$ 。

[1323] d) N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((2,5,7-三甲基喹啉-3-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1324] 随后的合成步骤以与实施例 157 步骤 b) 和 c) 类似的方法进行, 得到目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.128\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 415.4$ 。

[1325] 实施例 162 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基) 喹啉-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

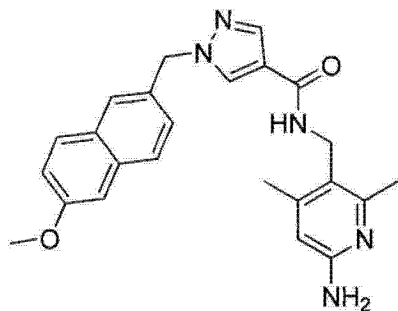
[1326]



[1327] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.680\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 473.1$ 。

[1328] 实施例 163 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((6-甲氧基萘-2-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

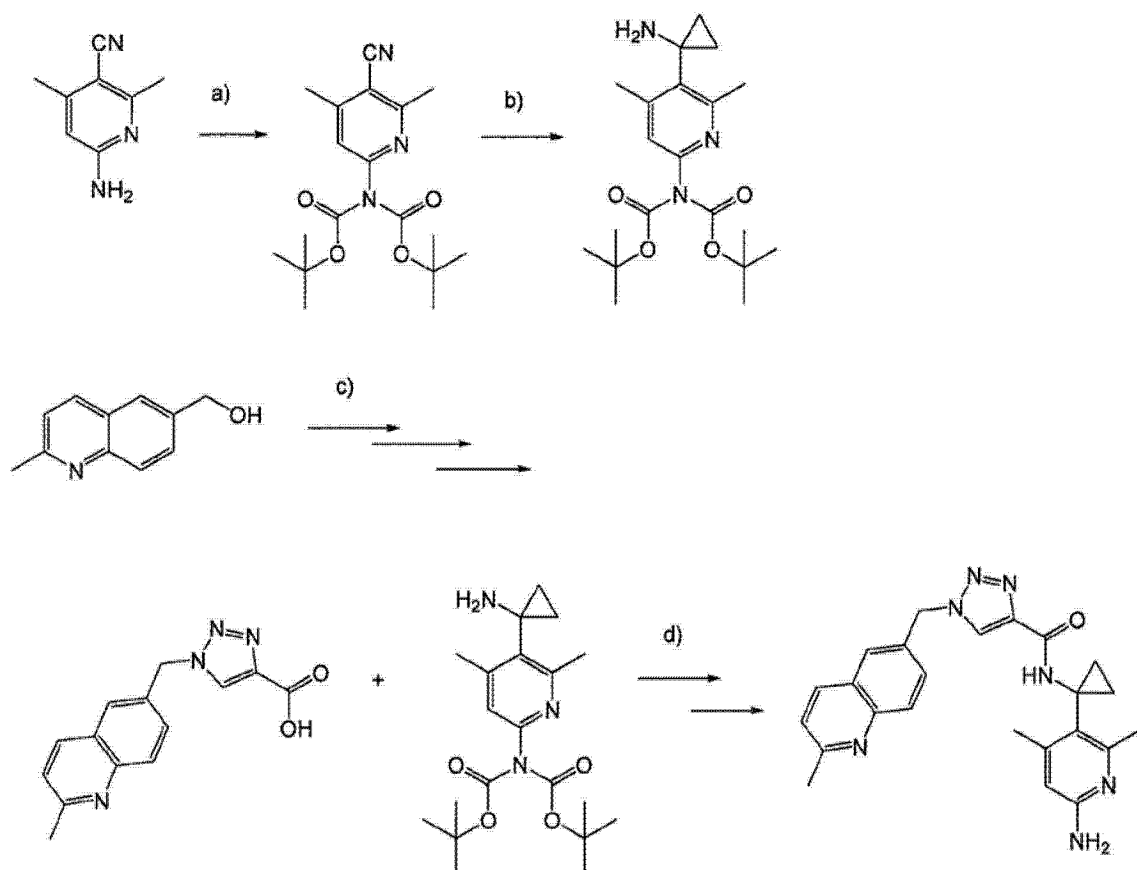
[1329]



[1330] 以与实施例 13 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 G) $R_t = 1.561\text{min}$, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 461.2$ 。

[1331] 实施例 164 : N-(1-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 环丙基)-1-((2-甲基喹啉-6-基) 甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1332]



[1333] a) 双-BOC-保护的6-氨基-2,4-二甲基烟腈

[1334] 向6-氨基-2,4-二甲基烟腈(10g, 67.9mmol)和DMAP(0.830g, 6.79mmol)的THF(200ml)棕色悬浮液中加入 $(\text{BOC})_2\text{O}$ (31.6ml, 136mmol), 于23℃搅拌混合物6hr, 减压浓缩深棕色溶液, 经快速色谱纯化(硅胶, 环己烷/EA = 9 : 1), 得到目标化合物。HPLC-MS(方法F) R_t 1.36min。 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348.2$

[1335] b) 5-(1-氨基环丙基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸双-叔丁基酯

[1336] 于-70℃, 向双-BOC-保护的6-氨基-2,4-二甲基烟腈(3g, 8.64mmol)和 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (2.78ml, 9.50mmol)的乙醚(100ml)溶液中缓慢加入EtMgBr(1M的乙醚溶液, 19.86ml, 19.86mmol), 于-70℃ 10min后, 使溶液温热至23℃, 接着加入 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2.19ml, 17.27mmol), 将混合物搅拌1h, 加入1N HCl和乙醚, 加入4N NaOH, 用EtOAc萃取残留物, 经 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并真空浓缩。将粗品产物分为6份, 经制备性HPLC纯化, 收集级分, 用 NaHCO_3 调至碱性, 用EA萃取, 得到目标化合物和5-(1-氨基环丙基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯的混合物。

[1337] c) 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸

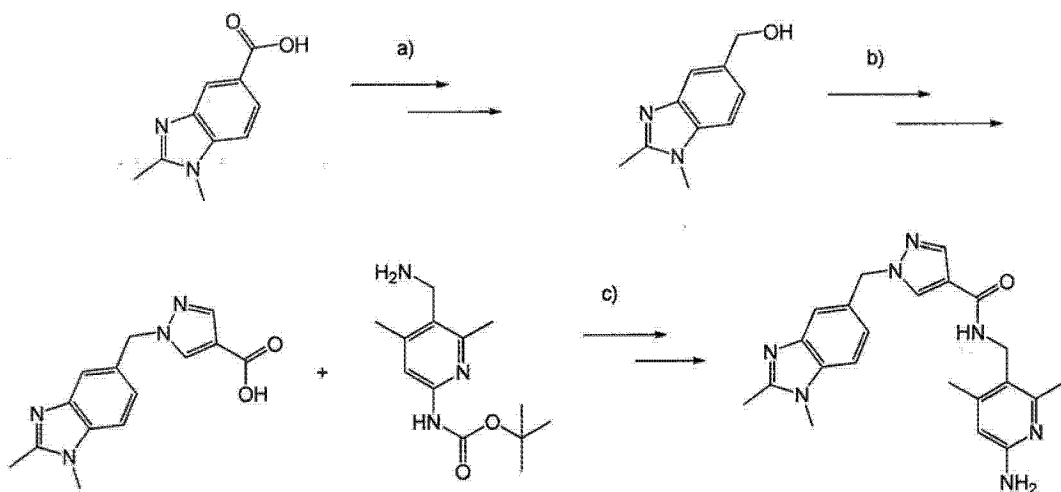
[1338] 以与实施例153步骤b)和实施例10步骤b)和c)类似的方法, 制备目标化合物。MS(方法V) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 269.0$

[1339] d) N-(1-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)环丙基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1340] 以与实施例9步骤e)和f)类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法H) $R_t = 2.42\text{min}$, MS(方法V) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 428.2$ 。

[1341] 实施例165: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲

基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺
[1342]



[1343] a) (1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲醇

[1344] 于 0-10℃, 向 1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(粗品, 2.54g, 约 9.35mmol) 的 MeOH(15.5ml)/ 甲苯 (78ml) 悬浮液中加入三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2M 的己烷溶液, 7.0ml, 14mmol), 于室温搅拌反应混合物 1 小时。减压蒸发反应混合物, 将残留物溶于 DCM, 滤出不溶性固体, 再次蒸发滤液至干燥, 得到粗品 1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯。

[1345] 于 0℃, 向 1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲基酯 (500mg, 2.448mmol) 的 THF (24.5ml) 溶液中加入氢化铝锂 (1M 的 THF 溶液, 2.44ml), 2 小时后, 向反应物中加入十水硫酸钠和柠檬酸以破坏过量的氢化铝锂, 1 小时后, 加入甲醇 (25ml), 过滤细悬浮液, 减压蒸发滤液, 得到棕色固体。加入 EA (50ml), 用超声浴处理悬浮液, 滤出固体, 重复该步骤两次, 减压蒸发黄色滤液, 得到粗品 (1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲醇。

