(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110214012 B
(45)授权公告日 2023.05.09

(21)申请号 201880007563.X

(22)申请日 2018.01.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110214012 A

(43)申请公布日 2019.09.06

(30)优先权数据
62/448,608 2017.01.20 US
62/479,005 2017.03.30 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.07.18

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/014352 2018.01.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/136700 EN 2018.07.26

(73)专利权人 艾库斯生物科学有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·比蒂 L·黛比恩 J·杰弗里 M·R·莱莱蒂 D·曼达尔 D·迈尔斯 J·帕沃尔斯 B·罗斯 R·托马斯-特朗 E·谢里夫

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 邹宗亮

(51)Int.Cl.
A61K 31/506(2006.01)
A61K 31/4192(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/04(2006.01)

(56)对比文件
WO 2005058883 A1,2005.06.30
EP 1439175 A1,2004.07.21
US 2011275611 A1,2011.11.10
US 2013289017 A1,2013.10.31
US 2015018351 A1,2015.01.15
Sangaraiah Nagarajan等.An eco-friendly water mediated synthesis of 1,2,3-triazolyl-2-aminopyrimidine hybrids as highly potent anti-bacterial agents.《Chinese Chemical Letters》.2013,第25卷(第3期),419-422.
S.MURUGAVEL等.Synthesis,Crystal Structure and DFT Studies of 4-(1-Benzyl-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-6-(o-tolyl)pyrimidin-2-amine.《Asian Journal of Chemistry》.2015,第27卷(第3期),974-978.
Atieh Sadat Davari等.Synthesis and biological evaluation of novel pyridine derivatives as potential anticancer agents and phosphodiesterase-3 inhibitors.《Bioorganic Chemistry》.2014,第57卷83-89.

审查员 卢立明

权利要求书42页 说明书290页

(54)发明名称

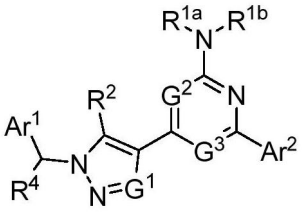
用于治疗癌症相关疾病的唑嘧啶

(57)摘要

本文描述了作为A_{2A}和A_{2B}腺苷受体中的至少一种的抑制剂的化合物,以及含有该化合物的组合物和用于合成该化合物的方法。这些化合物和组合物用于治疗多种包括至少部分地由腺苷A_{2A}受体和/或腺苷A_{2B}受体介导的癌症和免疫相关病症的疾病、病症和病况的用途。

CN 110214012 B

1.一种具有式(I)的化合物



(I)

或其药学上可接受的盐,其中,

G^1为N或CR^{3a};

G^2为N或CR^{3b};

G^3为N或CR^{3c};

R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基;

R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自下组:

i)H或氘、

ii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的C_{1-8}烷基、

iii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的-X^1-O-C_{1-8}烷基、

iv)-C(O)-R^6、

v)任选地被1-3个R^7取代基所取代的Y,和

vi)任选地被1-3个R^7取代基所取代的-X^1-Y;或者

vii)R^{1a}和R^{1b}连同与它们相连的氮形成任选地被1-3个R^8取代基所取代的5-6元杂环烷基环,其中,所述杂环烷基具有0-2个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点;

各个Y是C_{3-8}环烷基或具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环定点的4至6元杂环烷基;

R^2和R^4各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基;

Ar^1为任选地被1-3个R^9所取代的5至6元杂芳基;

Ar^2为苯基或5至6元杂芳基,其中每一个任选地被1-3个R^{10}所取代;

其中,Ar^1和Ar^2的5至6元杂芳基各自独立地具有1-3个选自由O、N、N^+-O^-和S组成的组的杂原子环顶点;

各个X^1为C_{1-6}亚烷基;

各个R^5独立地选自下组:羟基、C_{3-8}环烷基、苯基、-O-苯基、-C(O)OR^a、和氧代;

各个R^6是C_{1-8}烷基或Y,其中每一个任选地被1-3个选自下组的取代基所取代:羟基、-O-苯基、苯基、和-O-C_{1-8}烷基;

各个R^7独立地选自下组:C_{1-8}烷基、羟基、-O-C_{1-8}烷基、氧代、和C(O)OR^a;

各个R^8独立地选自下组:C_{1-8}烷基、羟基、和氧代;

各个R^9独立地选自下组:C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-C(O)OR^a、卤素、氰基、-NR^bR^c、Y、-X^1-C_{3-8}环烷基、和-X^2-Z,其中,X^2选自下组:C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}亚烷基-O-、-C(O)-、和-$S(O)_2$-,Z为具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基,以及其中每个所述R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代;

各个R^{10}独立地选自下组:C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代

烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)NR^dR^e、和具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4-6元杂芳基，其中每个所述的R^{10}取代基任选地被1-3个R^{12}所取代，或者在Ar^2相邻环顶点的二个R^{10}任选地结合以形成任选地被1-2个卤素所取代的5元杂环；

各个R^{11}独立地选自下组：羟基、卤素、氰基、-NR^dR^e、-C(O)OR^a、苯基、C_{3-8}环烷基、和任选地被C(O)OR^a所取代的C_{1-4}烷基；

各个R^{12}独立地选自下组：卤素、氰基、羟基和-C(O)OR^a；和

各个R^a为H、氘或C_{1-6}烷基；

各个R^b和R^c独立地选自下组：H、氘、C_{1-8}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)OR^a、和-X^1-C(O)OR^a；

各个R^d和R^e独立地选自下组：H、氘、C_{1-8}烷基和-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基；和

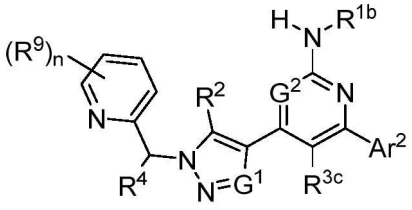
条件是当G^1和G^2各自为N，G^3为CH，R^2为CH_3，以及R^{1a}和R^{1b}各自为H或氘时，那么Ar^2不为2-噻吩基、苯基、2-，3-或4-甲氧基苯基、3-或4-卤代苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氯苯基或者2-或4-甲基苯基。

2.如权利要求1所述的化合物，其特征在于，Ar^1选自下组：任选地被1-3个R^9所取代的吡啶基、吡啶基N-氧化物、咪唑基、吡唑基和噻唑基。

3.如权利要求2所述的化合物，其特征在于，Ar^1为任选地被1-3个R^9所取代的吡啶基。

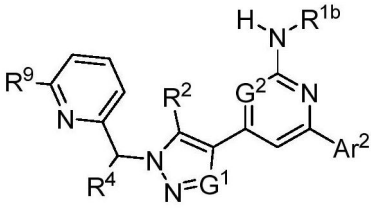
4.如权利要求1-3任一项所述的化合物，其特征在于，G^3为CR^{3c}。

5.如权利要求1-3任一项所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物由式(Ia)表示


(Ia)，

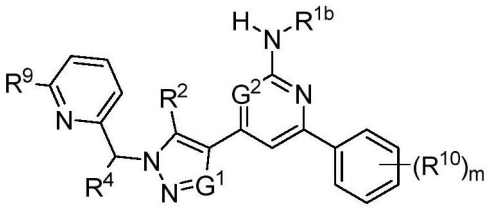
其中，n是0至2的整数。

6.如权利要求1-5任一项所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物由式(Ib)表示


(Ib)。

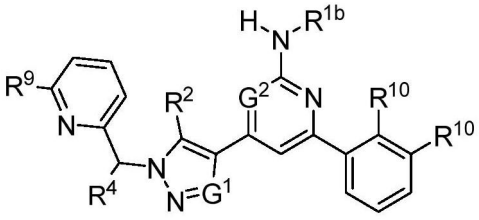
7.如权利要求1-6任一项所述的化合物，其特征在于，Ar^2被1-3个R^{10}所取代且至少一个R^{10}为氰基。

8.如权利要求1-7任一项所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物由式(Ic)表示


(Ic)，

其中，m是0至2的整数。

9.如权利要求1-8任一项所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物由式(Id)表示

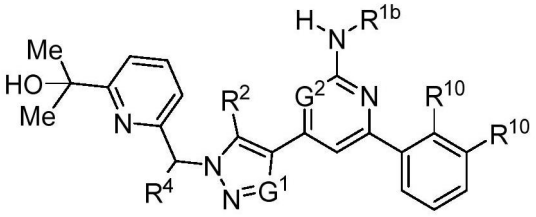


(Id)。

10.如权利要求1-9任一项所述的化合物，其特征在于，各个R^9独立地选自下组：C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}烷基，其中每个所述R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代。

11.如权利要求1-9任一项所述的化合物，其特征在于，各个R^9独立地选自下组：-C(O)OR^a、-N$R^b$$R^c$、Y、-$X^1$-$C_{3-8}$环烷基、和-$X^2$-Z，其中$X^2$选自下组：$C_{1-6}$亚烷基、-$C_{1-6}$亚烷基-O-、-C(O)-、和-S(O)$_2$-，Z为具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基，以及其中每个所述的R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代。

12.如权利要求1-10任一项所述的化合物，其特征在于，式(I)化合物由式(Ie)表示



(Ie)。

13.如权利要求1-12任一项所述的化合物，其特征在于，G^2为N。

14.如权利要求1-13任一项所述的化合物，其特征在于，G^1为N。

15.如权利要求1-13任一项所述的化合物，其特征在于，G^1为CR^{3a}。

16.如权利要求1-15任一项所述的化合物，其特征在于，R^2为H。

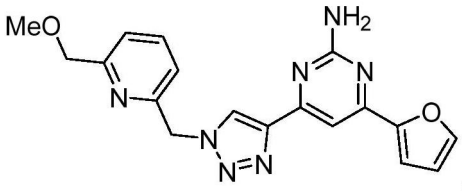
17.如权利要求1-16任一项所述的化合物，其特征在于，R^4为H。

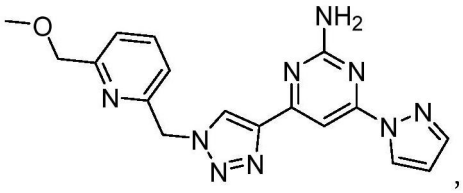
18.如权利要求5-17任一项所述的化合物，其特征在于，R^{1b}为H。

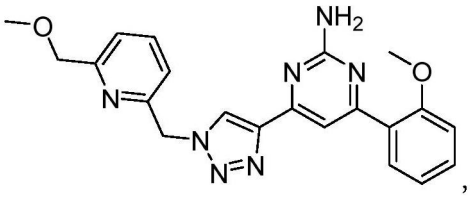
19.如权利要求5-18任一项所述的化合物，其特征在于，各个R^{10}独立地选自下组：C_{1-8}烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、和-O-X^1-O-C_{1-8}烷基，其中每个所述R^{10}取代基任选地被1-3个R^{12}所取代。

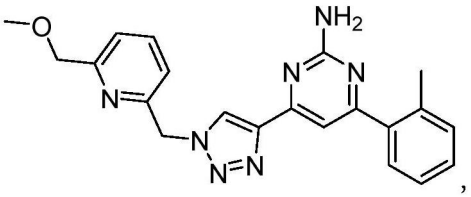
20.如权利要求19所述的化合物，其特征在于，各个R^{10}独立地选自下组：C_{1-8}烷基、卤素、氰基、和-O-C_{1-8}烷基。

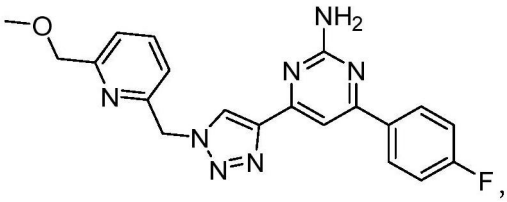
21.化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：

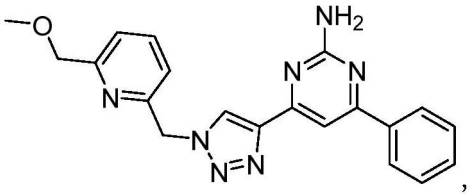


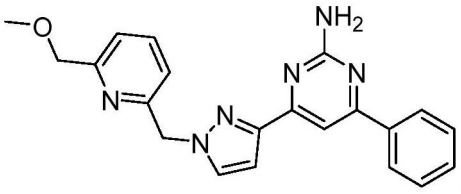
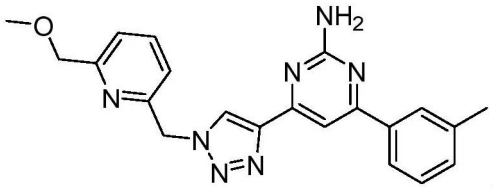
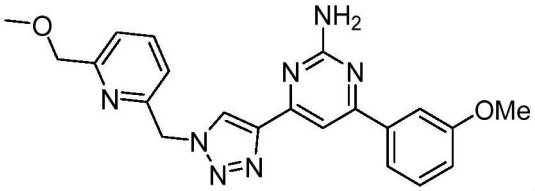
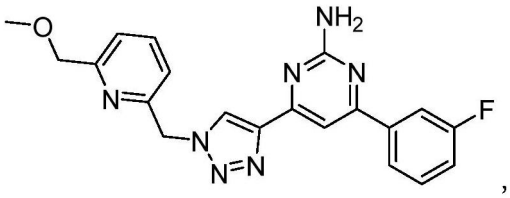
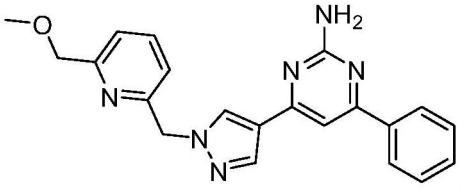
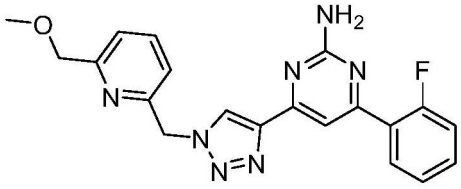
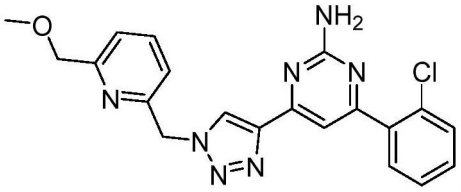
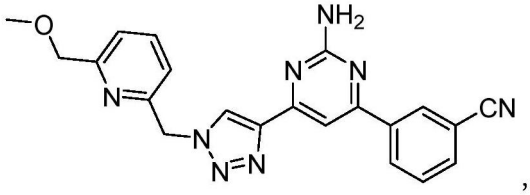
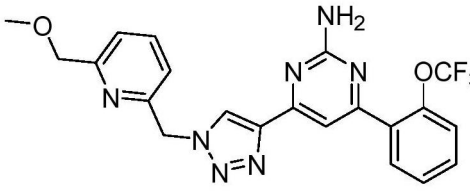
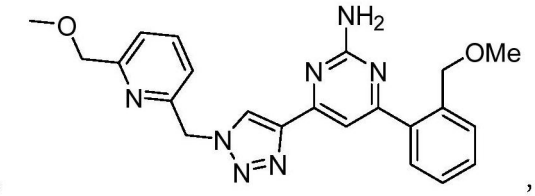
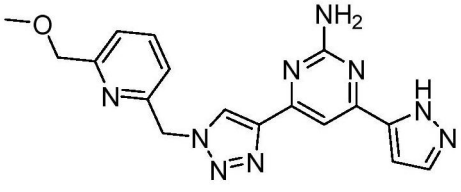
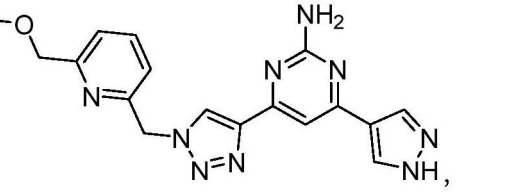
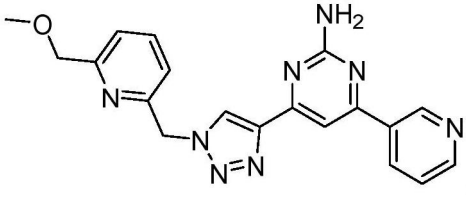
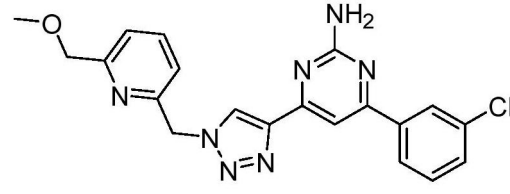