[1346] b)。1-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酸

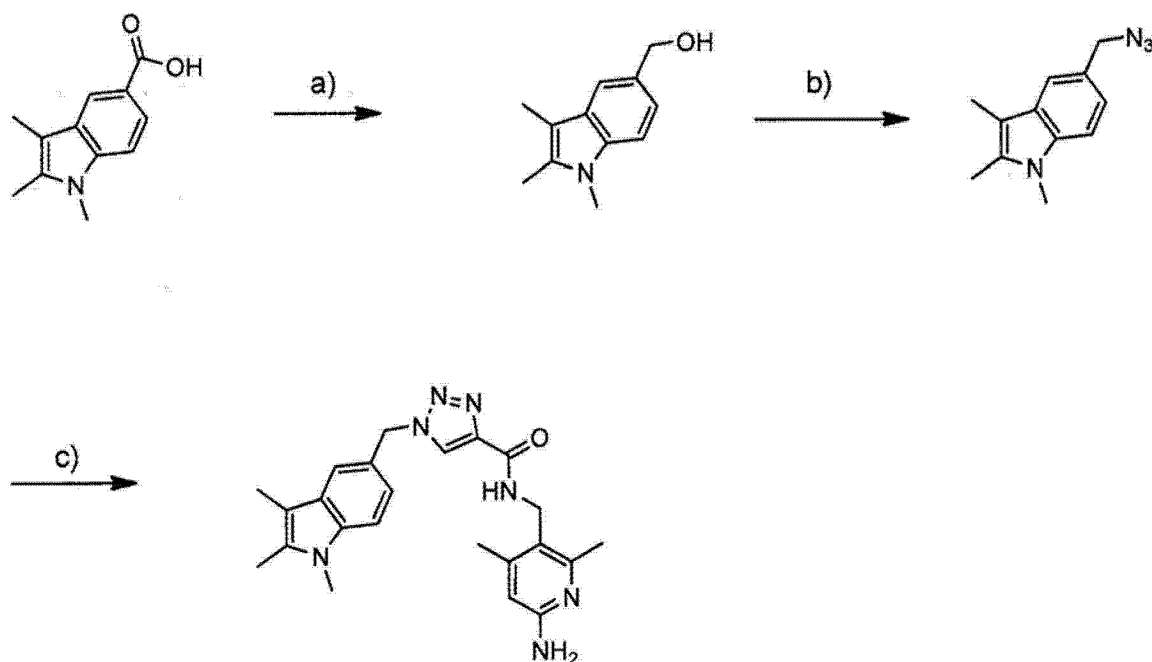
[1347] 以与实施例 9 步骤 c) 和 d) 类似的方法, 制备目标化合物。MS (方法 V) $[M+H]^+ = 271.0$ 。

[1348] c)N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1349] 以与实施例 20 步骤 c) 和实施例 9 步骤 f) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 H) Rt = 3.329min, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 404.1$ 。

[1350] 实施例 166 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1351]



[1352] a) (1,2,3-三甲基-1H-吲哚-5-基) 甲醇

[1353] 以与实施例 165a) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.795\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 190.2$ 。

[1354] b) 5-(叠氮基甲基)-1,2,3-三甲基-1H-吲哚。

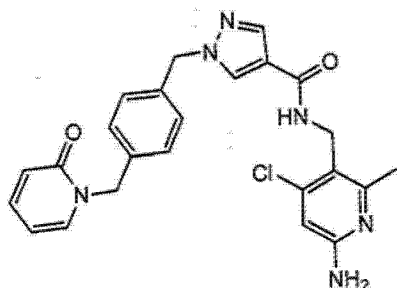
[1355] 以与实施例 153b) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 2.43\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 213.0$ 。

[1356] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吲哚-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1357] 以与实施例 153c) 和 153d) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.736\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 418.3$ 。

[1358] 实施例 167: N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

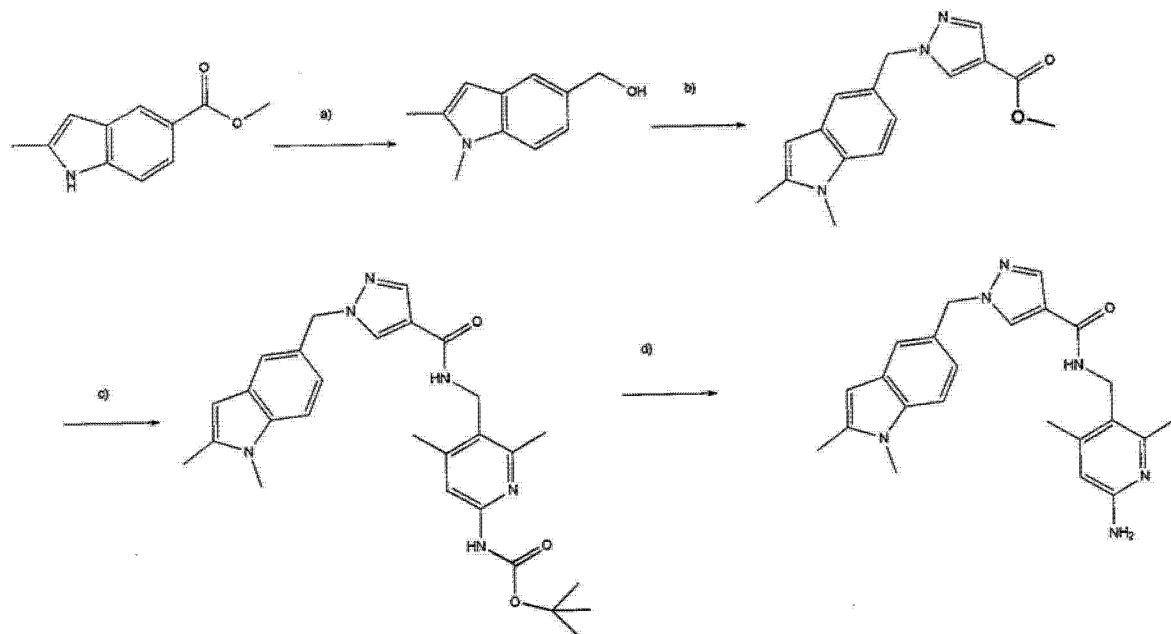
[1359]



[1360] 以与实施例 17 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC(方法 G) $R_t = 1.244\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 463.2$ 。

[1361] 实施例 168: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-吲哚-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1362]



[1363] a) 1,2-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲基酯

[1364] 于室温,向 2-甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲基酯 (1000mg, 5.29mmol) 的 THF (53ml) 溶液中加入 KOtBu (723mg, 6.44mmol), 随后加入碘甲烷 (1.05ml, 16.81mmol), 于室温搅拌反应混合物 40 小时。用水 / 盐水骤冷橙色反应混合物并用 EA 萃取两次, 用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品 1,2-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲基酯。

[1365] 于 0℃, 向 1,2-二甲基-1H-吡啶-5-甲酸甲基酯 (粗品, 1.14mg, 5.31mmol) 的 THF (54ml) 溶液中加入氢化铝锂 (1M 的 THF 溶液, 5.31ml), 于室温搅拌反应混合物 2 小时。向反应混合物中加入十水硫酸钠水合物以破坏过量的氢氧化锂, 1 小时后, 加入甲醇, 过滤细悬浮液, 真空浓缩滤液, 得到粗品 (1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲醇。MS (方法 V) $[M+H]^+ = 176.3$ 。

[1366] b) 1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙基酯

[1367] 于室温, 向 (1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲醇 (粗品, 250mg, 76%, 1.084mmol)、1H-吡啶-4-甲酸乙基酯 (266mg, 1.898mmol) 和三苯膦 (341mg, 1.3mmol) 的甲苯 (10.5ml) 溶液中加入偶氮二甲酸二乙酯 (206ul, 1.3mmol), 于室温搅拌反应混合物 16 小时。用盐水骤冷反应混合物并用 DCM 萃取两次, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩。粗品产物经快速硅胶色谱纯化 (60g), 用环己烷 / EA 梯度洗脱 (50ml/min.), 梯度为 100/0 (3min.) - 70/30 (20min.), 得到纯 1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙基酯。MS (方法 V) $[M+H]^+ = 298.4$ 。

[1368] c) 5-((1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酰氨基) 甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯。

[1369] 于室温, 将 1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酸乙基酯 (88%, 122mg, 0.361mmol) 和 2N NaOH (0.9ml, 1.8mmol) 的二氧六环 (1ml) 混合液搅拌 16 小时。用 1N HCl 酸化反应混合物至 pH2, 用 EtOAc (2×) 萃取, 合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品 1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲酸。

[1370] 于室温, 向 1-((1-甲基-1H-吡啶并 [2,3-b] 吡啶-5-基) 甲基)-1H-吡啶-4-甲

酸 (130mg, 0.330mmol, 65%)、5-((氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (99mg, 0.396mmol) 和 DIPEA (0.308ml, 1.764mmol) 的 DCM (4ml) 溶液中加入丙基膦酸酐 (50% 的 EA 溶液 (0.156ml, 0.529mmol))。于室温搅拌反应混合物 1h, 用 1N NaOH 骤冷反应混合物并用 DCM 萃取两次, 合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品产物经快速硅胶色谱纯化 (26g), DCM/DCM : MeOH 8 : 2 (40ml/min.) 梯度洗脱, 梯度为 100/0 (5min.) - 80/20 (20min.) - 80/20 5min, 得到 5-((1-((1,2-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 503.4$ 。

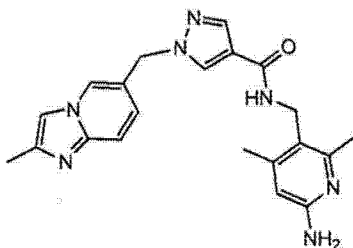
[1371] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1372] 向 5-((1-((1,2-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁基酯 (160mg, 0.318mmol) 的 DCM (5ml) 溶液中加入硅胶 (2000mg), 真空浓缩得到的悬浮液至干燥并于 75°C 高真空下保持 6 天, 将混合物悬浮于 DCM/NH₃ (在 MeOH 中, 7N) 9 : 1, 过滤溶液并减压蒸发, 得到目标化合物。粗品产物经制备性 HPLC 纯化 (Waters Sunfire Prep C18ODB5um, 30 × 100mm, 1-99% ACN 和 0.1% TFA, 流速 45ml/min), 得到粗品目标化合物。

[1373] ¹H-NMR (CH₃-OD, 400MHz) : ppm 2.26 (s, 3H) 2.38 (s, 3H) 2.41-2.44 (m, 3H) 3.68 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 5.37 (s, 2H) 6.20 (s, 1H) 6.31 (s, 1H) 7.05 (dd, J = 8.56, 1.71Hz, 1H) 7.29 (d, J = 8.31Hz, 1H) 7.39-7.41 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.04 (s, 1H)。HPLC (方法 F) Rt = 0.70min, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 403.2$ 。

[1374] 实施例 169 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

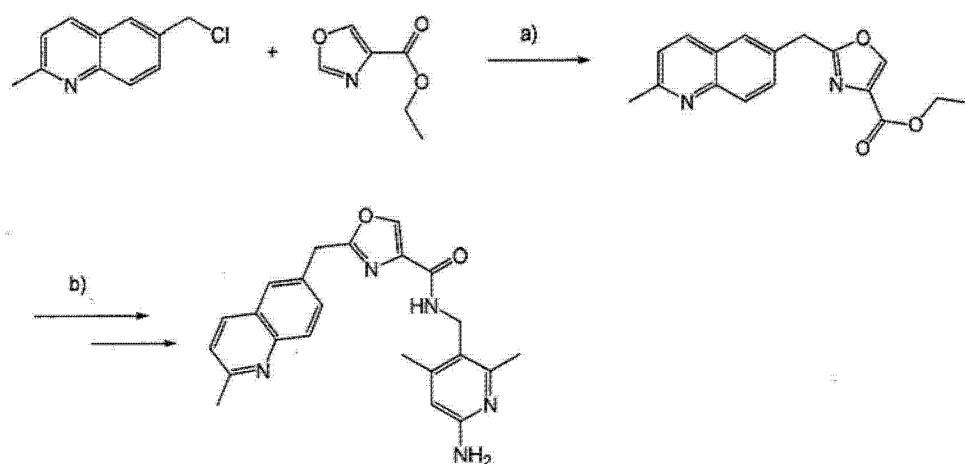
[1375]



[1376] 以与实施例 165 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 F) Rt = 0.33min, MS (方法 V) $[M+H]^+ = 390.4$ 。

[1377] 实施例 170 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1378]



[1379] a) 2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)噁唑-4-甲酸乙基酯

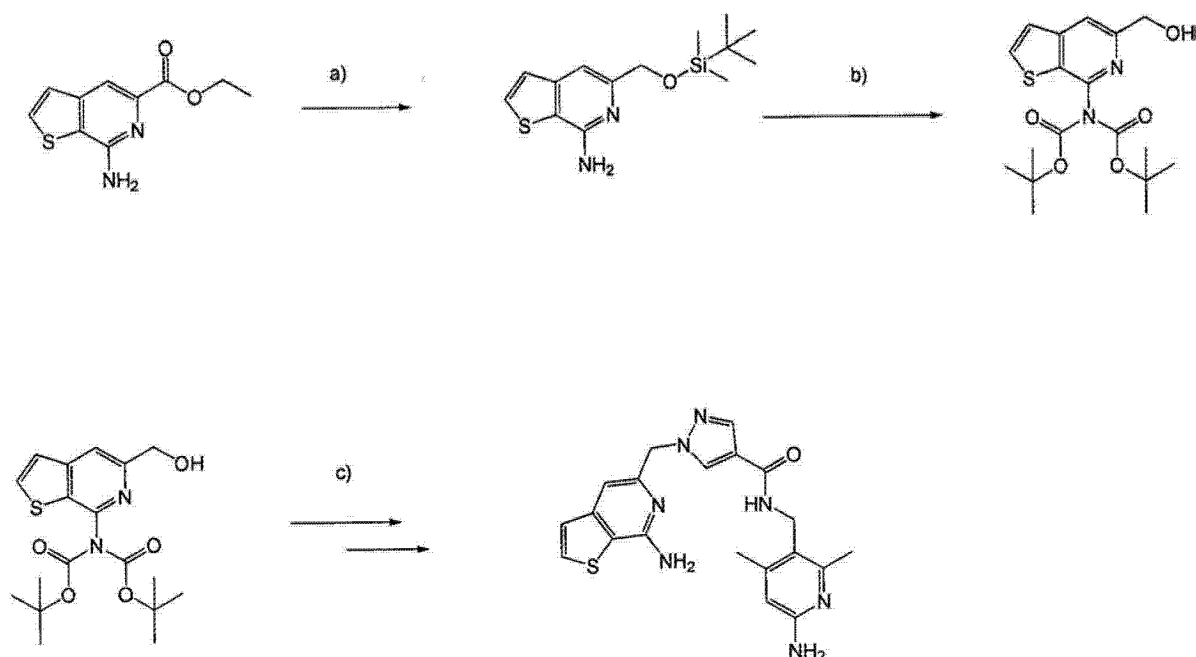
[1380] 于 100 °C, 搅拌 6-(氯代甲基)-2-甲基喹啉 (1.09g, 5.69mmol)、噁唑-4-甲酸乙基酯 (1.00g, 7.11mmol)、碳酸铯 (3.7g, 11.37mmol)、乙酸钯 (II) (64mg, 0.284mmol) 和 (2-联苯基) 二环己基膦 (199mg, 0.569mmol) 的二氧六环 (28ml) 混合液过夜, 用 H₂O/ 盐水骤冷反应混合物并用 EA 萃取 (3×), 经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空蒸发, 粗品产物经快速硅胶色谱纯化 (29g), 环己烷 /EA (60ml/min.) 梯度洗脱, 梯度为 100/0 (2min.)-70/30 (25min.), 得到纯 2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)噁唑-4-甲酸乙基酯。MS (方法 V) [M+H]⁺ = 297.1

[1381] b) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺

[1382] 以与实施例 165 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 G) Rt = 0.436min, MS (方法 V) [[M/2+H]⁺ = 201.7。

[1383] 实施例 171 : N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1384]



[1385] a) 5-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-胺

[1386] 于室温,向(7-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲醇(67mg,0.394mmol)和咪唑(71.2mg,0.985mmol)的DMF(2.6ml)溶液中加入叔丁基氯代二甲基硅烷(71.2mg,0.473mmol),于室温搅拌反应混合物过夜(16小时),用水/盐水骤冷橙色反应混合物并用EA萃取两次,有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到粗品目标化合物。

[1387] b) 双-BOC-(7-氨基-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)-甲醇

[1388] 于室温,向5-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-胺(粗品,125mg,0.393mmol)和DMAP(2.4mg,0.02mmol)的乙腈(4ml)(BOC)₂O(107mg,0.49mmol)溶液中加入(BOC)₂O(107mg,0.49mmol),得到粗品双-BOC-保护的5-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)噻吩并[2,3-c]吡啶-7-胺。

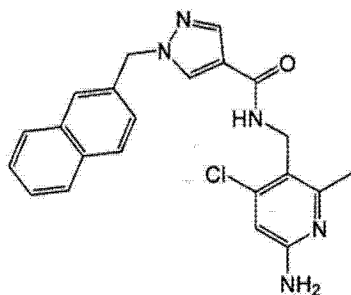
[1389] 于室温,向该粗品产物(138mg,0.279mmol)的THF(4ml)溶液中加入四丁基氟化铵三水合物(88mg,0.279mmol)。反应混合物经快速硅胶色谱纯化(10g),环己烷/EA梯度洗脱(40ml/min.),100/0(5min.)-80/20(20min)。MS(方法V)[M+H]⁺ = 381.1

[1390] c) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1391] 以与实施例165类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法G)R_t = 0.965min, MS(方法V)[M+H]⁺ = 408.2。