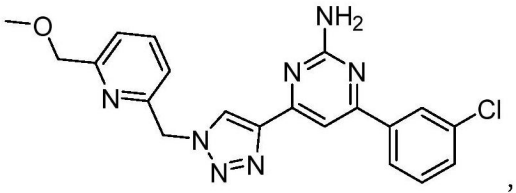
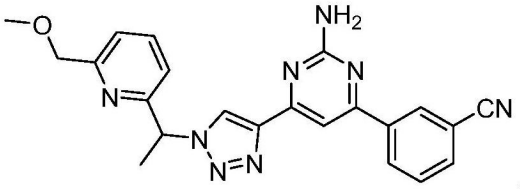
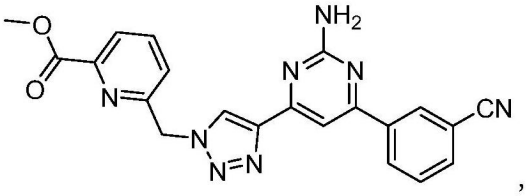
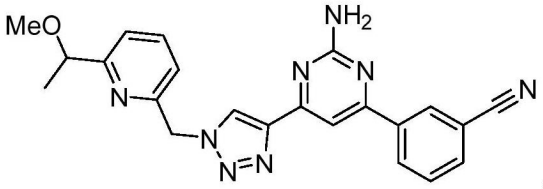
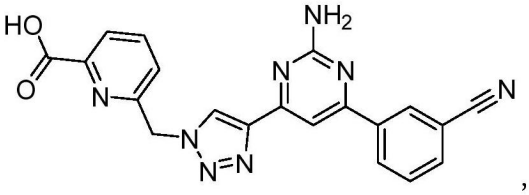
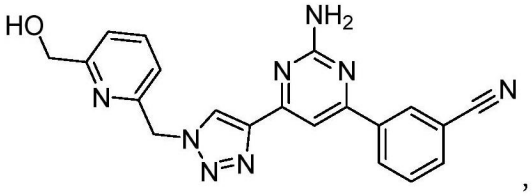
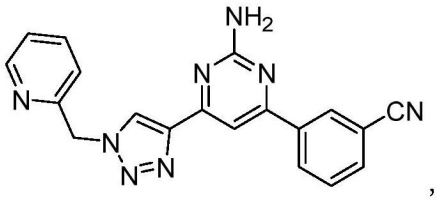
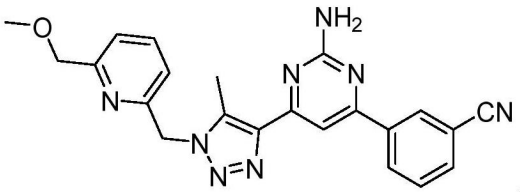
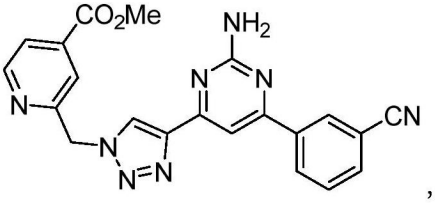
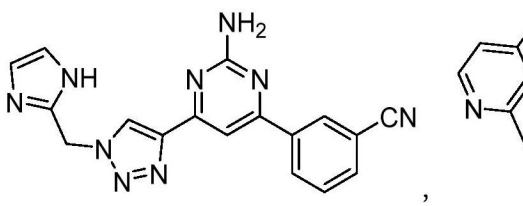
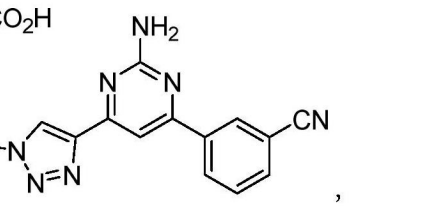
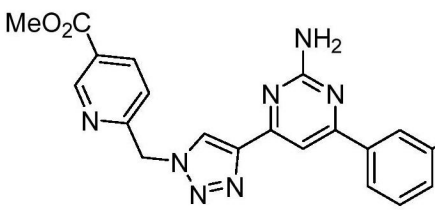
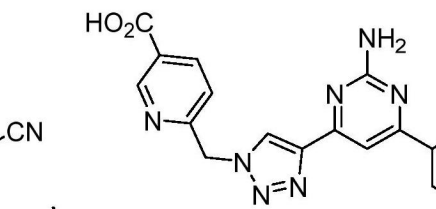





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

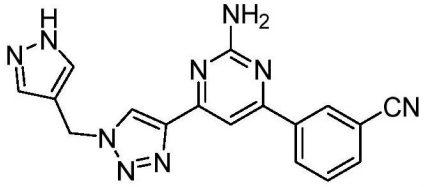
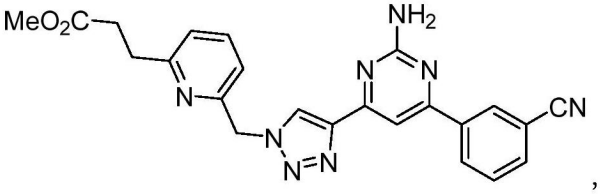
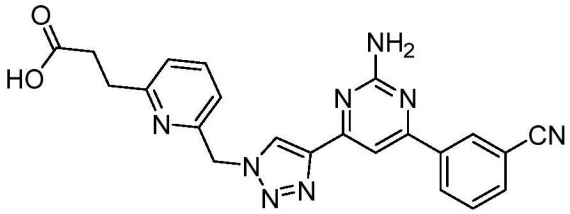
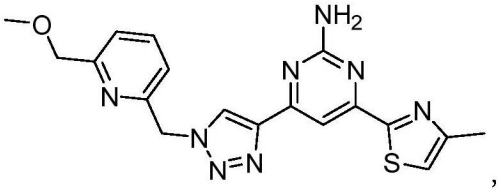
,

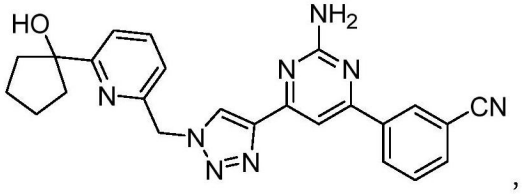
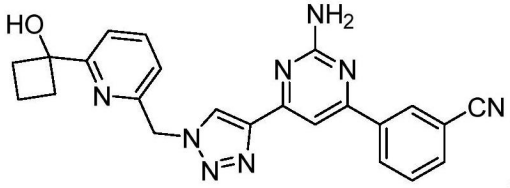
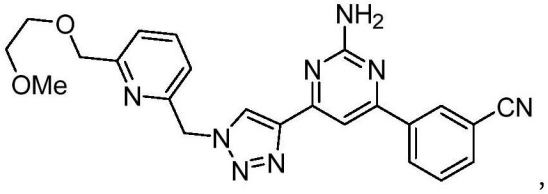
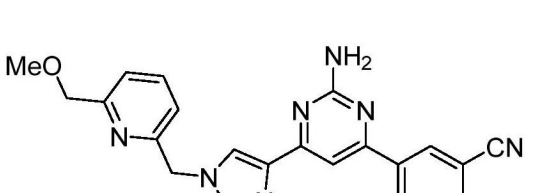
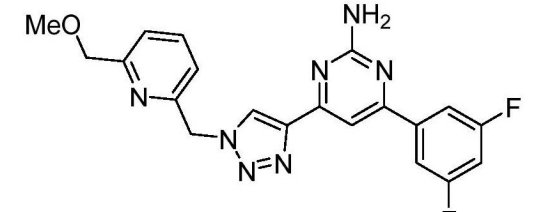
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

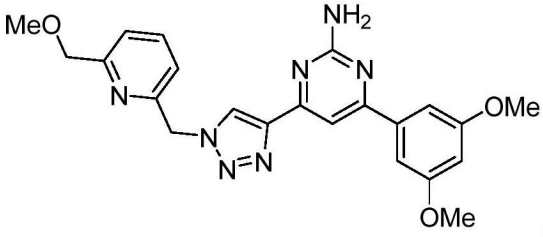
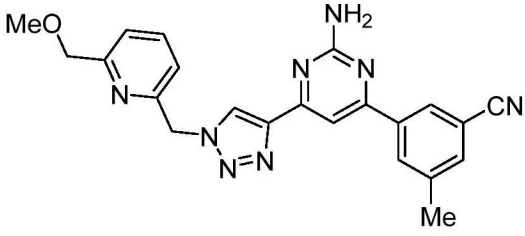
,

,


,

,

,

,

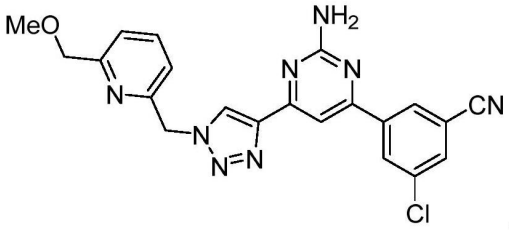
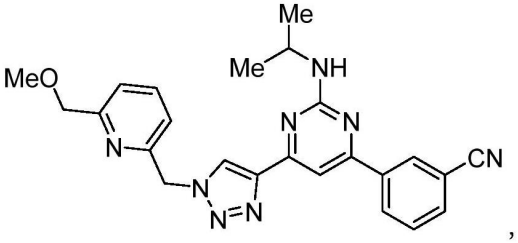
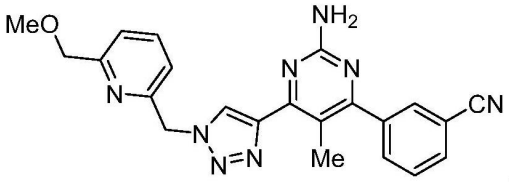
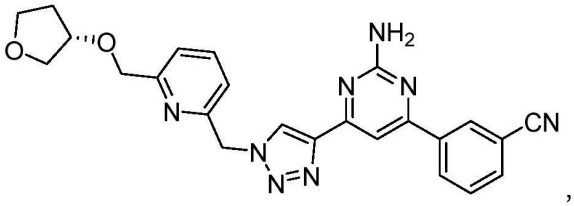
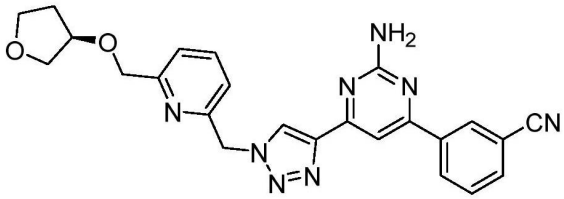
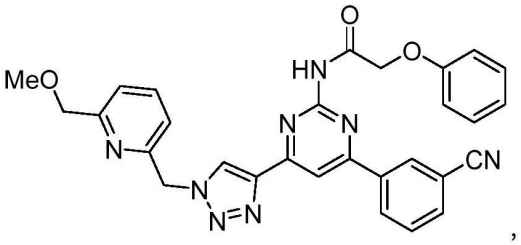
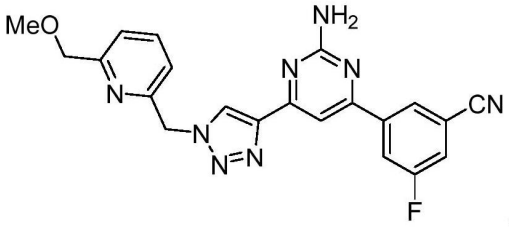
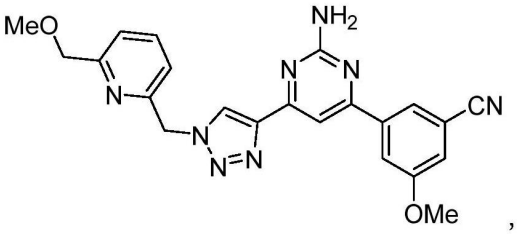
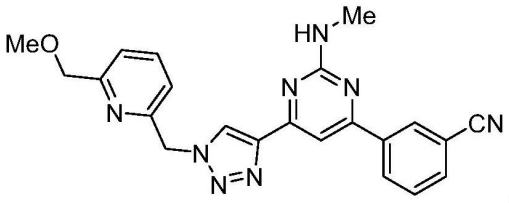
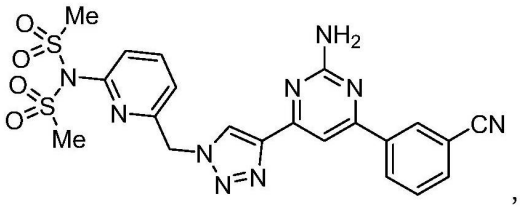
,

,

,

,

,

,

,

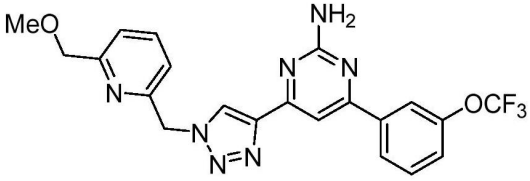
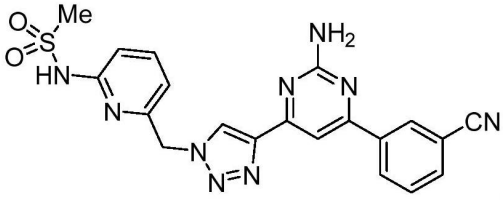
,

,

,

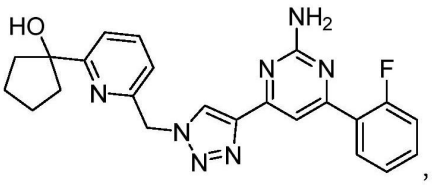
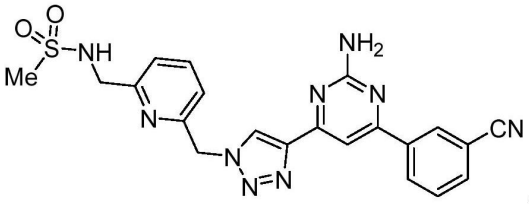
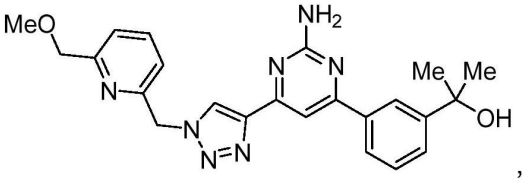
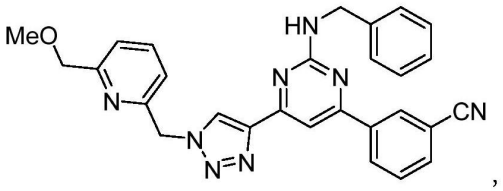
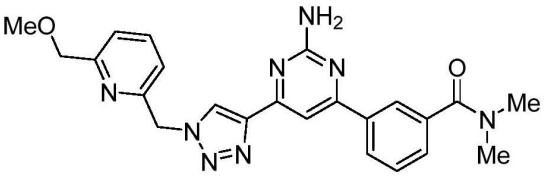
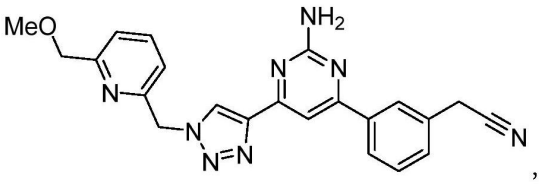
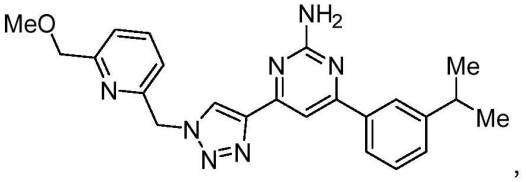
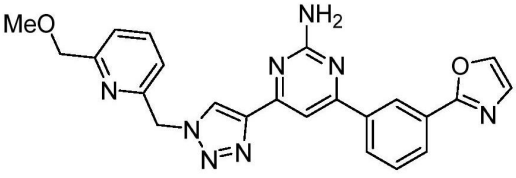
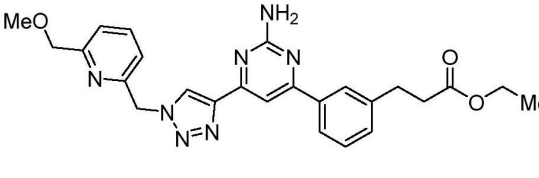
,

,

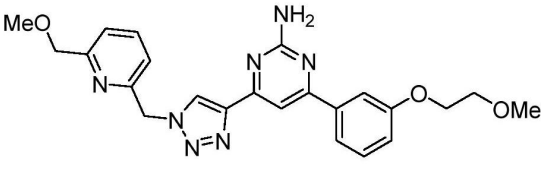
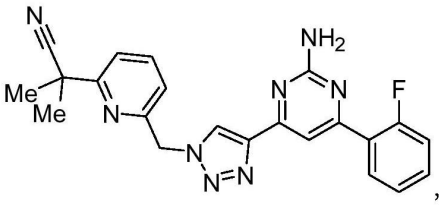
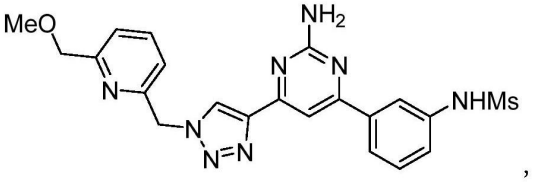

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

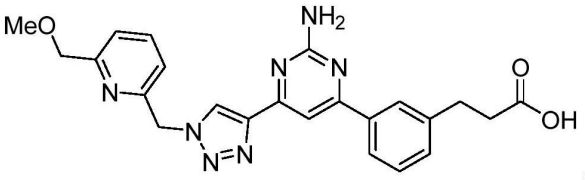
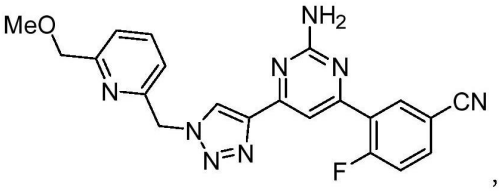
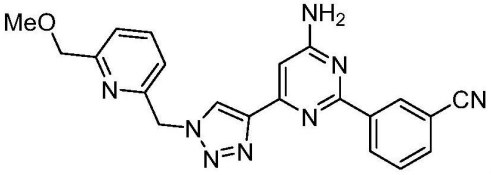
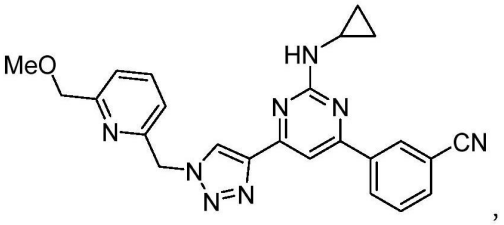
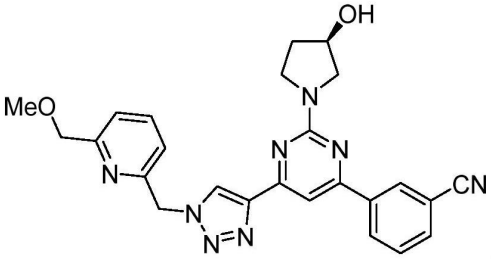
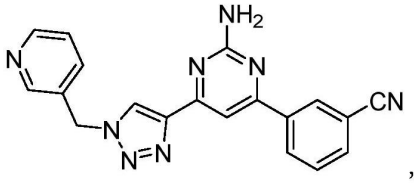
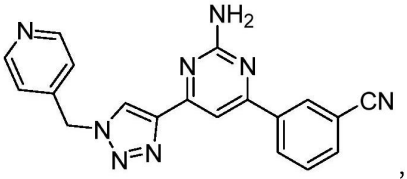
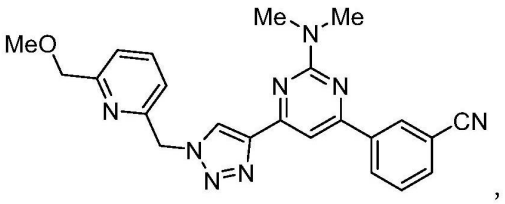
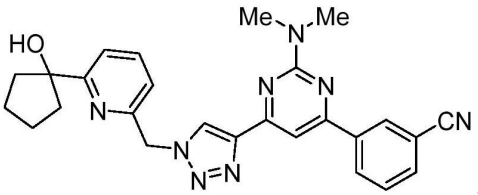
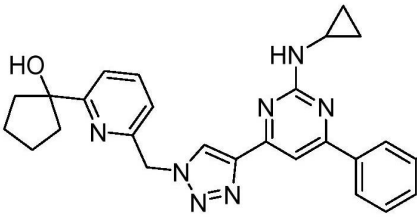
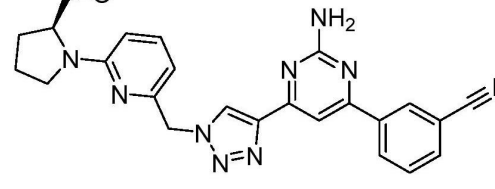
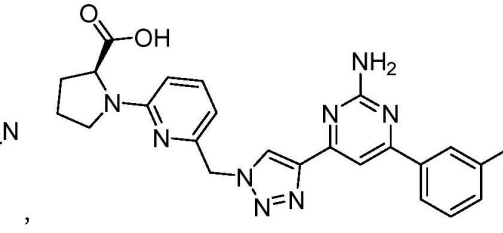
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

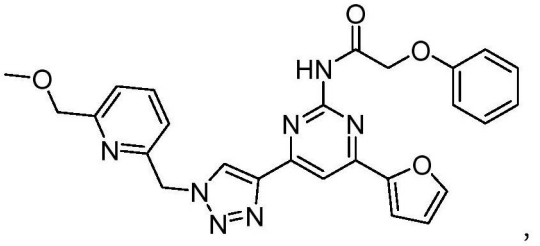
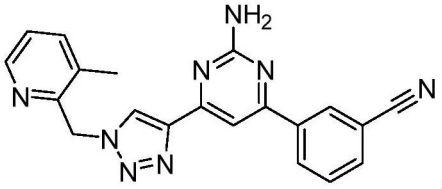
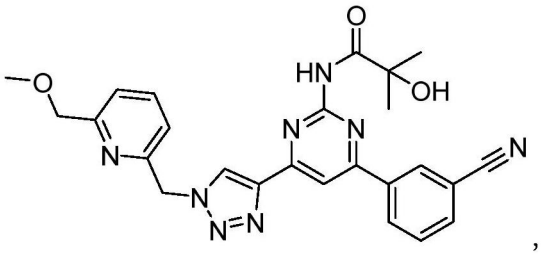
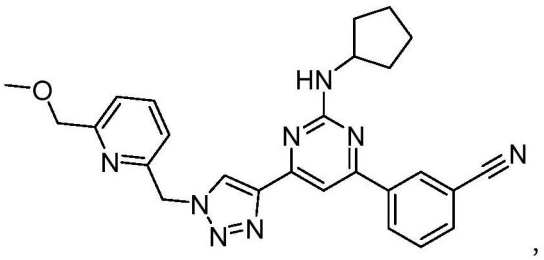
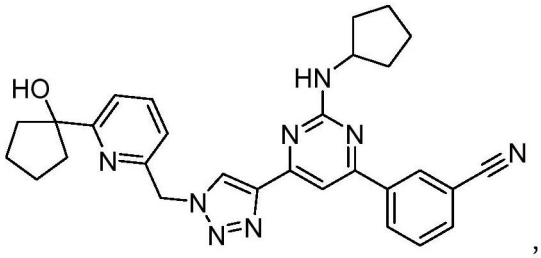
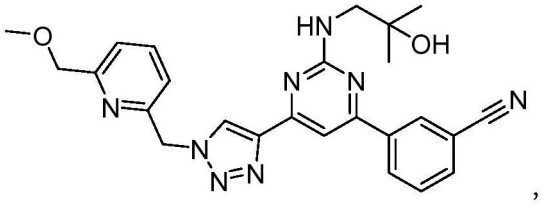
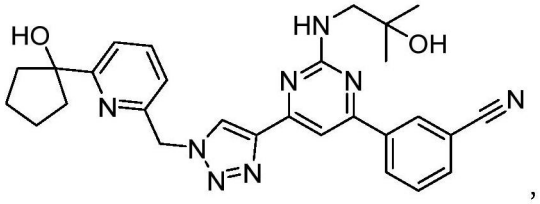
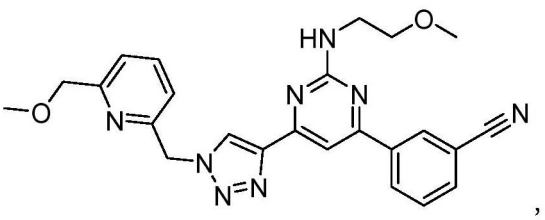
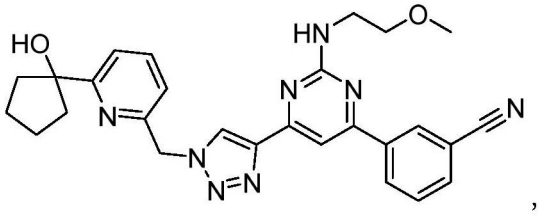
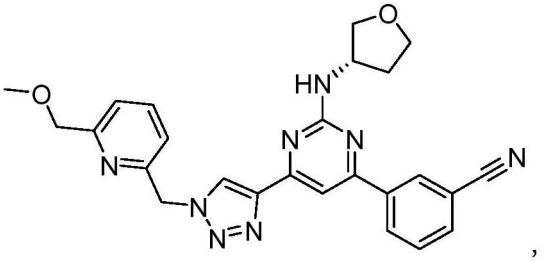
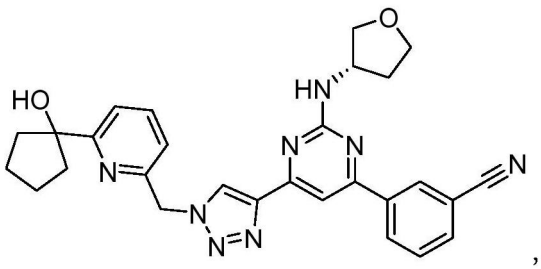
,

,

,

,

,

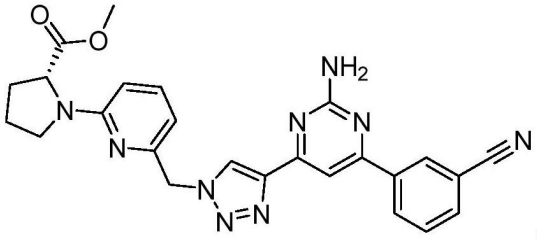
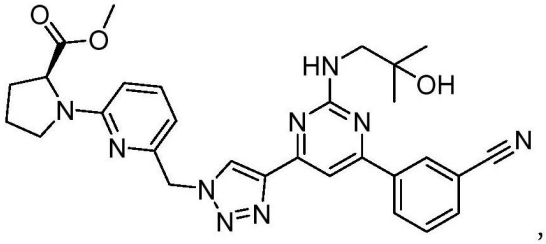
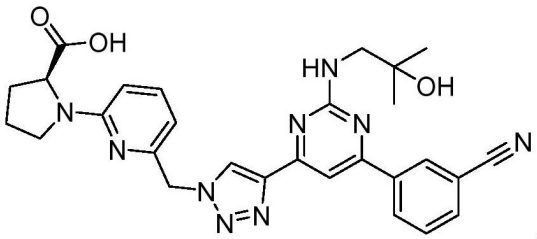
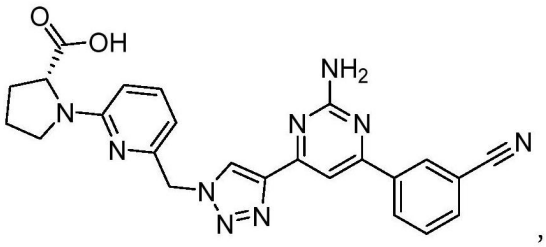
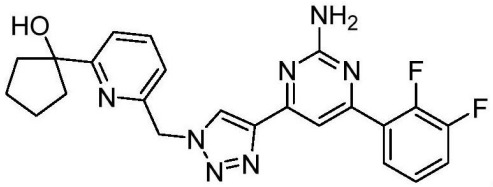
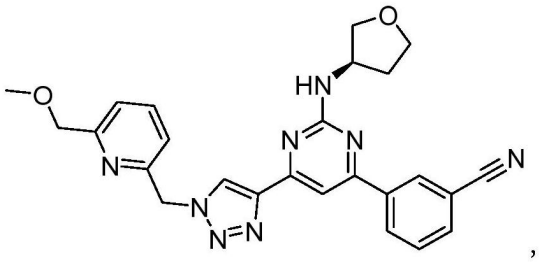
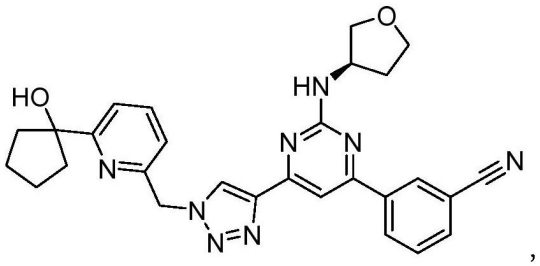
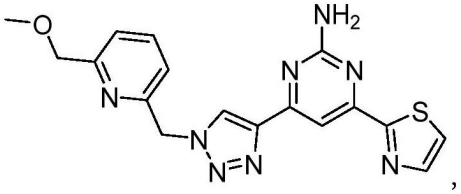
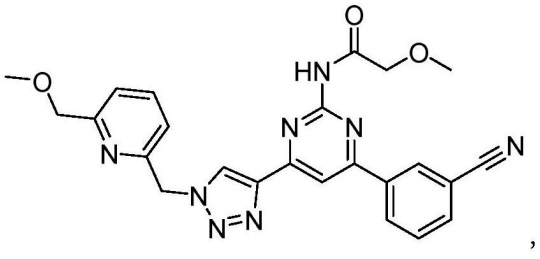
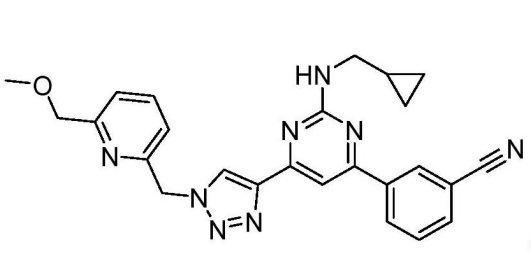
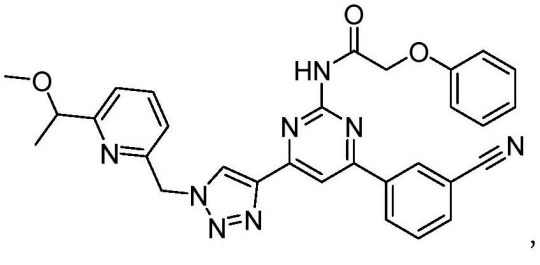
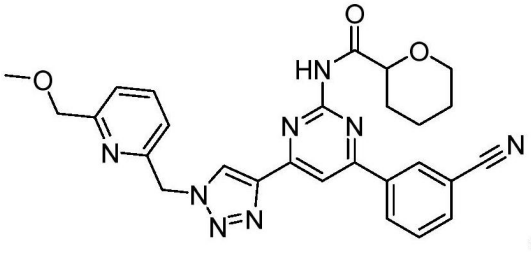

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

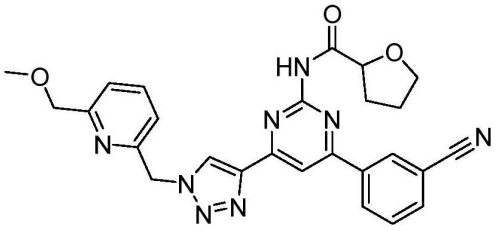
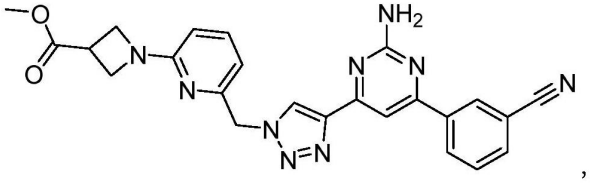
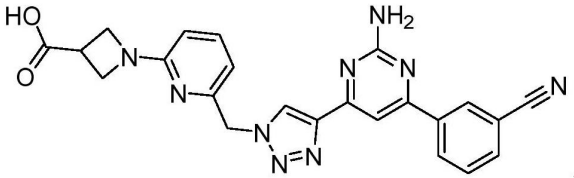

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

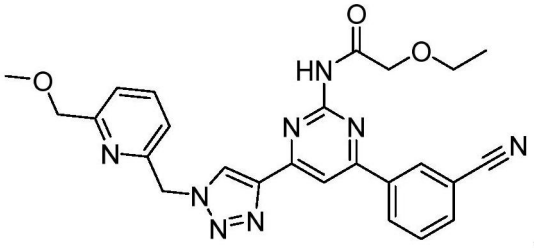
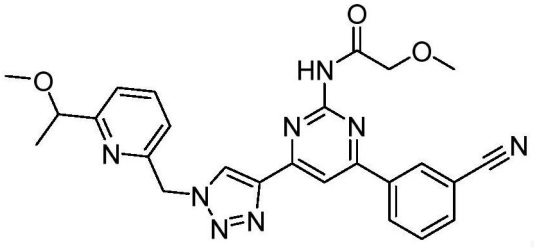
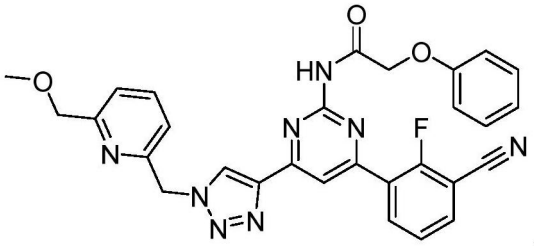
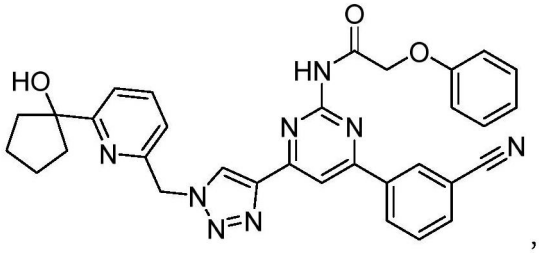
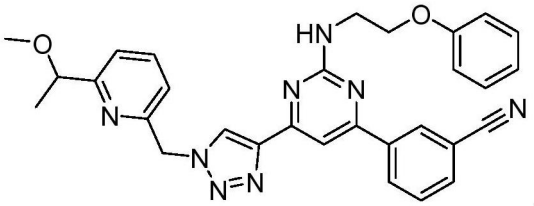
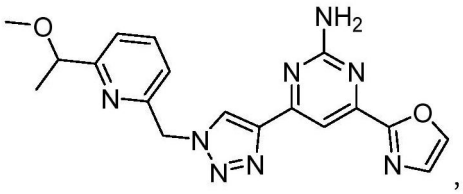
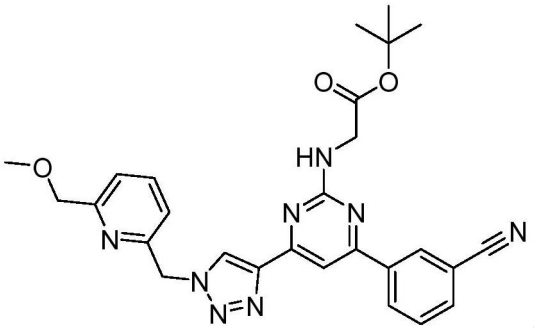
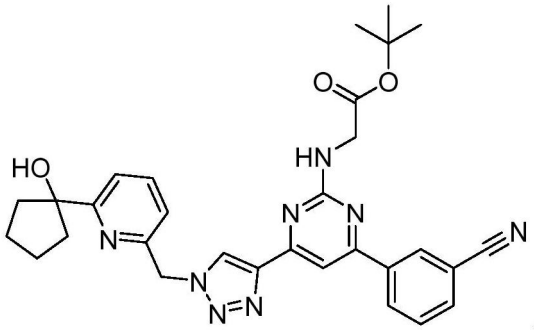
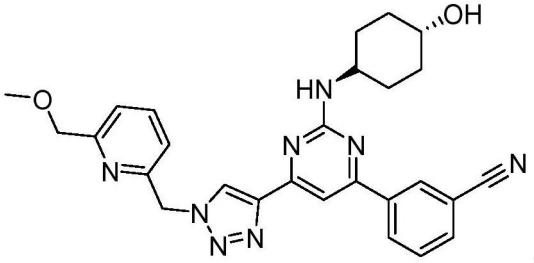
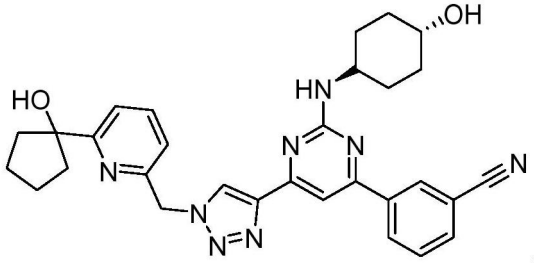
,