[1392] 实施例172: N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

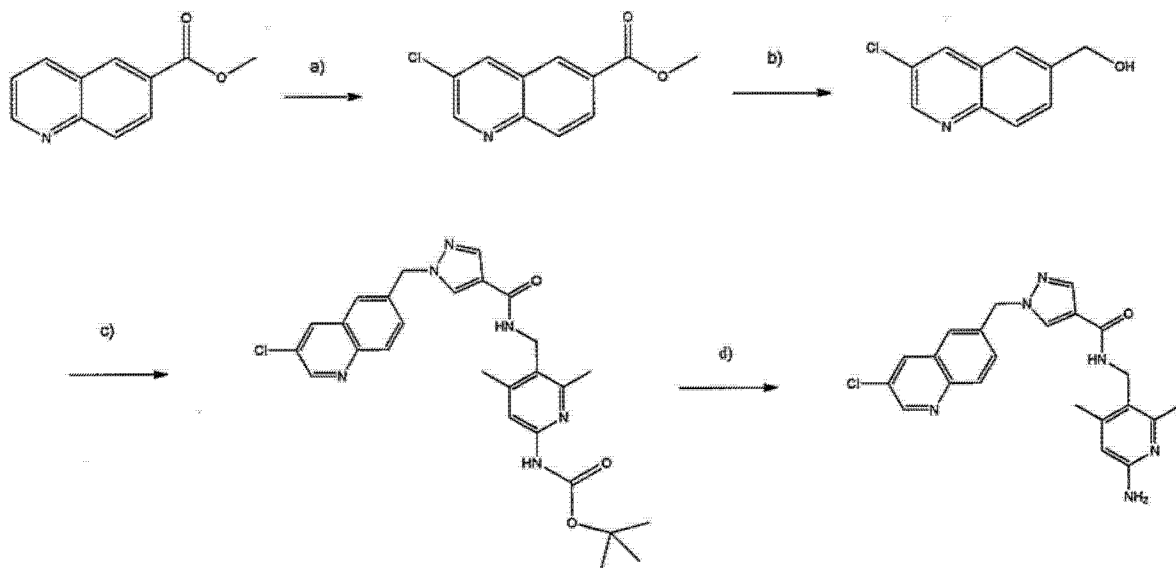
[1393]



[1394] 以与实施例 13 类似的方法,制备目标化合物。HPLC(方法 H) $R_t = 2.96\text{min}$, MS(方法 V) $[M+H]^+ = 406.3$ 。

[1395] 实施例 173: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-氯代喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1396]



[1397] a) 3-氯代喹啉-6-甲酸甲基酯

[1398] 向喹啉-6-甲酸甲基酯 (1000mg, 5.34mmol) 的 DMF (20ml) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (2141mg, 16.0mmol), 于 120°C 搅拌反应混合物 20hr。

[1399] 使反应混合物冷却至室温,用水处理,用固体 NaHCO_3 中和,再于 23°C 搅拌 30 分钟,最后,小心加入粉状硫代硫酸钠以去除过量的 N-氯代琥珀酰亚胺,于 23°C 搅拌混合物 1h,用 EA 萃取。有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,粗品产物经快速-硅胶色谱纯化 (120g),环己烷/EA (85ml/min.) 梯度洗脱,100/0 (5min.)-70/30 (30min.),得到纯 3-氯代喹啉-6-甲酸甲基酯。HPLC(方法 G) $R_t = 2.01\text{min}$, HPLC-MS(方法 F) $[M+H]^+ = 222.2$ 。

[1400] b) (3-氯代喹啉-6-基) 甲醇

[1401] 向 3-氯代喹啉-6-甲酸甲基酯 (145mg, 0.654mmol) 的 THF (6ml) 溶液中缓慢加入 1M 的氢化铝锂的 THF 溶液 (0.654ml, 0.654mmol), 于室温搅拌反应物 2h。向反应混合物中加入硫酸钠十水合物以破坏过量的氢化铝锂。1h 后,加入甲醇,过滤细悬浮液,真空浓缩滤液,得到粗品 (3-氯代喹啉-6-基) 甲醇。MS(方法 V) $[M+H]^+ = 194.2$ 。

[1402] c) 5-((1-((3-氯代喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基)甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[1403] 于室温,向 (3-氯代喹啉-6-基) 甲醇 (142mg, 0.660mmol, 90%) 和三乙基胺

(0.092ml, 0.660mmol) 的 DCM(4ml) 溶液中缓慢加入甲磺酰氯 (0.051ml, 0.660mmol)。于室温, 搅拌反应物 1h, 接着用 H₂O 骤冷并用 DCM 萃取两次, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到粗品 (3-氯代喹啉-6-基) 甲基甲磺酸酯, 该产物立即用于下一步。

[1404] 于 50℃, 将 5-((1H-吡唑-4-甲酰氨基) 甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (145mg, 0.421mmol)、(3-氯代喹啉-6-基) 甲基甲磺酸酯 (143mg, 0.421mmol, 80%) 和 K₂CO₃ (291mg, 2.105mmol) 的丙酮 (3ml) 的溶液搅拌 20h, 用 H₂O 骤冷反应物并用 DCM 萃取两次, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发至干燥, 得到粗品目标化合物。粗品产物经制备性 HPLC (Macherey-Nagel Nucleosil 250×40mm, 5-100% ACN 和 0.1% TFA, 流速 40ml/min), 得到纯目标化合物。MS (方法 V) [M+H]⁺ = 521.4。

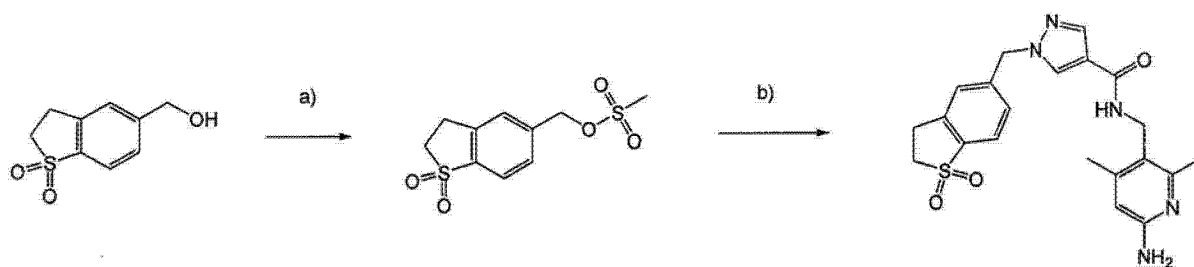
[1405] d) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((3-氯代喹啉-6-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1406] 于室温, 向 5-((1-((3-氯代喹啉-6-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰氨基) 甲基)-4,6-二甲基吡啶-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (125mg, 0.240mmol) 的 DCM(1ml) 溶液中加入三氟乙酸 (0.092ml, 1.200mmol)。于室温搅拌反应物 2h。真空浓缩反应混合物, 得到粗品目标化合物。将粗品产物溶于 MeOH 并经 PL-HCO₃⁻ 柱过滤 (MP 树脂, VARIAN), 得到纯目标化合物。

[1407] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400MHz): ppm 2.17 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 4.28 (d, J = 4.65Hz, 2H) 5.56 (s, 2H) 6.13 (s, 1H) 7.67 (dd, J = 8.68, 2.08Hz, 1H) 7.82 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 8.04 (d, J = 8.56Hz, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.59 (d, J = 2.45Hz, 1H) 8.89 (d, J = 2.45Hz, 1H)。HPLC (方法 G) Rt = 1.407min, MS (方法 V) [M+H]⁺ = 421.3。

[1408] 实施例 174: N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1409]



[1410] a) 甲磺酸 1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-1λ⁶-苯并[b]噻吩-5-基甲酯。

[1411] 于室温, 向 (1,1-二氧化-2,3-二氢-1H-1λ⁶-苯并[b]噻吩-5-基)-甲醇 (粗品, 160mg, 0.64mmol) 和三乙胺 (180ul, 1.29mmol) 的 DCM(7ml) 溶液中加入甲磺酰氯 (60ul, 0.77mmol), 于室温搅拌反应混合物 3 小时。

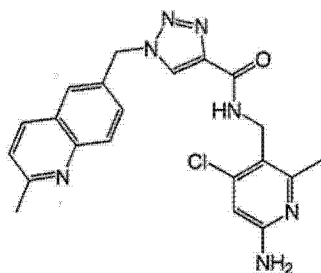
[1412] 用盐水骤冷反应混合物并用 DCM 萃取两次, 经硫酸钠干燥合并的有机层, 过滤并真空浓缩, 得到粗品目标化合物。

[1413] b) N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基)-1-((1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基) 甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1414] 以与实施例 157b) 和 157c) 类似的方法, 制备目标化合物。HPLC (方法 G) Rt = 1.164min, MS (方法 V) [M+H]⁺ = 426.3。

[1415] 实施例 175 :N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

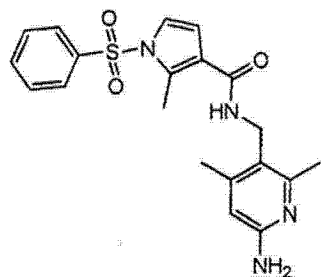
[1416]



[1417] 以与实施例 20c) 类似的方法,由 1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸和 5-(氨基甲基)-4-氯代-6-甲基吡啶-2-胺制备目标化合物。HPLC-MS(方法 F) $R_t = 0.44\text{min}$ 。 $[M+H]^+ = 422.1$ 。

[1418] 实施例 176 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

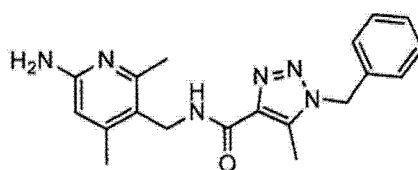
[1419]



[1420] 以与实施例 74 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 G) $R_t = 1.61\text{min}$ 。 $[M+H]^+ = 399.0$ 。