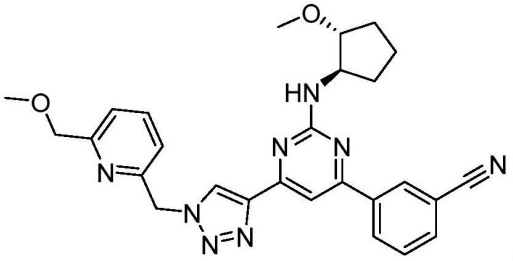
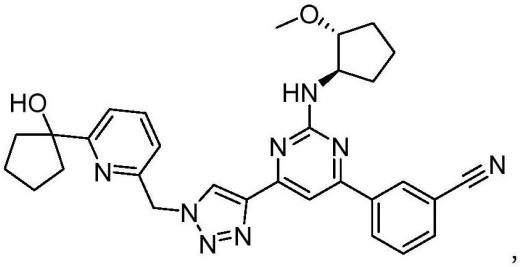
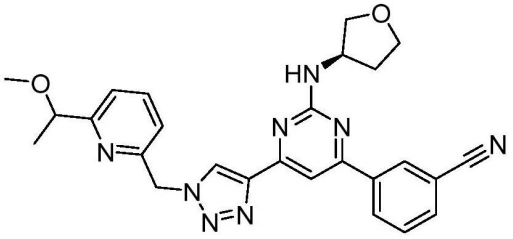
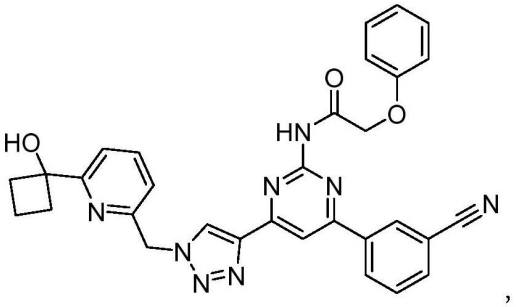
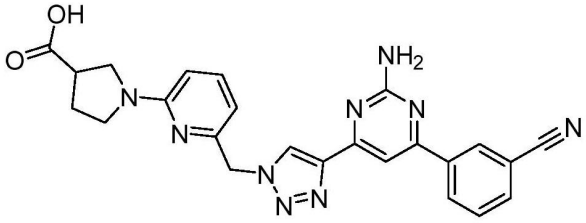
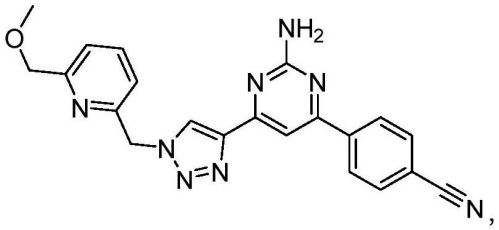
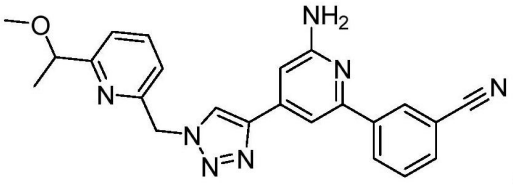
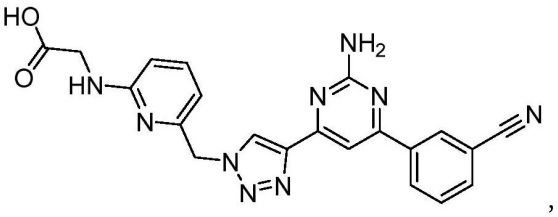
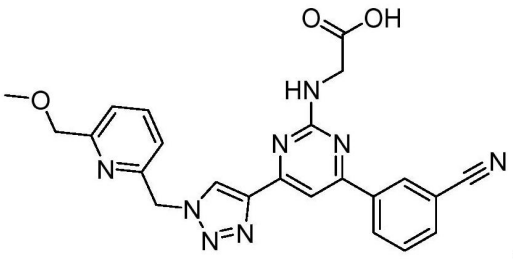
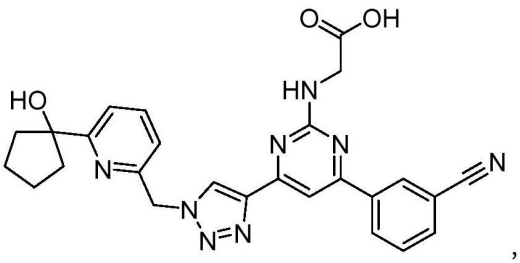

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

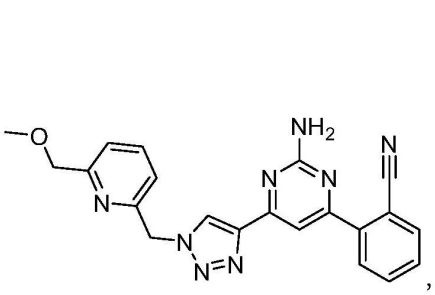
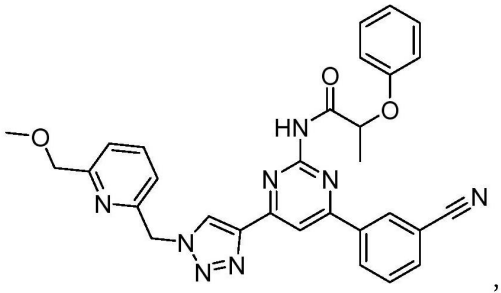
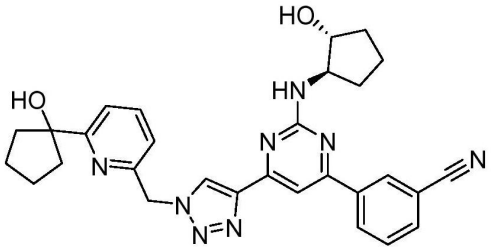
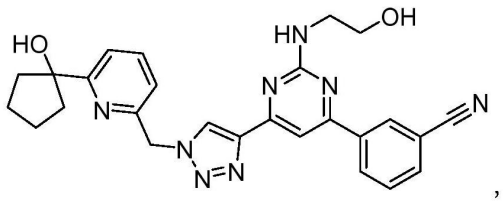
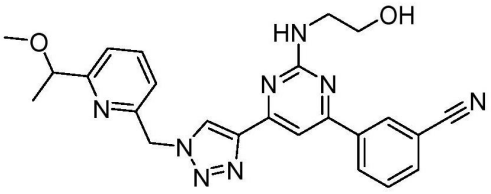
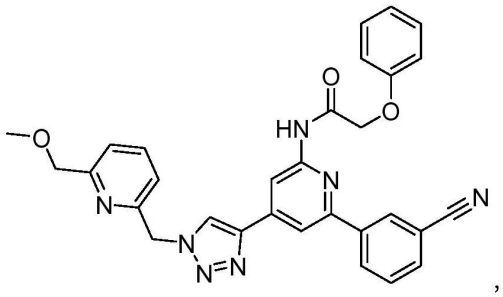
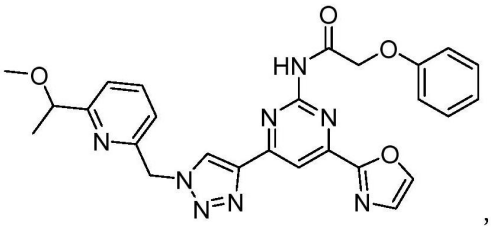
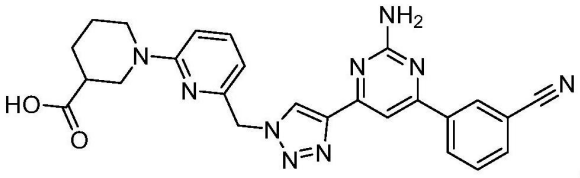
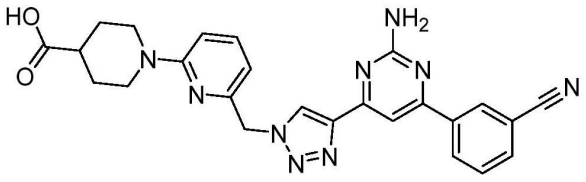
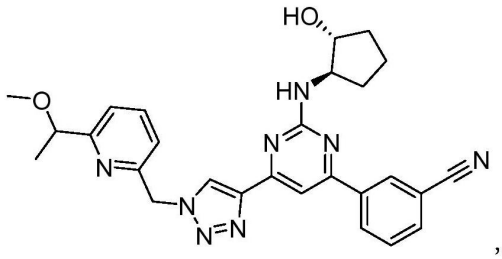
,

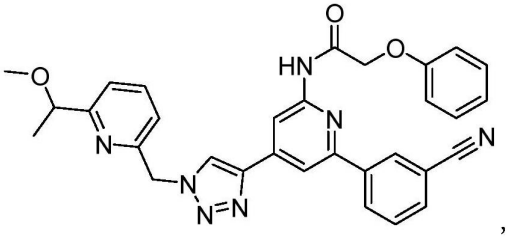
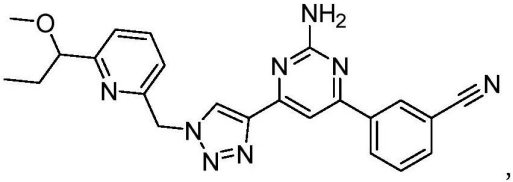
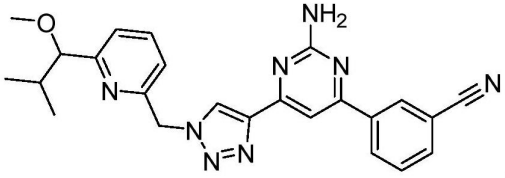
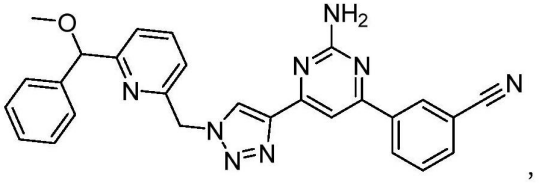
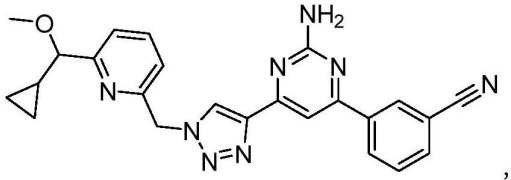
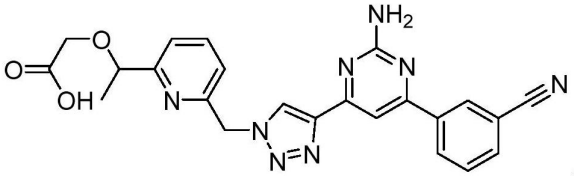
,

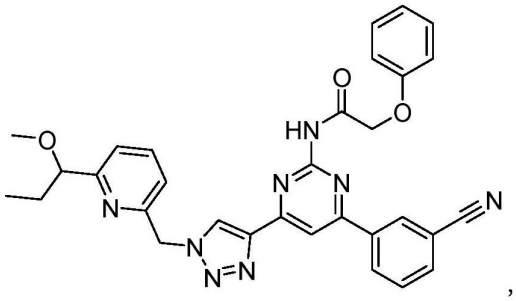
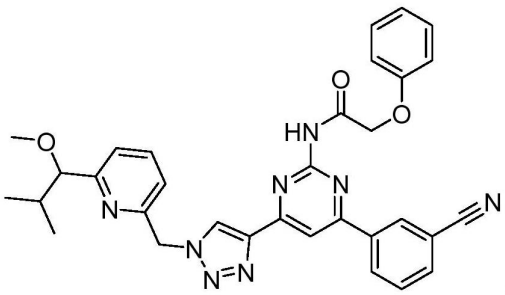
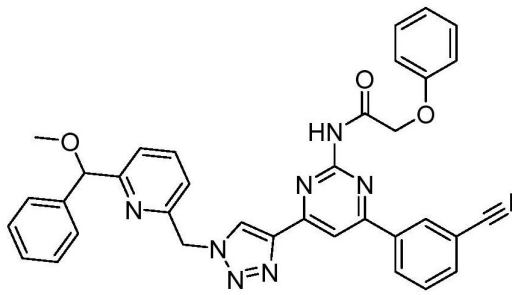

,

,

,

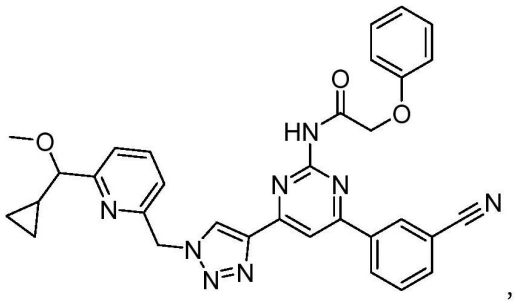
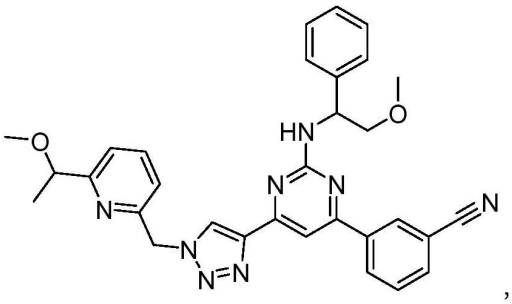
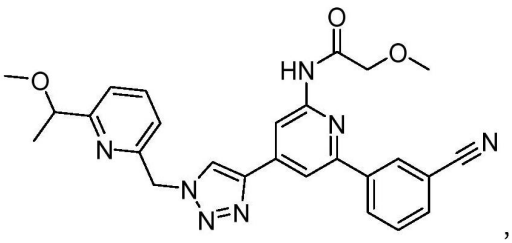
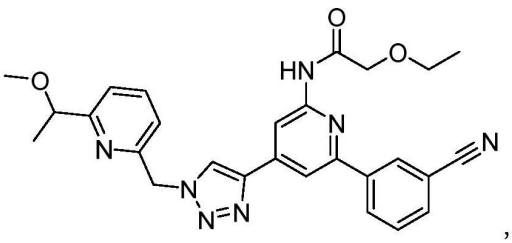
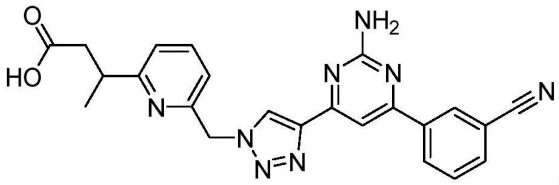
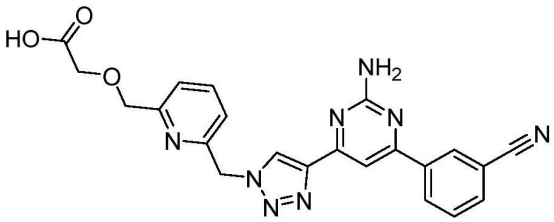
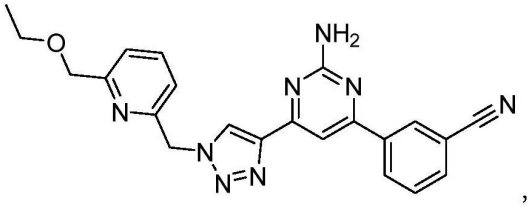
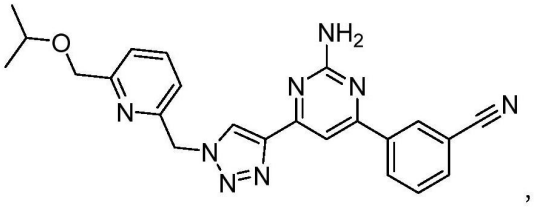
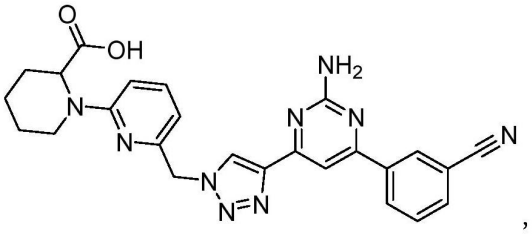
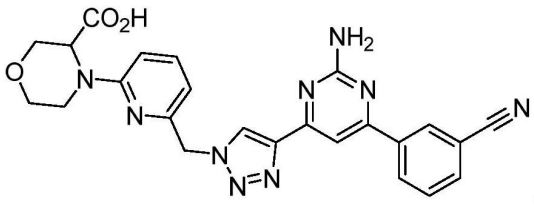

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

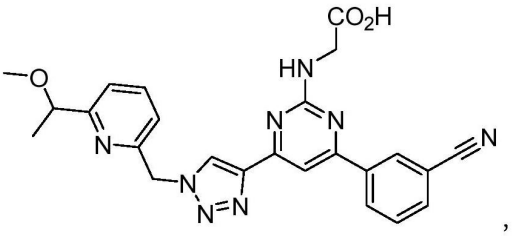

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

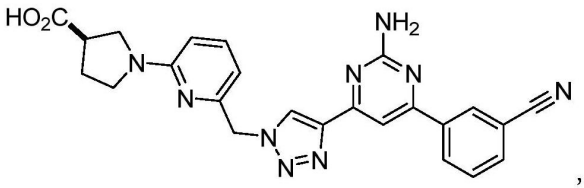
,

,

,

,

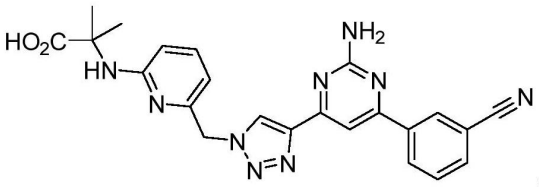

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

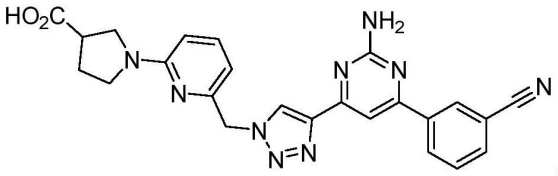
,

,

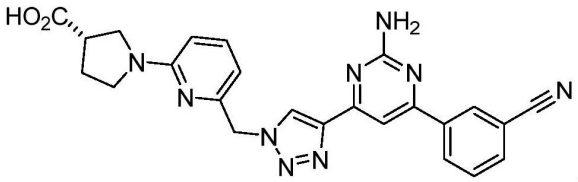
,

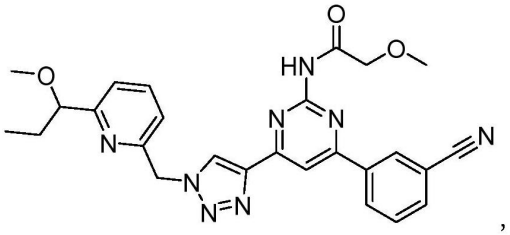
,

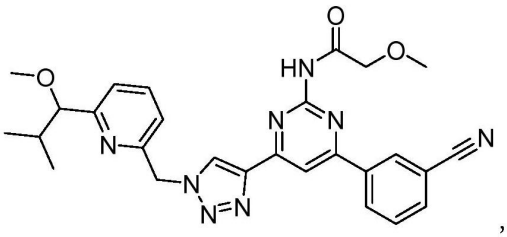

,

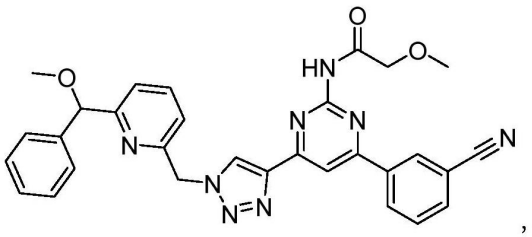

,

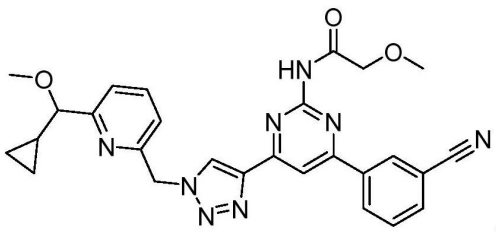

,

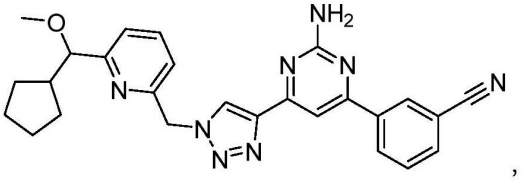

,

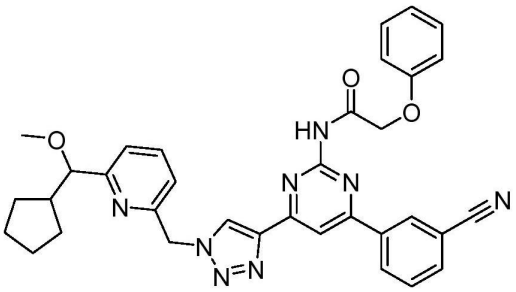
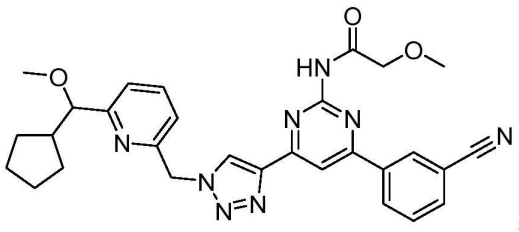
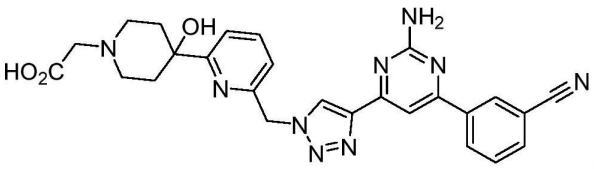

,

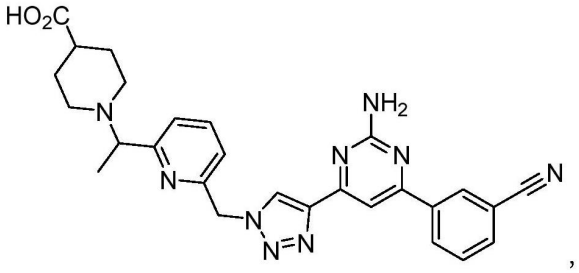
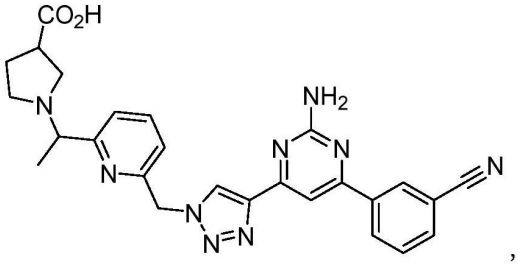
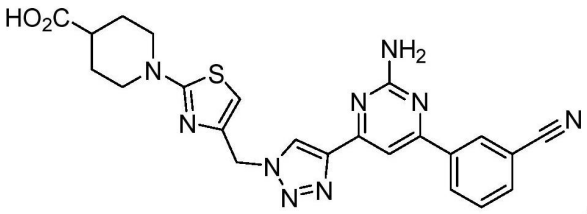
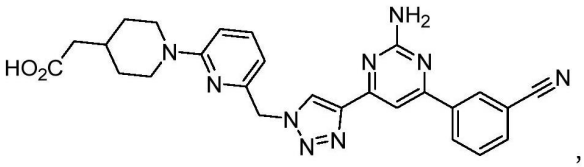
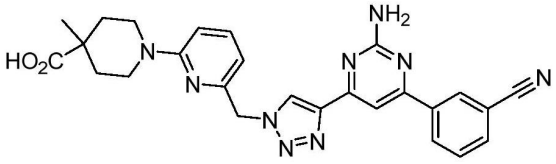
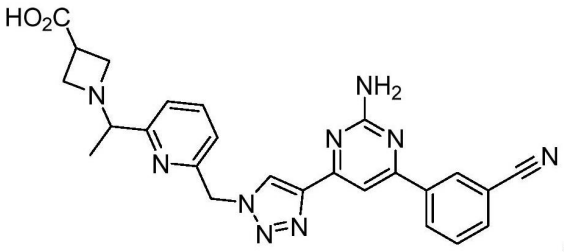
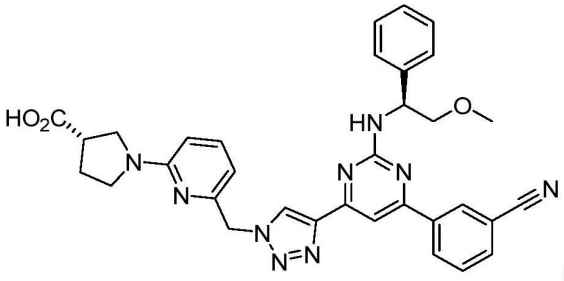

,

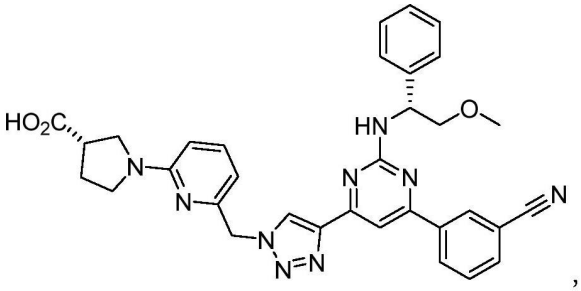

,


,

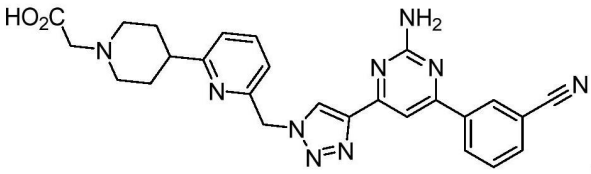

,


,

,

,

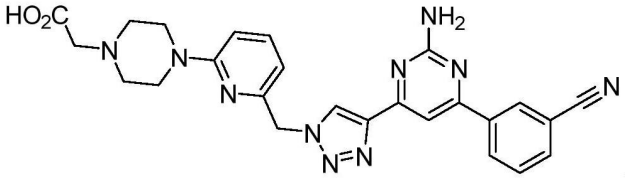

,

,

,

,

,

,

,



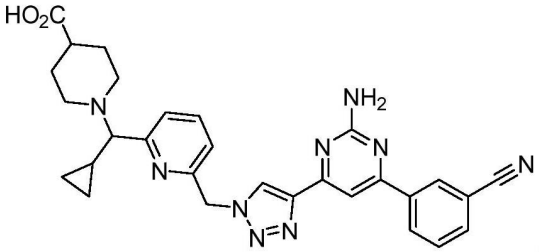
,



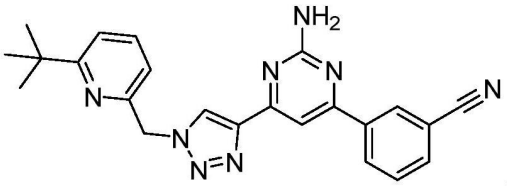
,



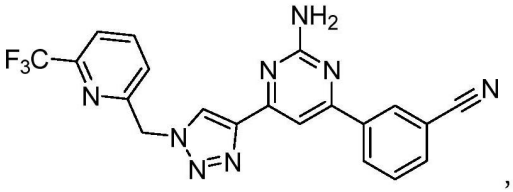
,



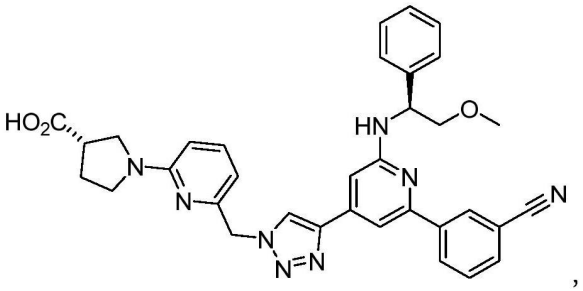
,



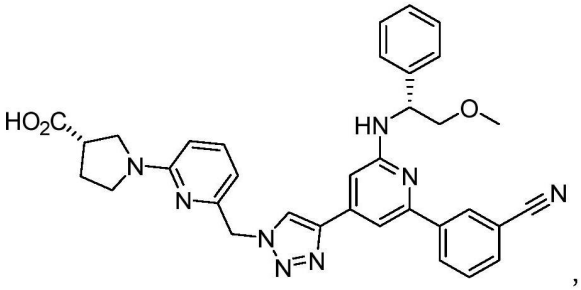
,



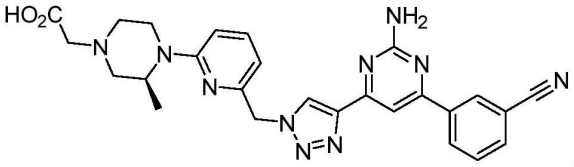
,



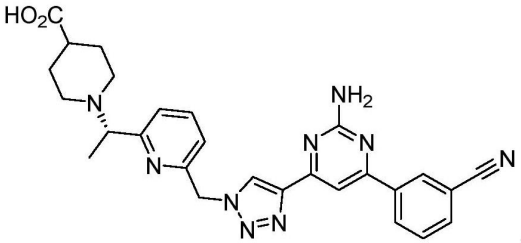
,



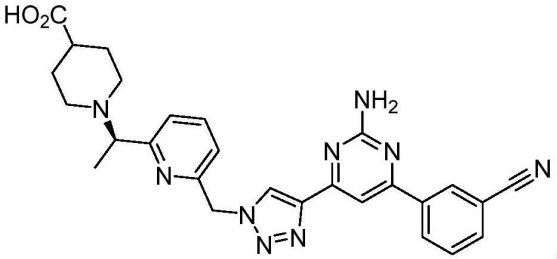
,



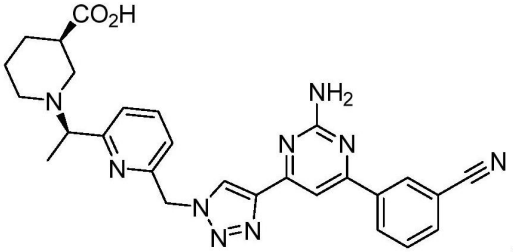
,



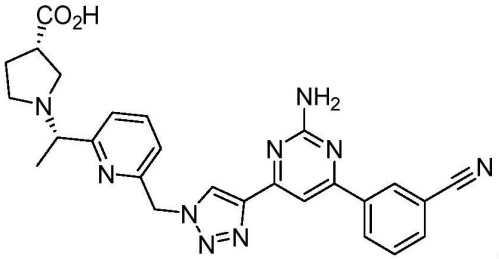
,



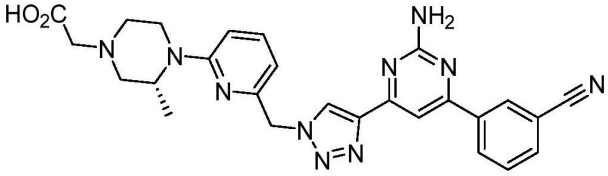
,



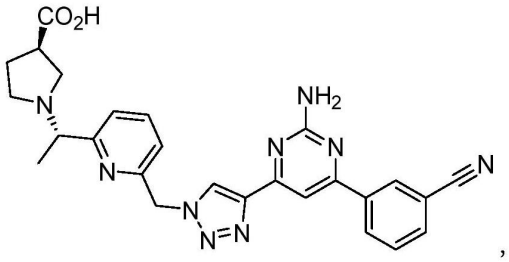
,



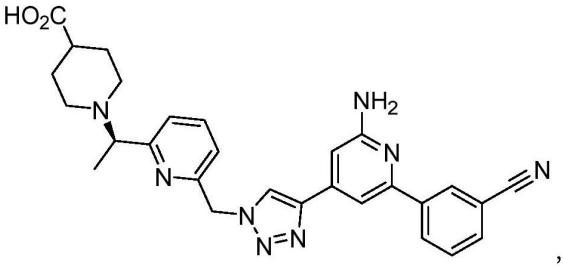
,



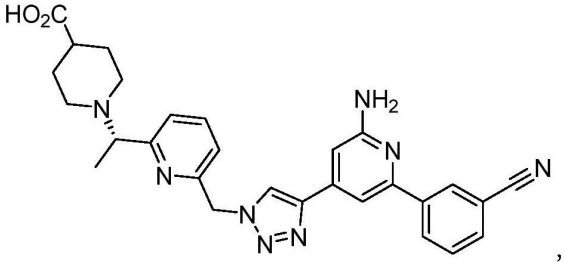
,



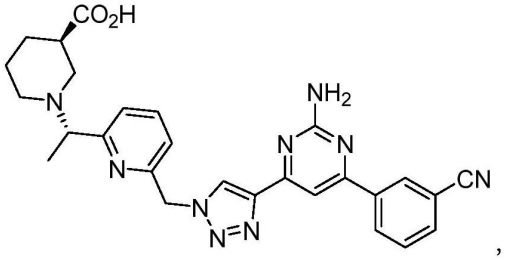
,

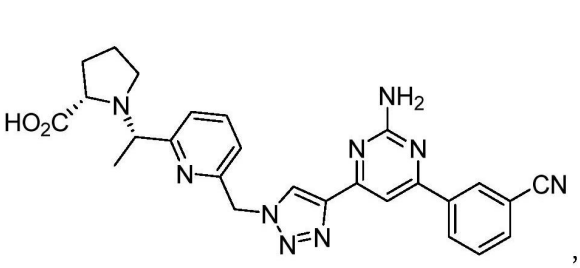
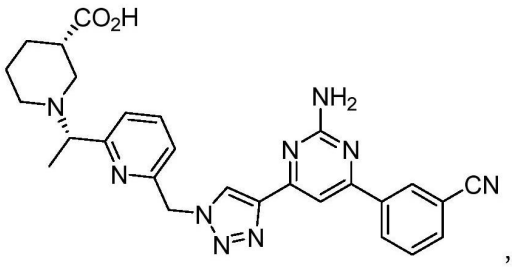
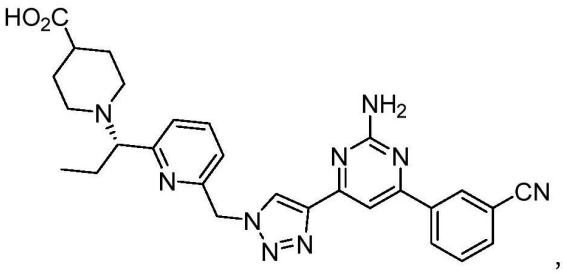
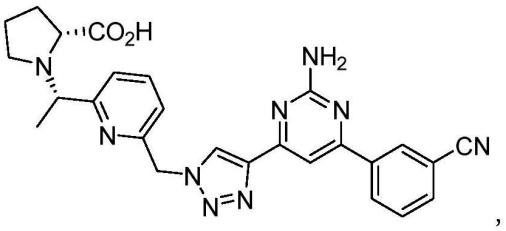
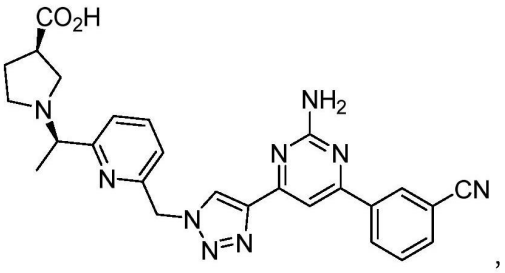
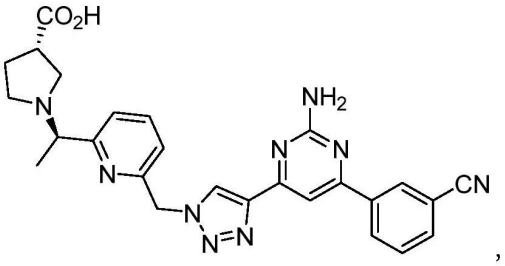
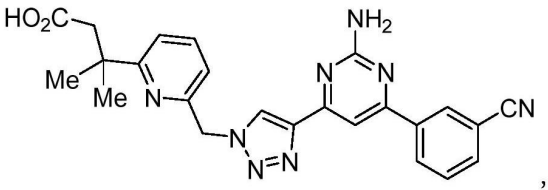
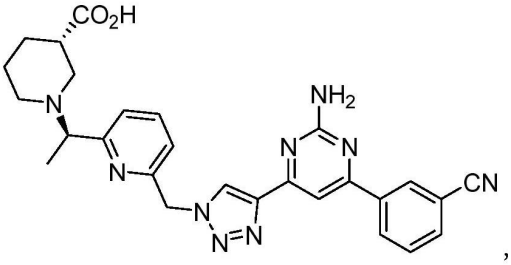
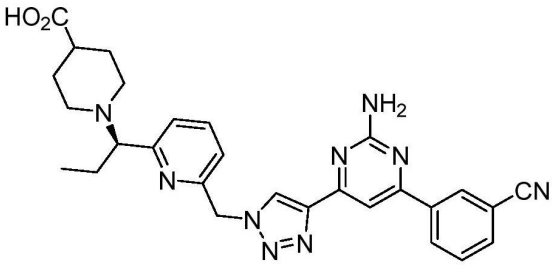