[1421] 实施例 177 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

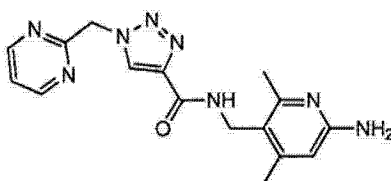
[1422]



[1423] 以与实施例 1d) 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 R) $R_t = 0.87\text{min}$ 。 $[M+H]^+ = 350.4$ 。

[1424] 实施例 178 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(嘧啶-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺

[1425]

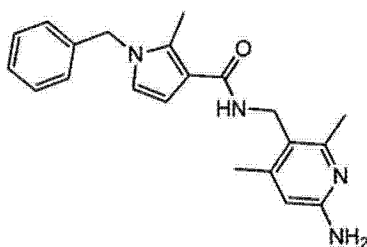


[1426] 以与实施例 153 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 G) $R_t = 1.198\text{min}$ 。

[M+H]⁺ = 339.4。

[1427] 实施例 179 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

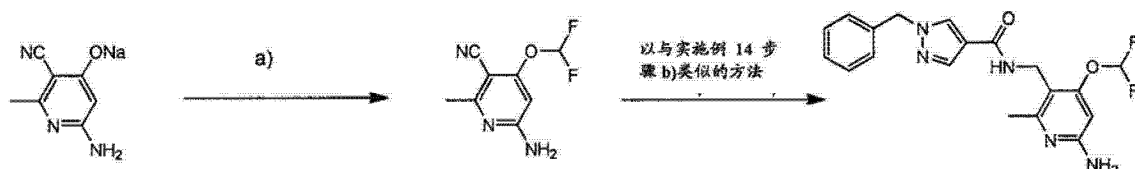
[1428]



[1429] 以实施例 19a 和 b) 与类似的方法,由 1-苄基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙基酯制备目标化合物。HPLC-MS(方法 G)Rt = 1.534min。[M+H]⁺ = 349.1。

[1430] 实施例 180 :N-((6-氨基-4-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1431]



[1432] a)4-(二氟甲氧基)-5-异氰基-6-甲基吡啶-2-胺

[1433] 于室温,向 6-氨基-3-氰基-2-甲基吡啶-4-醇化钠 (500mg,2.92mmol) 的 DMF (5ml) 悬浮液中加入 NaH (117mg,2.92mmol),将反应混合物搅拌 15min,在剧烈搅拌下,用 20 分钟滴加氯代二氟乙酸甲基酯 (1.3g,9.4mmol),15min 后,使悬浮液温热至 70℃ 14h,加入盐水:Na₂CO₃ (70+70mL) 骤冷反应混合物,用 EA (3×60mL) 萃取,经硫酸钠干燥合并的有机相,过滤并减压浓缩。

[1434] 柱色谱 (Combiflash Companion,4g SiO₂,DCM:(DCM/MeOH9 : 1)) 纯化得到目标化合物。[M+H]⁺ = 200.4。

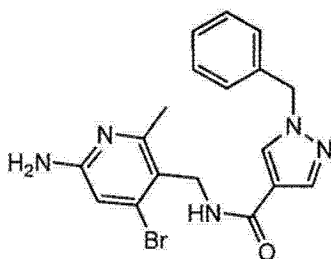
[1435] b)N-((6-氨基-4-(二氟甲氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1436] 以与实施例 14b) 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 F)Rt = 0.94min。

[M+H]⁺ = 388.2。

[1437] 实施例 181 :N-((6-氨基-4-溴-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[1438]

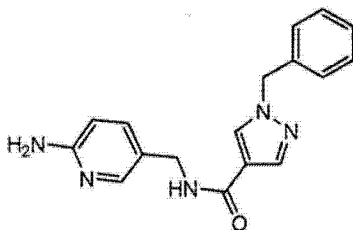


[1439] 以与实施例 144 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 F)Rt = 0.83min。

[M+H]⁺ = 400.2。

[1440] 实施例 182 :N-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺

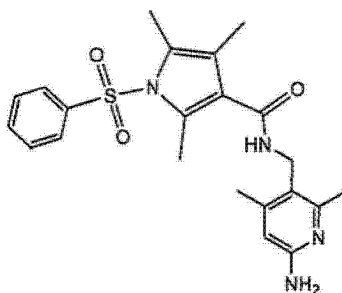
[1441]



[1442] 以与实施例 13b) 类似的方法,制备目标化合物。[M+H]⁺ = 308.5。

[1443] 实施例 183 :N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,4,5-三甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[1444]



[1445] 以与实施例 74 类似的方法,制备目标化合物。HPLC-MS(方法 G) Rt = 1.67min。

[M+H]⁺ = 427.0。

[1446] 表 1 :体外血浆激肽释放酶抑制

[1447] 材料

[1448] 荧光底物 _DPro-Phe-Arg-(Rh110)-γ Glu-OH(其中 _DPro 为氨基酸 d-脯氨酸, Rh110 为荧光标记物罗丹明 110 且 γ Glu 为通过 γ 羧基官能团与 Rh110 连接的谷氨酰胺;获自德国柏林的 Biosyntan) 为一种基于 Gallimore 等 (Thromb Res25,293-298,1982) 描述的发色底物的底物,将该底物以 5mM 的浓度溶于 DMSO 中并于 -80℃ 储存待用。所有化学试剂均为分析级。

[1449] 人血浆肌肽释放酶购自 Kordia(Leiden, Netherlands, batch HPKA1303)。17mg/ml 去离子水的储备液于 -80℃ 储存。

[1450] 在分析缓冲液中进行酶促反应,所述分析缓冲液含有 50mM Hepes/NaOH, pH7.8, 150mM NaCl, 1mM EDTA 和 0.05% (w/v) CHAPS。

[1451] 酶和底物均采用分析缓冲液进行稀释。

[1452] 在硅化试管 (Life Systems Design, Merenschwand, 瑞士) 中操作所有的蛋白和肽溶液。采用 CyBi-Well196 通道移液器 (CyBio AG, Jena, 德国) 将化合物溶液以及酶和底物溶液转移至 384 孔微量测定板 (黑色 Cliniplate; cat.no. 95040020 Lab systems Oy, 芬兰), 用 Safire2 读板仪 (TECAN, Maennedorf, 瑞士) 进行板测定, Safire2 为 monochomator 基设备, 荧光激发波长和发射波长分别为 485nm 和 535nm。激发和发射通路的带宽均设定为 10。每次测定激发每孔的荧光三束。

[1453] IC₅₀ 值的测定

[1454] 测定 IC_{50} 值时,测定在室温下于 384 孔培养板中进行,每孔总测定体积为 25.25 μ l。

[1455] 将待测化合物溶于 90% (v/v) DMSO/水中。测定时,向各孔中加入 250nL 90% (v/v) DMSO/水溶液或化合物溶液,接着加入 12.5 μ l 蛋白酶溶液(蛋白酶的分析缓冲液溶液)。人血浆肌肽释放酶的最终测定浓度标示为 25pM,11 个浓度的化合物的系列稀释液的浓度范围为 1nM-100uM,在室温下先温育 1 小时后,加入 12.5 μ l 底物溶液(底物的分析缓冲液溶液,终浓度为 0.5uM)启动反应,加入底物溶液后,DMSO 在分析液中的终浓度为 0.9% (v/v),化合物对酶活性的影响由曲线的线性部分获得并于 1 小时后测定 ($t = 60\text{min}$), IC_{50} 值根据下列方程由对抑制百分比对抑制剂浓度作图进行对数拟合计算:

$$[1456] \quad y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC_{50})^p)$$

[1457] 其中 y 为在抑制剂浓度 x 下的抑制百分比, A1 为最低抑制值,即 0%, A2 为最大抑制值,即 100%,指数 p 为 Hill 系数,曲线拟合根据分析软件 Origin7.5SR6(OriginLab Corporation) 的非线性回归进行。

[1458]

实施例	$IC_{50} (\mu M)$		实施例	$IC_{50} (\mu M)$
1	0.81		94	0.0021
2	7.67		95	0.485
3	2.26		96	0.291
4	7.6		97	1.9
5	4.5		98	3.8
6	0.0002		99	7.0
7	2.03		100	0.642
8	2.64		101	0.07
9	9.12E-05		102	4.0
10	0.03		103	0.299
11	12.2		104	0.113
12	1.37		105	0.168
13	0.15		106	0.415
14	0.32		107	1.8

15	0.23		108	0.798
16	0.15		109	1.3
17	0.098		110	0.249
18	1.1		111	2.1
19	0.07		112	0.229
20	7.4		113	5.8
21	2.54		114	0.03
22	1.7		115	0.0033
23	0.009		116	0.197
24	0.238		117	0.152
25	0.109		118	0.183
26	0.019		119	0.289
27	0.021		120	0.223
28	0.343		121	0.369
29	0.248		122	0.752
30	0.204		123	15.8

[1459]

实施例	IC ₅₀ (μ M)		实施例	IC ₅₀ (μ M)
31	0.143		124	0.071
32	0.041		125	0.036
33	0.262		126	0.67
34	0.046		127	0.016
35	3.9		128	0.301
36	0.000134		129	0.244