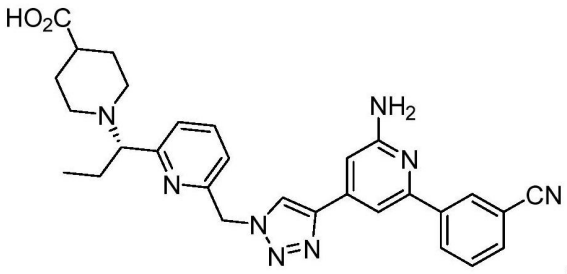
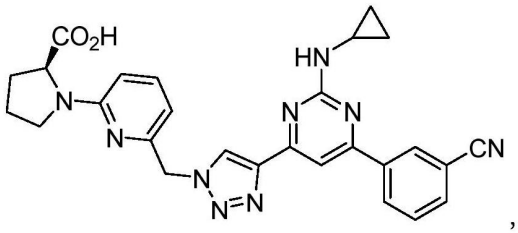
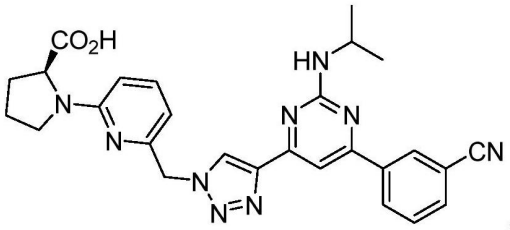
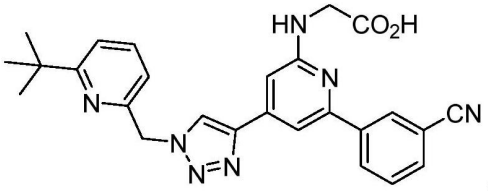
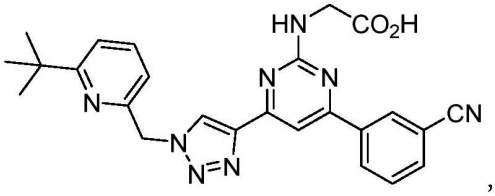
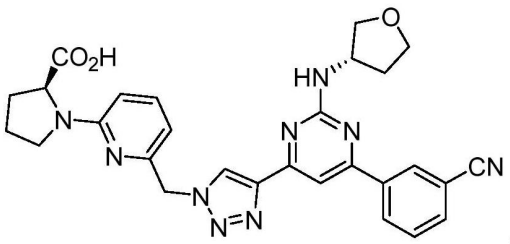
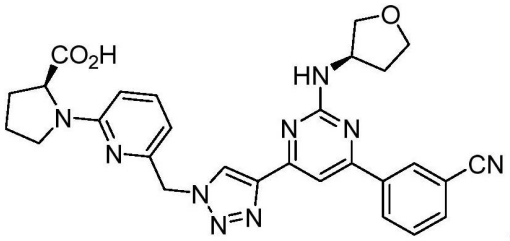
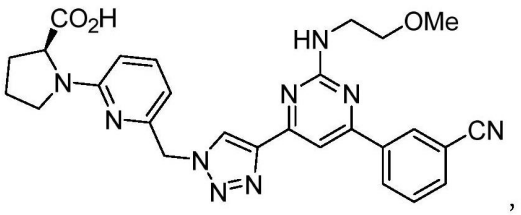
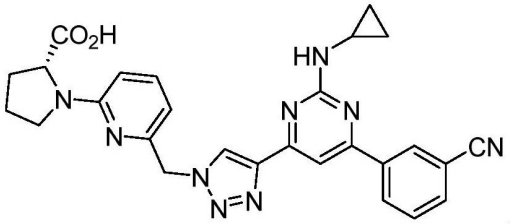
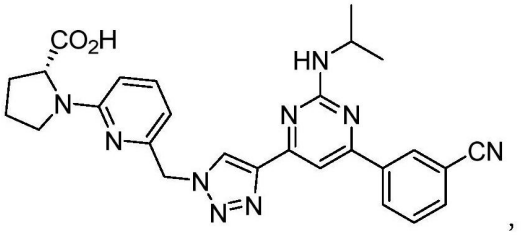
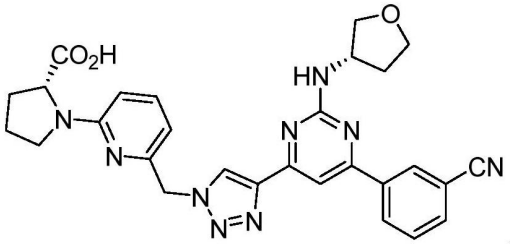
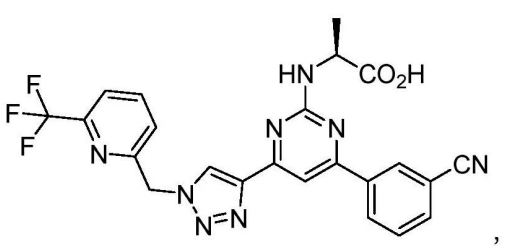
,



,

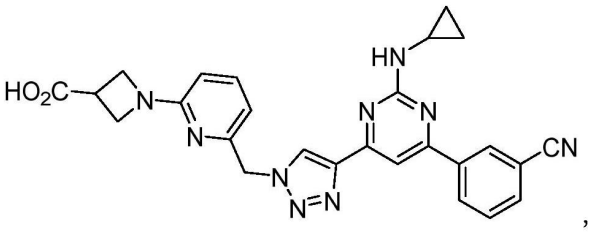



,

,

,

,

,

,

,

,


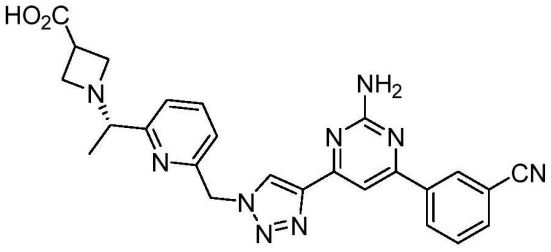

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

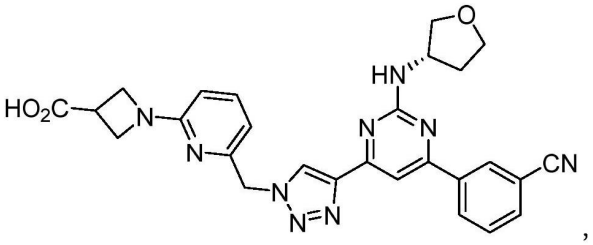
,



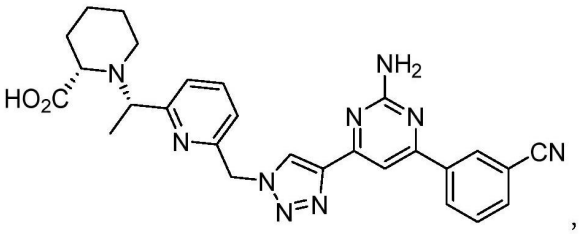
,



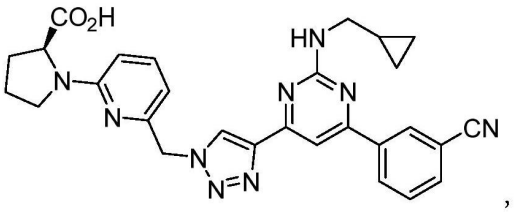
,



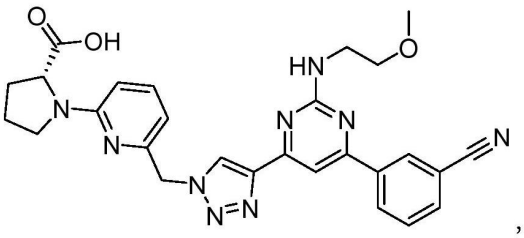
,



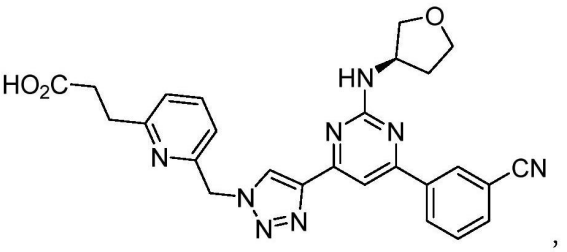
,



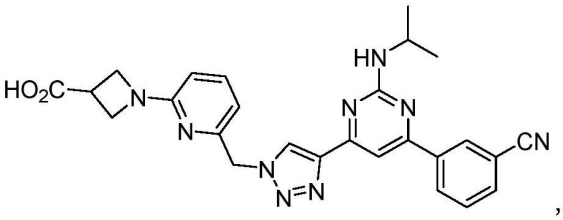
,



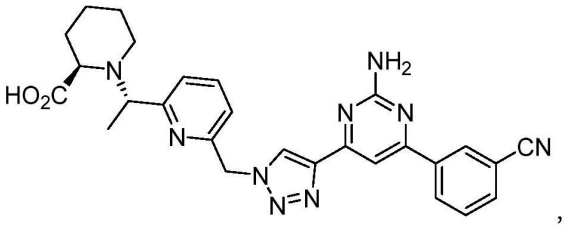
,



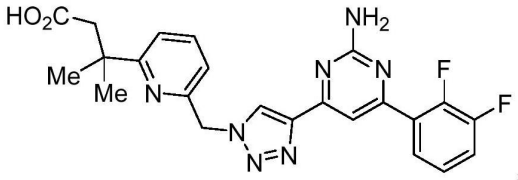
,



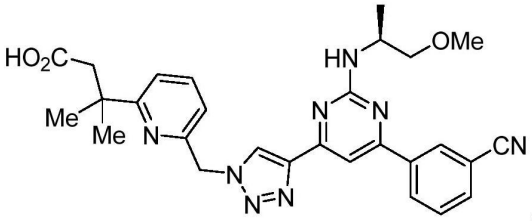
,



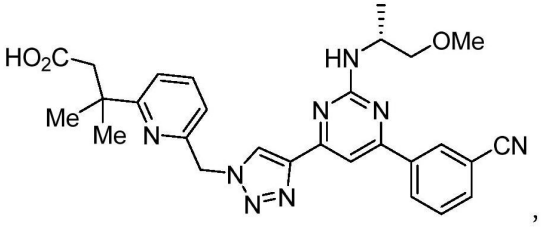
,



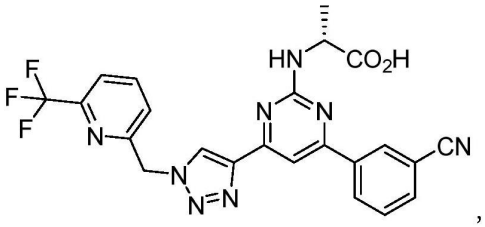
,



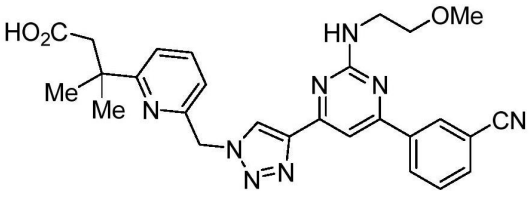
,



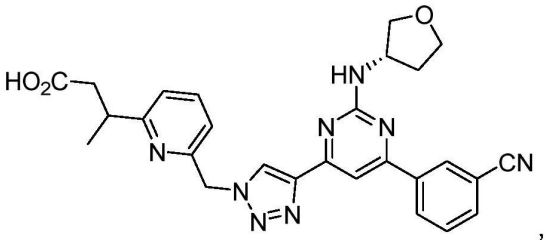
,



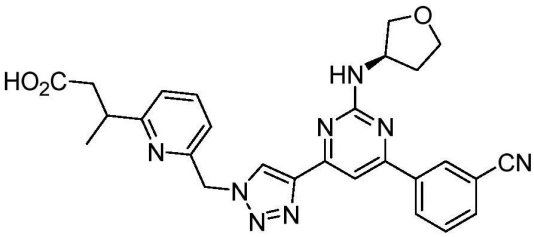
,



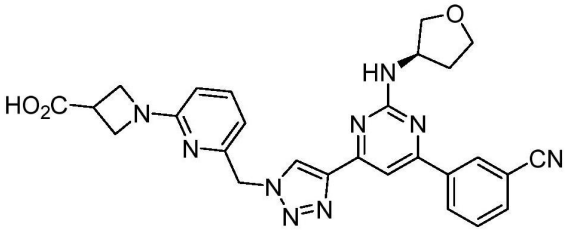
,



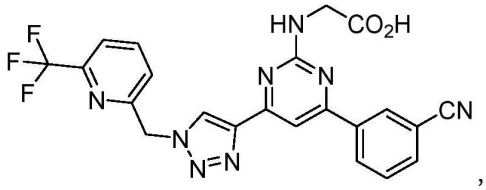
,



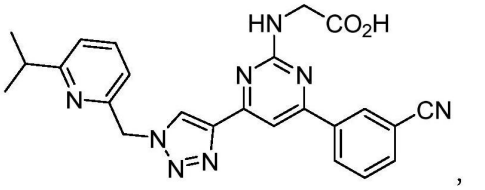
,



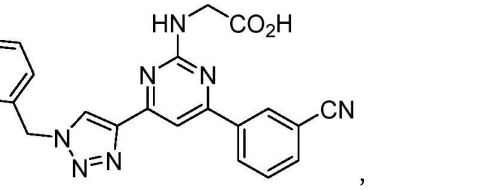
,



,



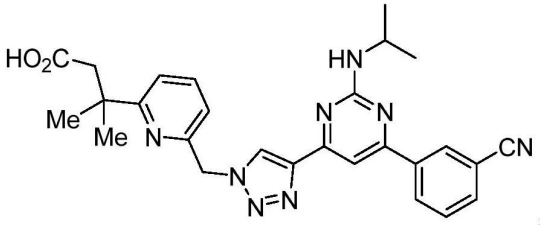
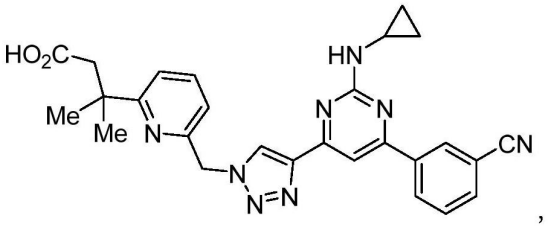
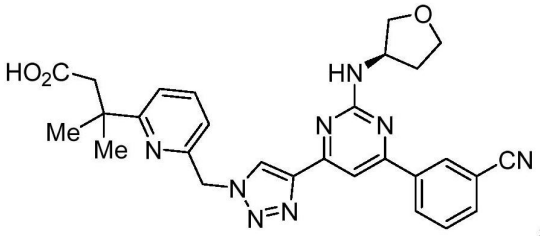
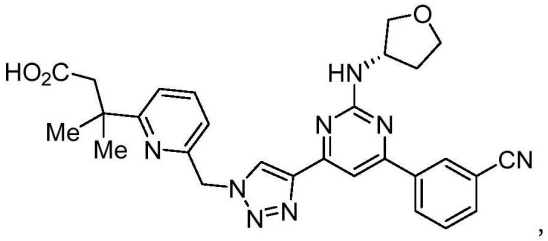
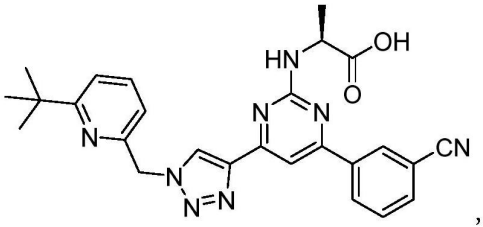
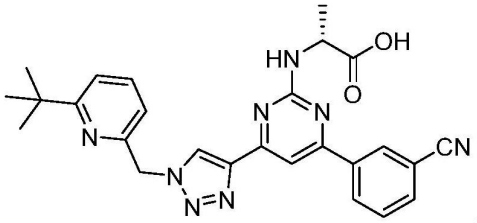
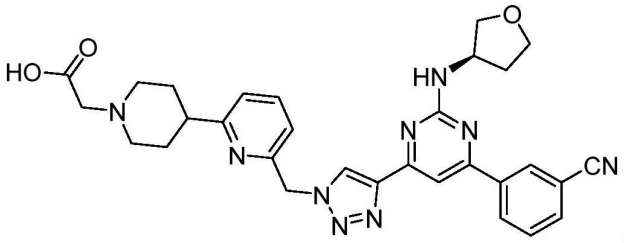
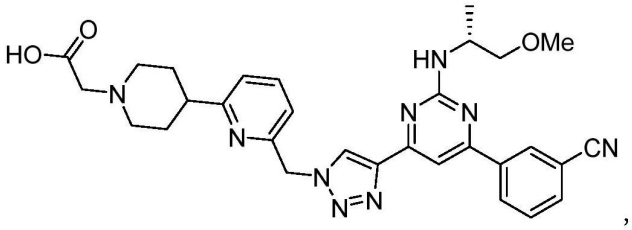
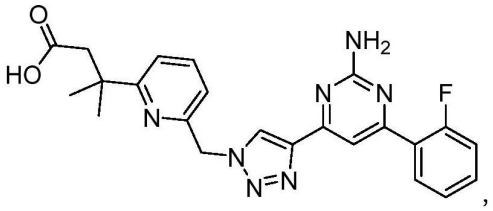
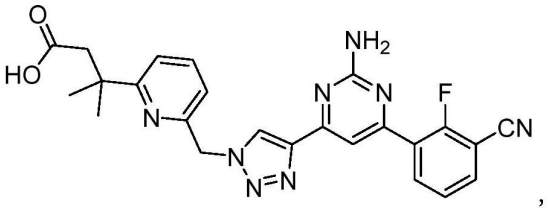
,