37	5.3		130	0.067
38	0.019		131	0.009
39	0.634		132	0.071
40	0.009		133	0.196
41	0.108		134	1.1
42	0.145		135	0.089
43	0.113		136	0.024
44	0.215		137	0.127
45	0.045		138	62.7
46	1.1		139	0.0049
47	3.2		140	0.0046
48	35.5		141	0.0012
49	0.679		142	2.24E-05
50	0.739		143	0.0026
51	7		144	42.4
52	5.7		145	0.0002
53	3.6		146	0.00004
54	1.8		147	0.0001
55	6.3		148	0.00003
56	4.4		149	0.0078
57	0.144		150	0.01
58	3.8		151	0.013
59	0.209		152	0.004
60	0.379		153	0.016

61	0.046		154	0.002
62	0.681		155	0.003
63	0.011		156	0.00092
64	0.014		157	0.002
65	0.029		158	0.004
66	0.325		159	0.007
67	0.06		160	0.02
68	0.034		161	0.004
69	1.6		162	0.005
70	4.1		163	0.005
71	0.19		164	1.2
72	0.937		165	0.006
73	0.114		166	0.0002
74	0.595		167	0.0002

[1460]

实施例	IC ₅₀ (μ M)		实施例	IC ₅₀ (μ M)
75	0.0031		168	0.0001
76	0.949		169	0.003
77	0.072		170	0.0097
78	10.1		171	0.026
79	0.166		172	0.06
80	0.117		173	0.0004
81	0.411		174	0.075
82	0.678		175	0.061

83	0.018		176	45.0
84	0.498		177	52.1
85	4.1		178	67.3
86	7.5		179	85.8
87	1.3		180	> 100
88	1.8		181	37.0
89	0.006		182	> 100 (38%, 100uM)
90	2.0		183	> 100 (39%, 100uM)
91	0.133			
92	0.867			
93	0.674			

[1461] 表 1

[1462] 体内渗漏 (leakage) 的抑制

[1463] 分析说明：

[1464] 在进行血管渗漏造影时,采用 CRi Maestro2 系统 (CRi, Woburn, MA01801USA),在造影期间,用加热垫将动物的温度维持在 37℃。采用雌性小鼠 (C57BL/6JRj 小鼠, MA512) 进行测定。将待测化合物溶于 0.5% 的甲基纤维素,以 10ml/kg 的体积经口给药 (时间点为 0),40 分钟后,用氧 (100%) 和异氟醚 (2%) 的混合物麻醉动物,采用面罩实施麻醉,然后静脉注射造影剂 (自己开发的近红外追踪剂,基于与白蛋白结合的 Kodak Xsight670LSS 近红外染料,2.5mg/kg/5ml),在 50min 时,将动物背部剃毛,记录参照造影。在 60min 时,采用 30G 针以 4 个部位皮下注射硫酸葡聚糖 (8%,0.05ml/注射部位),注射部位以约 10mm 的距离呈长方形排列,注射硫酸葡聚糖 5min 后,开始延时成像采集 (lapse imaging),记录间隔为 5mins,共 15mins.

[1465] 进行数据分析时,先定义每个注射部位的面积 (ROI2-5) 和注射部位周围的面积 (ROI1),对荧光信号随时间变化作图,以平均值 ± 标准误对每个实验组进行统计学分析。

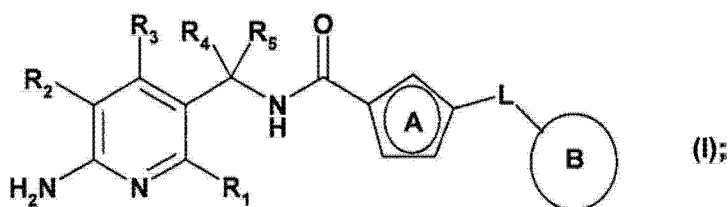
附图说明

[1466] 图 1 显示将实施例 153 的化合物以 3、30 和 100mg/kg 剂量经口给药并注射硫酸葡聚糖 (DX) 后渗漏与时间 (min) 的关系。

[1467] 下面为本发明另外的实施方案：

[1468] 实施方案 1. 游离形式或盐形式的式 I 化合物：

[1469]



[1470] 其中

[1471] R_1 为氢；卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 卤代烷氧基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 烷基氨基；二(C_{1-6} 烷基)氨基；或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与吡啶环连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接，且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次；

[1472] R_2 为氢或氟；

[1473] R_3 为氢；卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-C(O)H$ ； $-C(O)OH$ ； $-C(O)NH_2$ ；或 $-X_1-R_6$ ；

[1474] X_1 选自键；羰基；氧；硫； $-S(O)-$ ； $-S(O)_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-NH-C(O)-$ ； $-C(O)-NH-$ ； $-NH-S(O)_2-$ ；和 $-S(O)_2-NH-$ ；

[1475] R_6 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 氰基烷基； C_{1-6} 羧基烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氧基- C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基；二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基；氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基；二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基； C_{1-4} 烷基氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基；二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基；

[1476] 或者 R_6 为 3-7 元单环环系，该环系可以为芳族，饱和的或不饱和的非芳族，可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不能含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，其中所述环系可以直接与 X_1 连接，或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接，其中所述环系又可以被 R_7 取代一次或多次，且其中杂环环系氮上的取代基不能为卤素；

[1477] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基；或者同一环原子上的两个 R_7 一起为氧代；

[1478] R_4 和 R_5 分别独立为氢；氰基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷基氨基；二(C_{1-6} 烷基)氨基；

[1479] 或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接，且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次；

[1480] 或者 R_4 和 R_5 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基；

[1481] 或者 R_4 和 R_5 一起为氧代；

[1482] 或者 R_4 和 R_5 一起为亚氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代；

[1483] A 为含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元单环芳族环系，其中所述环系不可以含有多于 1 个选自氧和硫的杂原子，且其中所述基团 L 与环原子连接，该环原子被另一个环原子与甲酰胺基团连接的环原子间隔开，其中所述环系可以被 R_8 取代一次、两次或三次，

且其中环氮原子上的取代基不能为卤素；

[1484] 每个 R_8 独立为卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 卤代烷氧基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 氨基；或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与基团 A 连接，或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接，且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次；

[1485] 或者相邻环原子上的两个 R_8 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环芳族或不饱和的非芳族环系，可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，且所述环系又可以被 R_9 取代一次或多次，且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素；且其中每个 R_9 独立为卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基；或者同一环原子上的两个 R_9 一起为氧代；

[1486] L 为 $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$ ； $-\text{O}-$ ； $-\text{S}-$ ； $-\text{N}(\text{R}_{11})-$ ； $-\text{S}(\text{O})-$ ；或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[1487] 每个 R_{10} 独立为氢；卤素；氰基；羟基；硝基；氨基； C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基) 氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基； C_{1-6} 烷氧基； C_{1-6} 卤代烷氧基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基； C_{1-6} 烷基氨基；二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 氨基；或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与亚甲基连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基或氧连接，且其中所述 C_{3-7} 环烷基可以被卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代一次或多次；

[1488] 或者两个 R_{10} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-7} 环烷基；

[1489] 或者两个 R_{10} 一起为氧代；

[1490] 或者两个 R_{10} 一起为亚氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代；

[1491] R_{11} 为氢； C_{1-6} 烷基；或者 C_{3-7} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子替代，其中所述 C_{3-7} 环烷基可以直接与氮原子连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接；

[1492] B 为 5-10 元单环或稠合多芳族环系，可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子，且其中所述环系可以被 R_{12} 取代一次或多次，且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素；

[1493] 每个 R_{12} 独立为卤素；氰基；硝基；羟基；氨基； $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ； $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ； $-\text{X}_2-\text{R}_{13}$ ；或 $-\text{X}_3-\text{B}_1$ ；

[1494] X_2 选自键；羰基；氧；硫； $-\text{S}(\text{O})-$ ； $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ； $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-$ ； $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-$ ；和 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ ；

[1495] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基； C_{1-6} 卤代烷基； C_{1-6} 氰基烷基； C_{1-6} 羧基烷基； C_{1-6} 羟基烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷氧基 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷氧基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氧基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-6} 氨基烷基； C_{1-4} 烷基氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基) 氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基) 氨基羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基羰基氨基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{1-4} 烷基氨基磺酰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基；二 $(\text{C}_{1-4}$ 烷基) 氨基磺酰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基； C_{2-6} 链烯基； C_{2-6} 卤代链烯基； C_{2-6} 炔基； C_{2-6} 卤代炔基；

[1496] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基，其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代：羰基；氧；硫； $-\text{S}(\text{O})-$ ； $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；氨基，可以被 C_{1-4} 烷基取代； $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$

- ; -O-C(O)- ; -NH-S(O)₂- ; -S(O)₂-NH- ; 和 -NHC(O)NH- ;

[1497] B₁ 为 3-7 元单环环系, 该环系可以为芳族, 饱和的或不饱和的非芳族, 且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R₁₄ 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素 ;

[1498] 每个 R₁₄ 独立为卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基 ; 或者同一环原子上的两个 R₁₄ 一起为氧代 ;

[1499] 或者相邻环原子上的两个 R₁₂ 与所述环原子一起形成稠合的 5-7 元单环不饱和的非芳族环系, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系又可以被 R₁₅ 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素 ; 且其中每个 R₁₅ 独立为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基, 或者同一环原子上的两个 R₁₅ 一起为氧代 ;

[1500] 或者 B 为 3-10 元单环或稠合多环饱和的或不饱和的非芳族环系, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系可以被 R₁₆ 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素 ;

[1501] 每个 R₁₆ 独立为卤素 ; 氰基 ; 硝基 ; 羟基 ; 氨基 ; -C(O)H ; -C(O)OH ; -C(O)NH₂ ; -X₄-R₁₇ ; 或 -X₅-B₂ ;

[1502] X₄ 选自键 ; 羰基 ; 氧 ; 硫 ; -S(O)- ; -S(O)₂- ; 氨基, 可以被 C₁₋₄ 烷基取代 ; -NH-C(O)- ; -C(O)-NH- ; -C(O)-O- ; -O-C(O)- ; -NH-S(O)₂- ; -S(O)₂-NH- ; 和 -NHC(O)NH- ;

[1503] R₁₇ 为 C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₆ 卤代烷基 ; C₁₋₆ 氰基烷基 ; C₁₋₆ 羧基烷基 ; C₁₋₆ 羟基烷基 ; C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₄ 烷氧基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷氧基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷基羰基氧基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₆ 氨基烷基 ; C₁₋₄ 烷基氨基 -C₁₋₆ 烷基 ; 二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基 -C₁₋₆ 烷基 ; 氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷基氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ; 二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基羰基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷基羰基氨基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₁₋₄ 烷基氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基 ; 二 (C₁₋₄ 烷基) 氨基磺酰基 -C₁₋₆ 烷基 ; C₂₋₆ 链烯基 ; C₂₋₆ 卤代链烯基 ; C₂₋₆ 炔基 ; C₂₋₆ 卤代炔基 ;

[1504] X₅ 为键或 C₁₋₃ 亚烷基, 其中 C₁₋₃ 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代 : 羰基 ; 氧 ; 硫 ; -S(O)- ; -S(O)₂- ; 氨基, 可以被 C₁₋₄ 烷基取代 ; -NH-C(O)- ; -C(O)-NH- ; -C(O)-O- ; -O-C(O)- ; -NH-S(O)₂- ; -S(O)₂-NH- ; 和 -NHC(O)NH- ;

[1505] B₂ 为 3-7 元单环环系, 该环系可以为芳族, 饱和的或不饱和的非芳族, 且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系又可以被 R₁₈ 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素 ;

[1506] 每个 R₁₈ 独立为卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₄ 卤代烷氧基 ; 或者同一环原子上的两个 R₁₈ 一起为氧代 ;

[1507] 或者相邻环原子上的两个 R₁₆ 与所述环原子一起形成稠合的 5-6 元单环芳族环系, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系又可以被 R₁₉ 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素 ; 且其中每个 R₁₉ 独立为卤素、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基 ;

[1508] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为氧代；

[1509] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 与它们所连接的环原子一起形成 C_{3-7} 环烷基；

[1510] 或者同一环原子上的两个 R_{16} 一起为亚氨基, 可以被 C_{1-4} 烷基取代。

[1511] 实施方案 2. 实施方案 1 的式 I 化合物, 其中 R_1 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; R_2 为氢; R_3 为 $-X_1-R_6$; X_1 为键; 且 R_6 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

[1512] 实施方案 3. 实施方案 1 的式 I 化合物, 其中 R_1 为 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基; R_2 为氢; R_3 为 $-X_1-R_6$; X_1 为氧; 和

[1513] R_6 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{1-6} 氰基烷基; C_{1-6} 羧基烷基; C_{1-6} 羟基烷基; C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氧基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 氨基烷基; C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-6} 烷基; 二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-6} 烷基; 氨基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基羰基- C_{1-6} 烷基; 二(C_{1-4} 烷基)氨基羰基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基羰基氨基- C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 烷基氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基; 二(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基- C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 链烯基; C_{2-6} 卤代链烯基; C_{2-6} 炔基; C_{2-6} 卤代炔基;

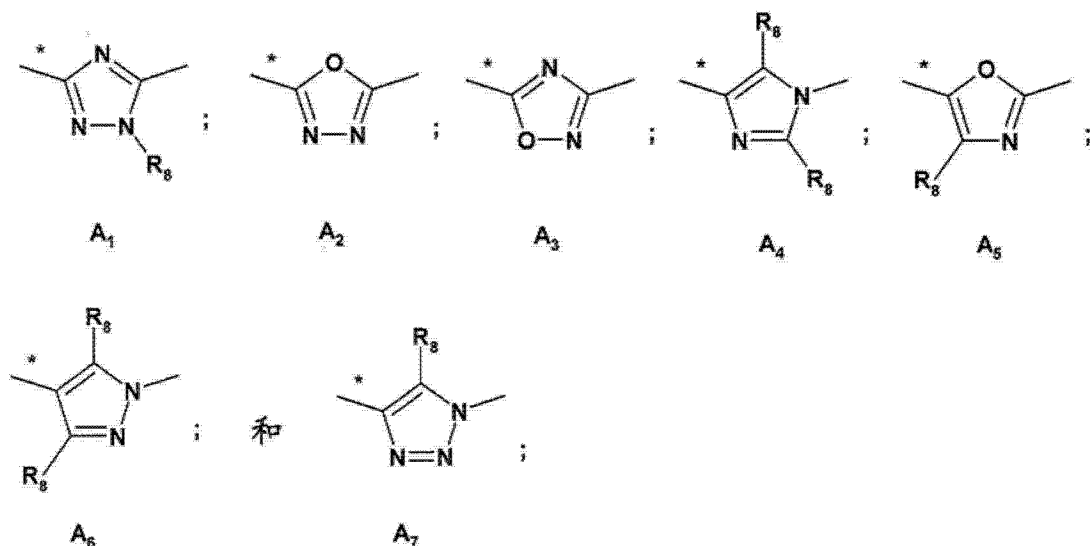
[1514] 或者 R_6 为 3-7 元单环环系, 该环系可以为芳族, 饱和的或不饱和的非芳族, 且可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 其中所述环系可以直接与 X_1 连接或者通过 C_{1-2} 亚烷基连接, 其中所述环系又可以被 R_7 取代一次或多次, 且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[1515] 每个 R_7 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基; 或者同一环原子上的两个 R_7 一起为氧代。

[1516] 实施方案 4. 实施方案 1-3 中任一项的式 I 化合物, 其中 R_4 和 R_5 各自为氢; L 为 $-C(R_{10})_2-$; 且每个 R_{10} 为氢。

[1517] 实施方案 5. 实施方案 1-4 中任一项的式 I 化合物, 其中 A 为选自下列的环系:

[1518]



[1519] 其中标有星号的键与甲酰胺基团连接, 且其中每个 R_8 独立为氢; 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; 或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[1520] 实施方案 6. 实施方案 1-5 中任一项的式 I 化合物, 其中 B 为 5-6 元单环芳族环系, 可以含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子, 其中所述环系不可以含有多于 2 个氧原子和多于 2 个硫原子, 且其中所述环系被 $-X_3-B_1$ 取代一次; 且其中所述环系可以再被卤素; 氰基; 羟

基;氨基或 $-X_2-R_{13}$ 取代一次或多次;且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[1521] X_2 选自键;氧;

[1522] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基;

[1523] X_3 为键或 C_{1-3} 亚烷基,其中 C_{1-3} 亚烷基的一个碳原子可以被选自下列的基团替代:氧;硫;氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代;

[1524] B_1 为3-7元单环环系,该环系可以为芳族,饱和的或不饱和的非芳族,且可以含有1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于2个氧原子和多于2个硫原子,其中所述环系又可以被 R_{14} 取代一次或多次,且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[1525] 每个 R_{14} 独立为卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基;或者同一环原子的两个 R_{14} 一起为氧代。

[1526] 实施方案7. 实施方案1-5中任一项的式I化合物,其中B为9-10元稠合双环芳族环系,可以含有1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,其中所述环系不可以含有多于2个氧原子和多于2个硫原子,且其中所述环系可以被 R_{12} 取代一次或多次;且其中所述杂环环系上的氮上的取代基不能为卤素;

[1527] 每个 R_{12} 独立为卤素;氰基;羟基;氨基; $-X_2-R_{13}$;

[1528] X_2 选自键;氧;和氨基,可以被 C_{1-4} 烷基取代;

[1529] R_{13} 为 C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基。

[1530] 实施方案8. 实施方案1-7中任一项的式I化合物,该化合物选自

[1531] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

[1532] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基异噁唑-5-甲酰胺;

[1533] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺;

[1534] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-苄基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺;

[1535] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺;

[1536] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基噁唑-2-甲酰胺;

[1537] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲氧基苄基)噁唑-4-甲酰胺;

[1538] 1-(4-((1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1539] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1540] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1541] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲

酰胺；

[1542] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1543] N-((6-氨基-4-甲氧基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1544] N-((6-氨基-4-(环己基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1545] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(羟基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1546] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1547] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1548] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；

[1549] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酰胺；

[1550] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺；

[1551] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺；

[1552] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(苯基氨基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1553] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-2-苯基噻唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1554] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苄基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1555] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-叔-丁基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1556] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1557] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1558] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1559] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1560] 1-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