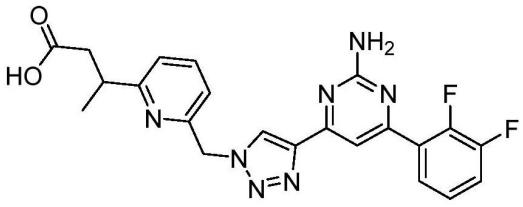
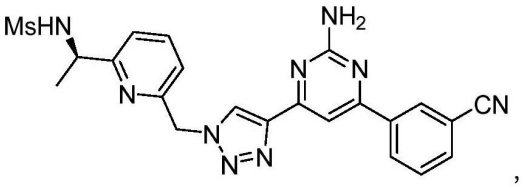
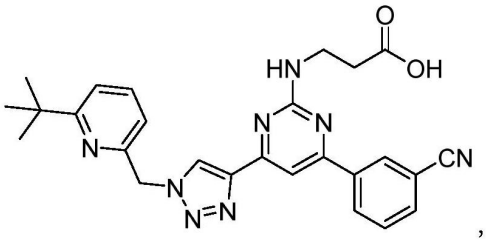
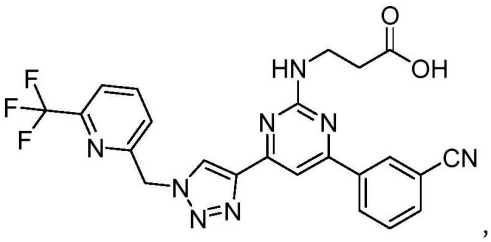
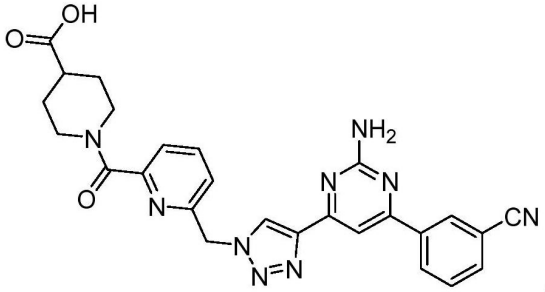
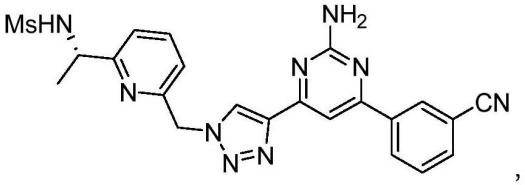
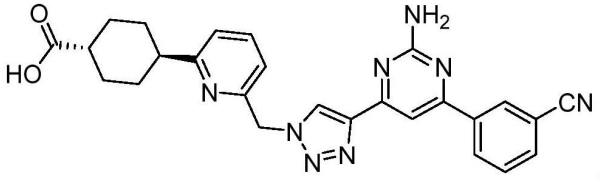
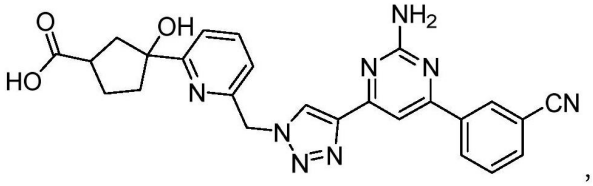
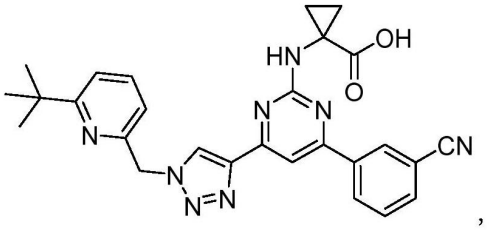
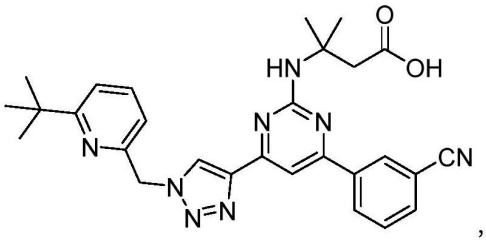
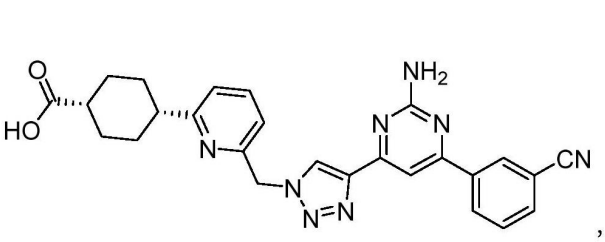


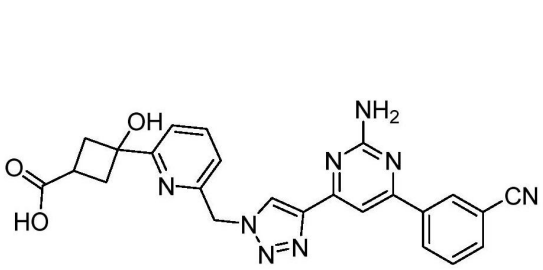
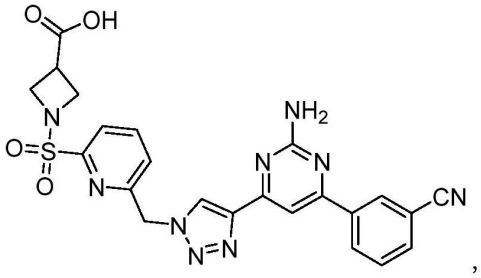
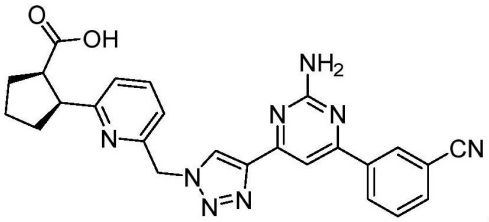
,

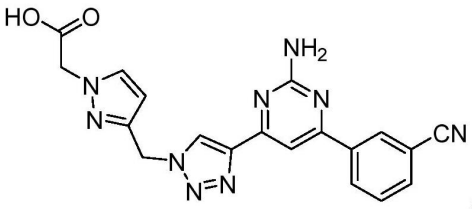
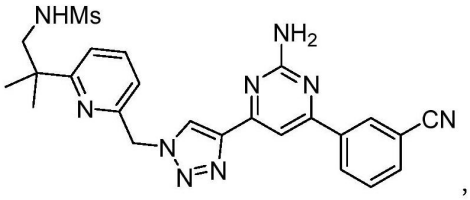
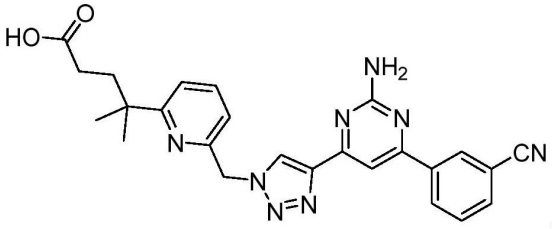
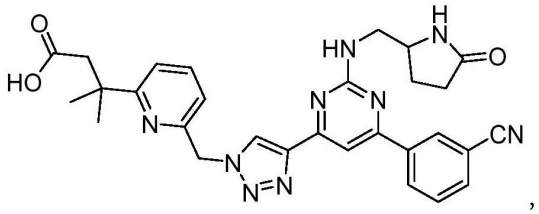
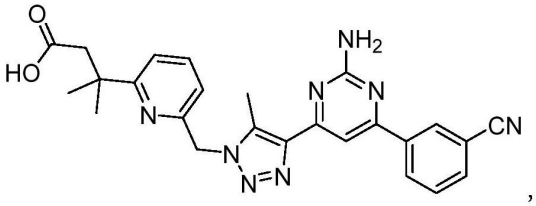
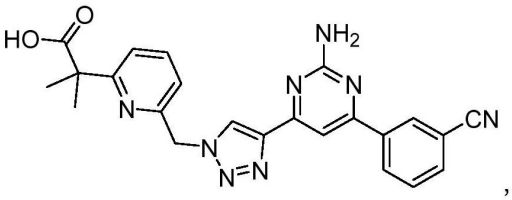
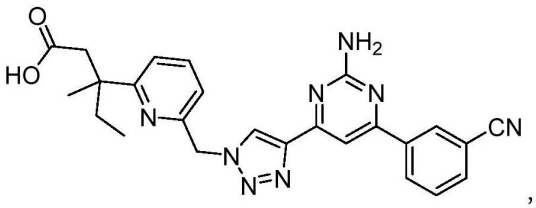
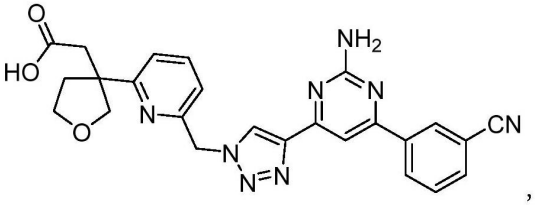
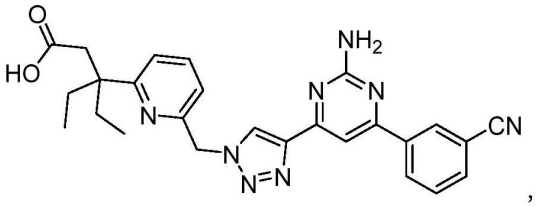
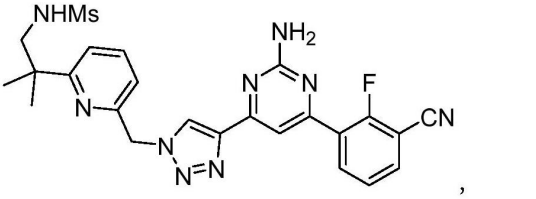
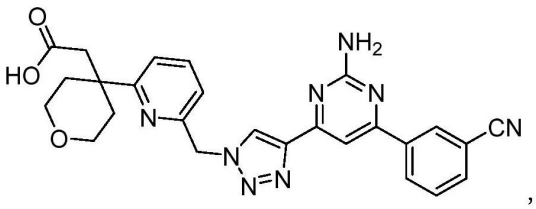
,

,

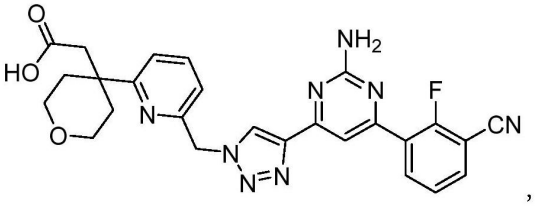

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

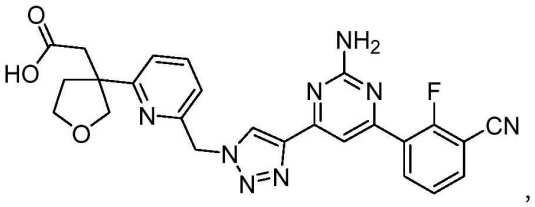
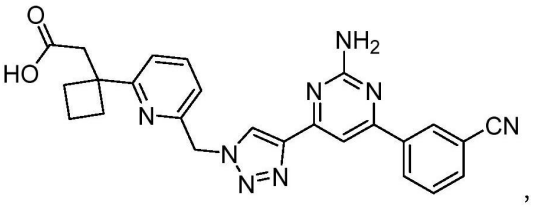
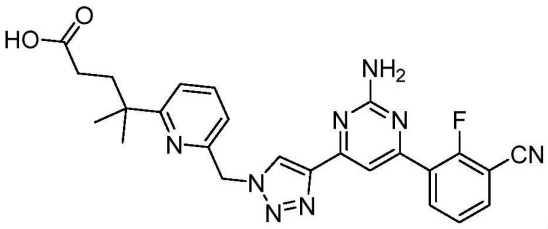
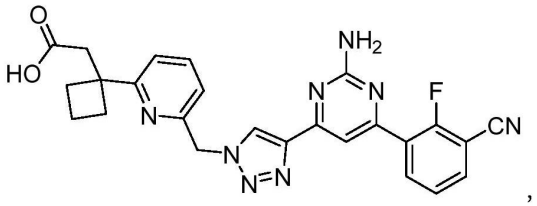
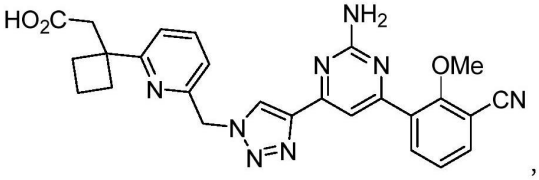
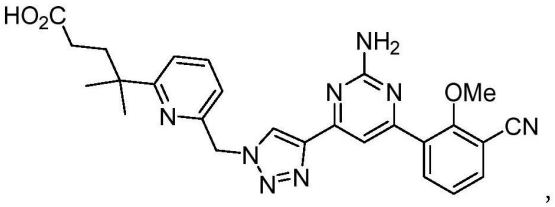
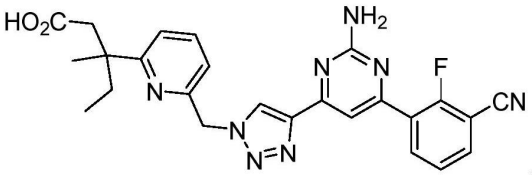
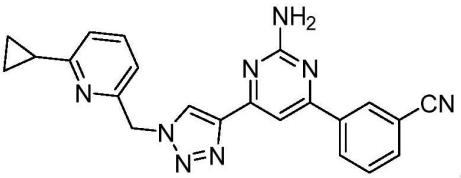
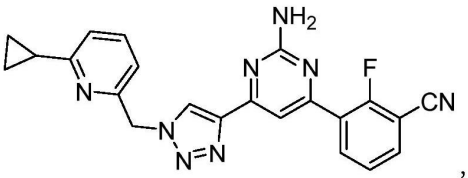
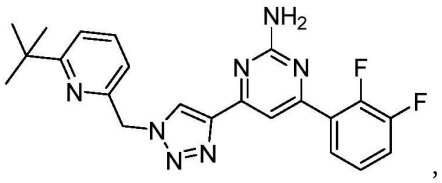
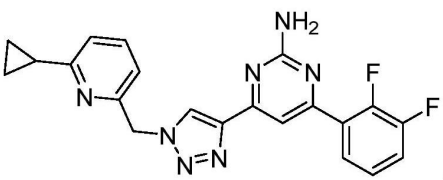
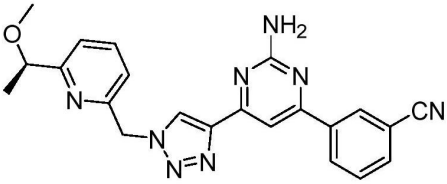
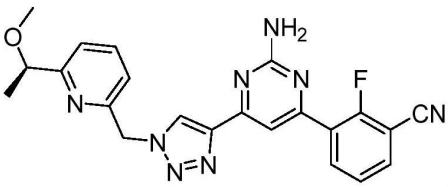
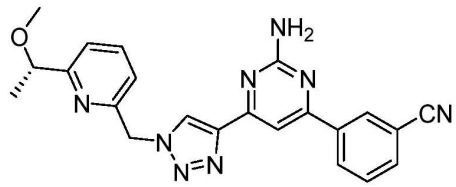

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

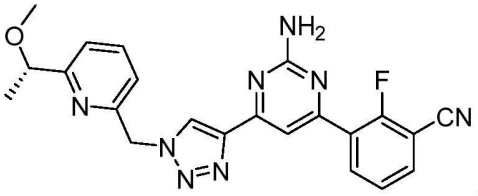
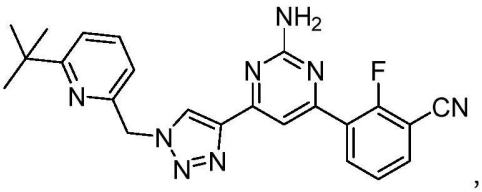
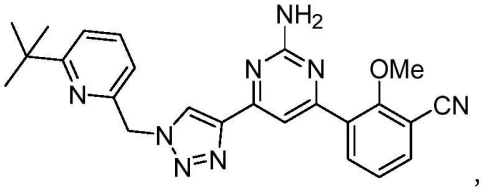
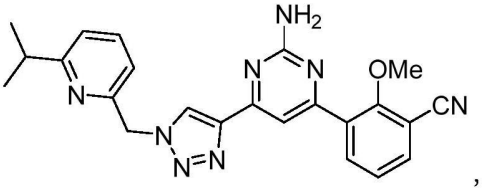
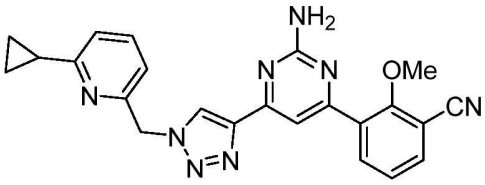
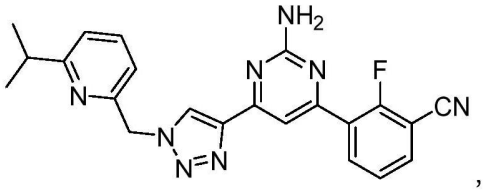
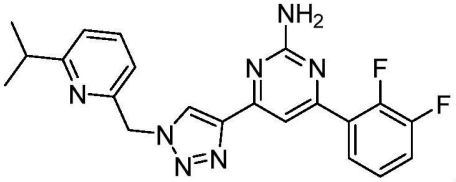
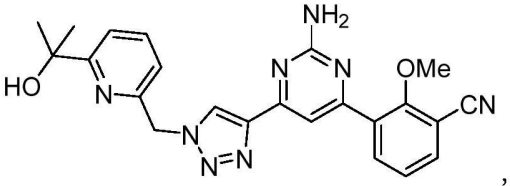
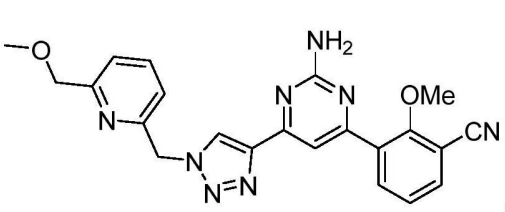
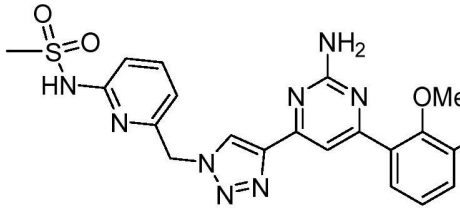
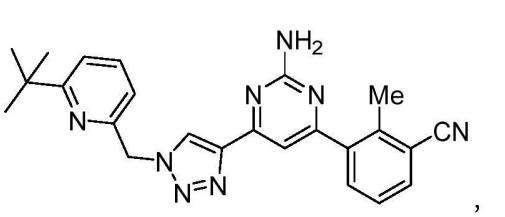
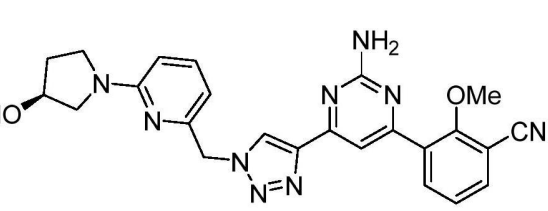