[1561] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲

基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1562] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((5-苯基噁唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1563] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1564] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苯基磺酰基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1565] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1566] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1567] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1568] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1569] 1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1570] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1571] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(苯并呋喃-2-基甲基)-2H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1572] 1-(4-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1573] 1-(3-((1H-咪唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1574] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噻唑-4-甲酰胺;

[1575] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苯氧基呋喃-2-甲酰胺;

[1576] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1577] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(呋喃-2-基甲基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[1578] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(1-苯基乙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;

[1579] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-(吗啉代磺酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺;

[1580] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1581] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

- [1582] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;
- [1583] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1584] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(6-甲基吡嗪-2-基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1585] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-苄基噁唑-4-甲酰胺;
- [1586] 1-(4-((1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1587] N-((6-氨基-4-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1588] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1589] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1590] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1591] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1592] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1593] 1-(4-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1594] 1-(3-(1H-吡唑-1-基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1595] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吡咯烷-1-基)苄基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1596] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-吗啉代吡啶-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1597] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1598] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(2-甲氧基乙基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1599] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1600] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,5-二甲氧基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;
- [1601] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1602] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

- [1603] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-4-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺；
- [1604] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-((1-氧代异喹啉-2(1H)-基)甲基)呋喃-3-甲酰胺；
- [1605] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(三氟甲氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1606] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1607] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1608] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1609] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1610] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1611] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1612] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1613] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(环己基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1614] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苯氧基甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1615] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1616] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1617] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1618] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2,4-二氟苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1619] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(苄基氧基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1620] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1621] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-氯代苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；
- [1622] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺；

- [1623] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1624] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1625] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1626] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1627] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-氨基甲酰基苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1628] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1629] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-甲基喹喔啉-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1630] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1631] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(苯并[d]异噻唑-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1632] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(2-氰基苄基)-1H-吡啶-3-甲酰胺;
- [1633] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-3-甲酰胺;
- [1634] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1635] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉代甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1636] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3-环丙基脲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1637] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-5-苄基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1638] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡啶-4-基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1639] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1640] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(吗啉代磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1641] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(苯基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1642] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;

- [1643] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(哌啶-1-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1644] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(异丙基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1645] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(吗啉-4-羰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1646] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基甲酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1647] 5-(氨基(苯基)甲基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;
- [1648] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(联苯-4-基甲基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;
- [1649] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-3-(4-苯氧基苄基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺;
- [1650] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1651] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(联苯-4-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1652] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(5-氯代噻吩-2-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1653] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-甲氧基苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1654] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1655] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-5-基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1656] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(3-(嘧啶-2-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1657] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯基磺酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;
- [1658] 2-(4-((4-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基)甲基)苯氧基)乙酸;
- [1659] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-(氰基甲氧基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺;
- [1660] N-((6-氨基-2-甲基-4-(噁唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;
- [1661] N-((6-氨基-2-甲基-4-(噁唑-2-基甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

- [1662] N-((6-氨基-4-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1663] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1664] 1-(4-((1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1665] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2,5-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1666] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1667] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1668] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-苄基-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1669] 1-(4-((1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1670] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((4-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1671] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((5-甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [1672] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)甲基)苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [1673] N-((6-氨基-4-(3,3-二甲基-2-氧代丁氧基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1674] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1675] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1676] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1677] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [1678] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1679] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(喹啉-3-基甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；
- [1680] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-甲基喹啉-3-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺；
- [1681] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-吡啶-4-甲酰胺；

[1682] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氯代喹啉-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1683] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1684] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1685] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2,5,7-三甲基喹啉-3-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1686] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-氟-4-(三氟甲基)喹啉-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1687] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((6-甲氧基萘-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1688] N-(1-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)环丙基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1689] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1690] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2,3-三甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;

[1691] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1692] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,2-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1693] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1694] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-2-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)噁唑-4-甲酰胺;

[1695] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((7-氨基噻吩并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1696] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-(萘-2-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1697] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((3-氯代喹啉-6-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

[1698] N-((6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((1,1-二氧化-2,3-二氢苯并[b]噻吩-5-基)甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺,和

[1699] N-((6-氨基-4-氯代-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2-甲基喹啉-6-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺。

[1700] 实施方案 9. 药用组合物,该药用组合物包括治疗有效量的实施方案 1-8 中任一化合物的化合物和一或多种可药用的载体。

[1701] 实施方案 10. 组合产品,该组合产品包括治疗有效量的实施方案 1-8 中任一

化合物和一或多种治疗活性药物。

[1702] 实施方案 11. 抑制个体血浆激肽释放酶的方法,该方法包括给予所述个体治疗有效量的实施方案 1-8 中任一项的化合物。

[1703] 实施方案 12. 治疗个体由血浆激肽释放酶介导的疾病或病症的方法,该方法包括给予所述个体治疗有效量的实施方案 1-8 中任一项的化合物。

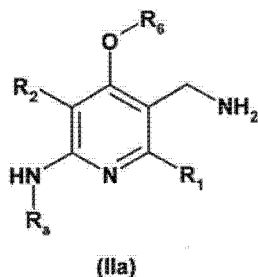
[1704] 实施方案 13. 实施方案 1-8 中任一项的化合物,用作药物。

[1705] 实施方案 14. 实施方案 1-8 中任一项的化合物的用途,用于治疗个体由血浆激肽释放酶介导的疾病或病症。

[1706] 实施方案 15. 实施方案 1-8 中任一项的化合物的用途,用于治疗个体特征在于血浆激肽释放酶活性异常的疾病或病症。

[1707] 实施方案 16. 式 IIa 的化合物:

[1708]



[1709] 其中 R₁、R₂ 和 R₃ 如权利要求 1 所定义;且 R₄ 为氢或胺保护基团。

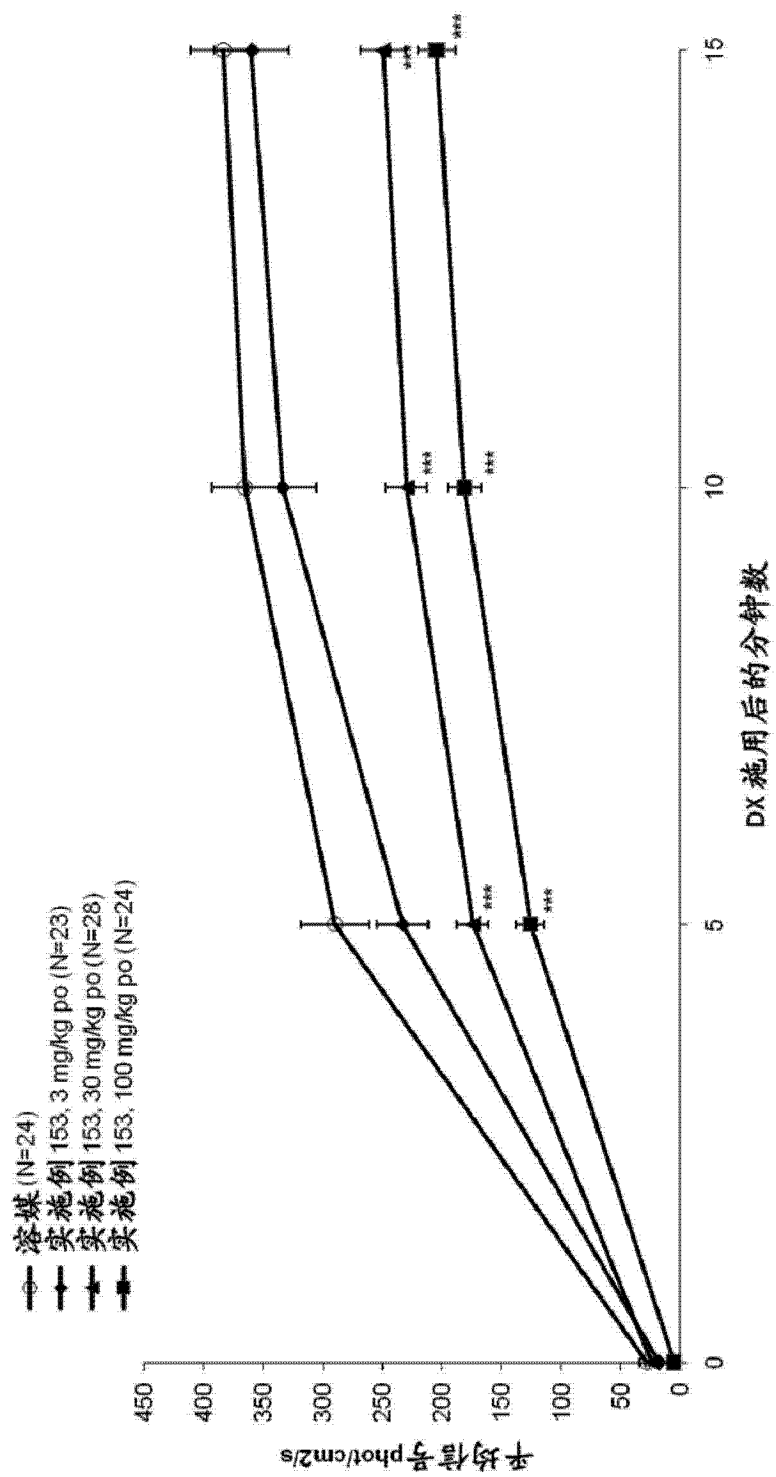


图 1