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

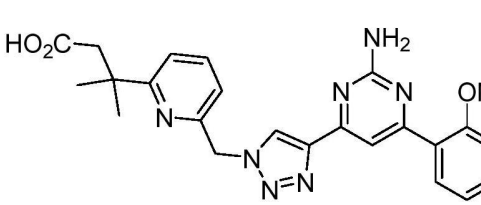
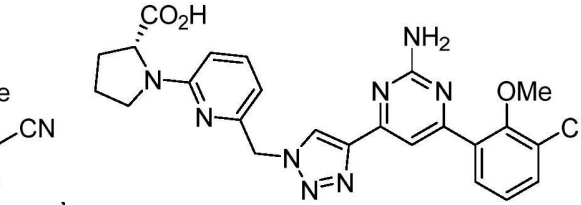
,

,

,

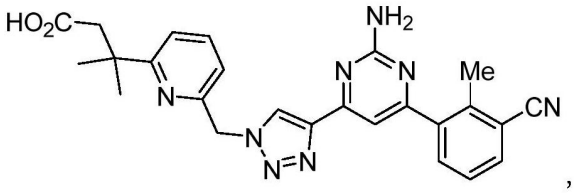
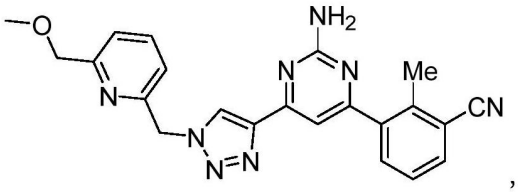
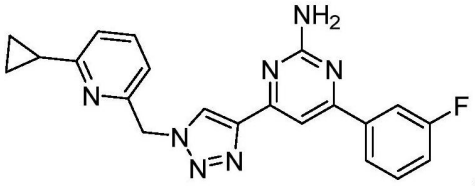
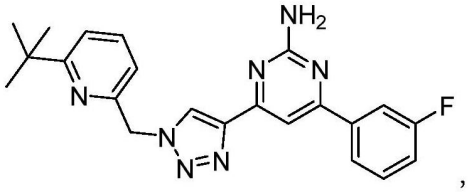
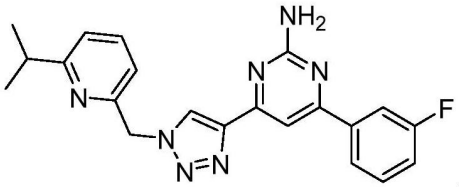
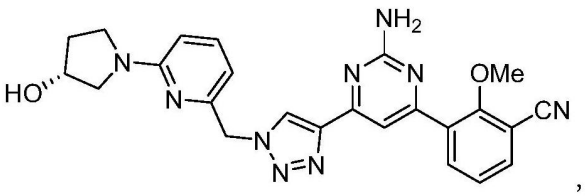
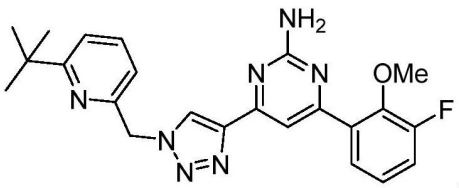
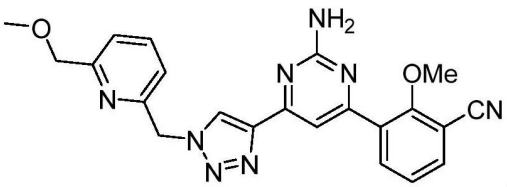
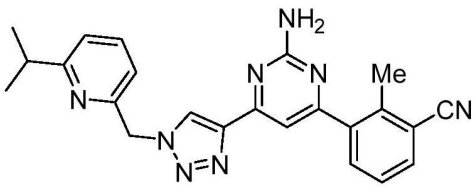
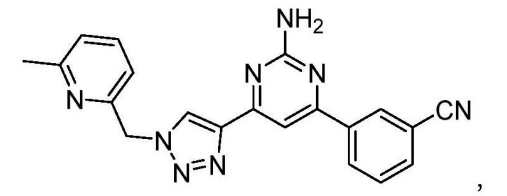
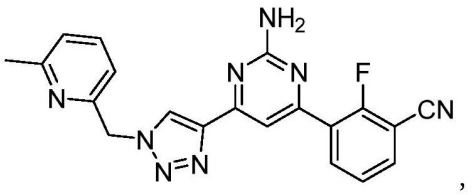
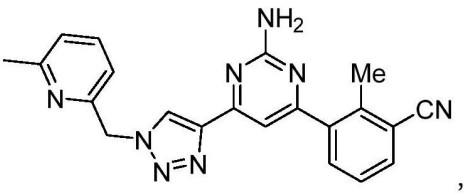
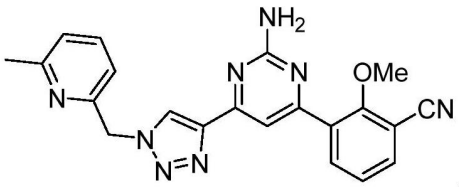
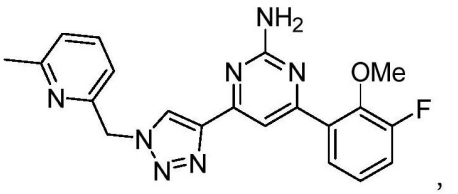

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

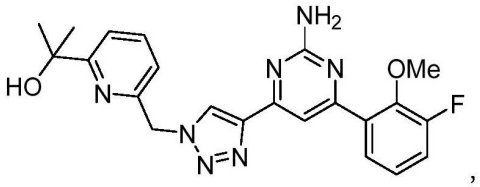
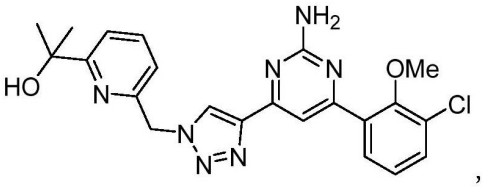
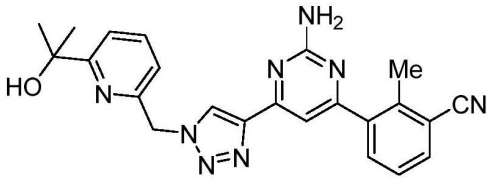
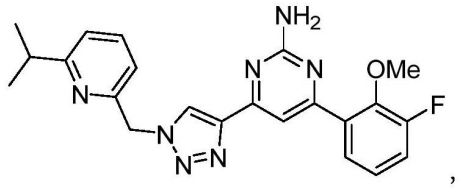
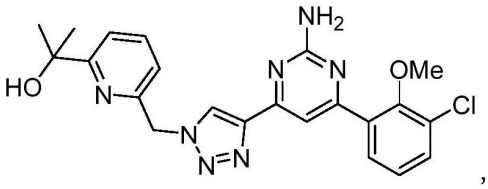
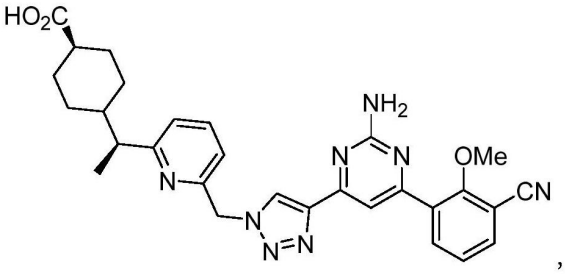
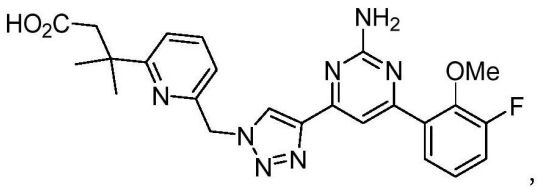
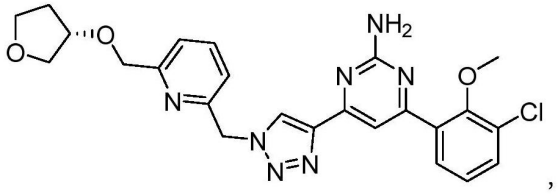
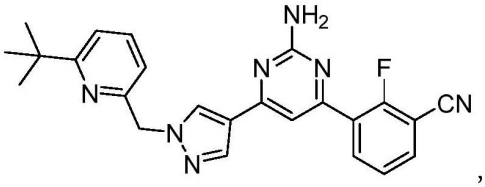
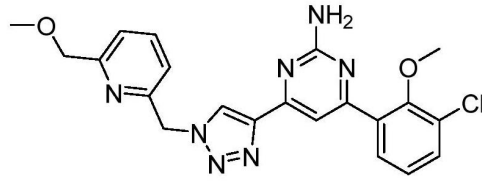
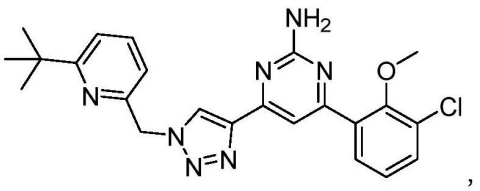
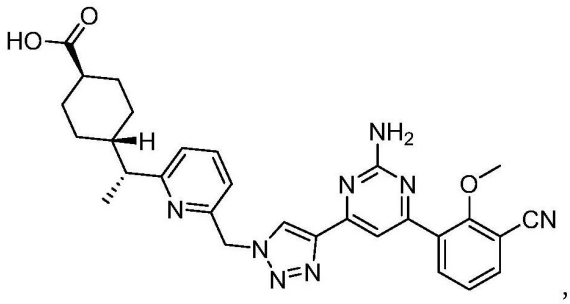
,

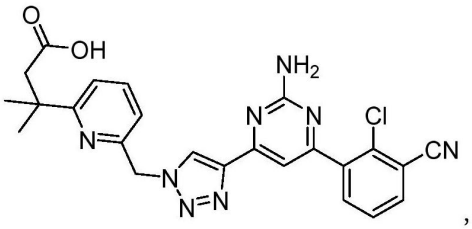
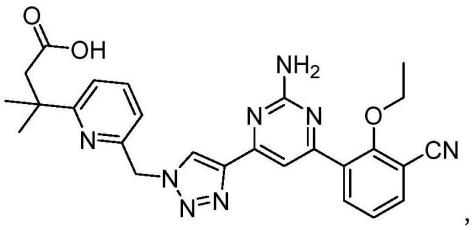
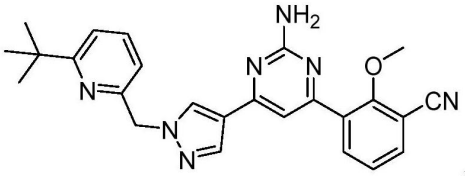
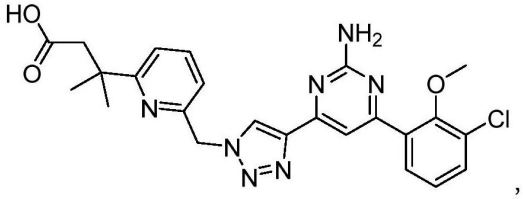
,

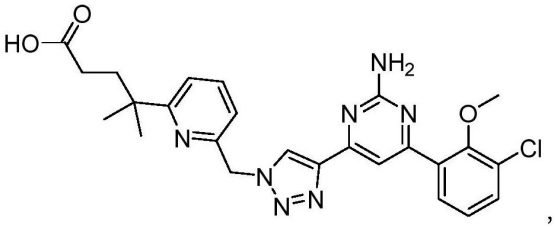
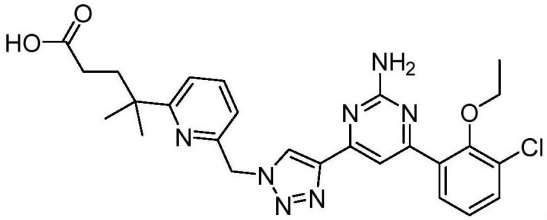
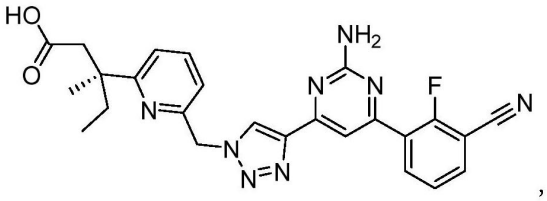
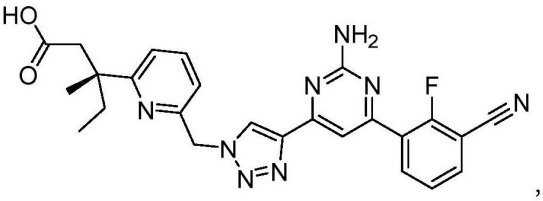
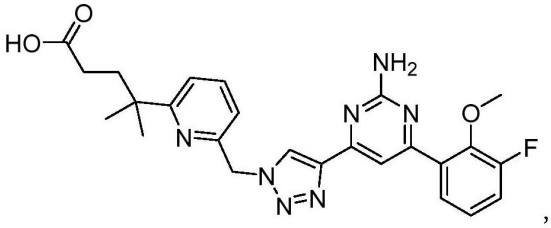
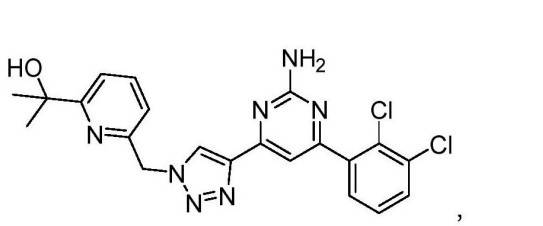

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

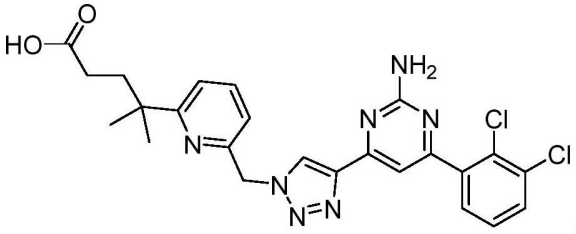
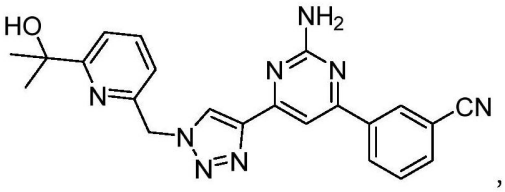
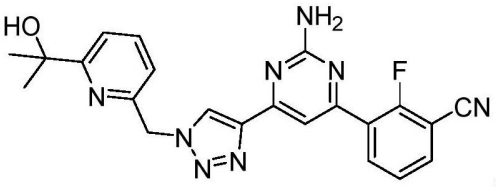
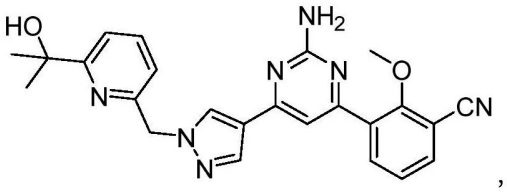
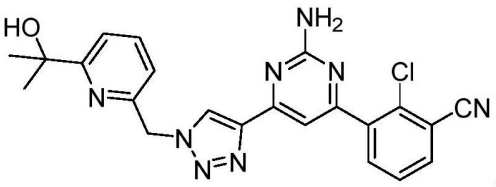
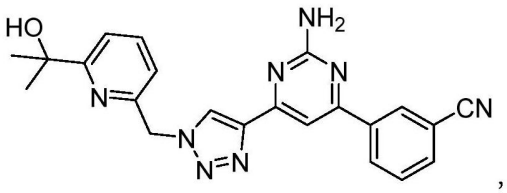
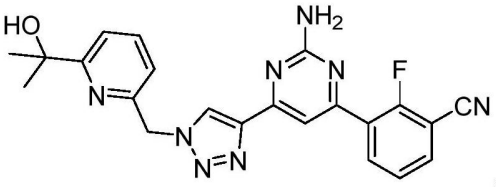
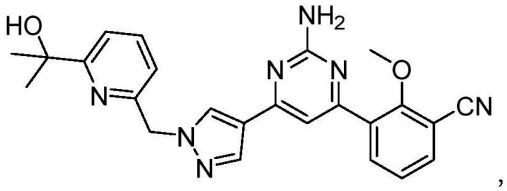
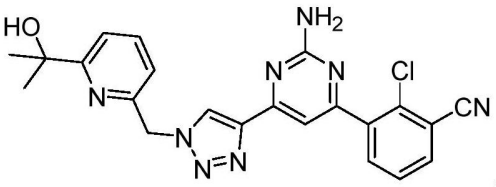
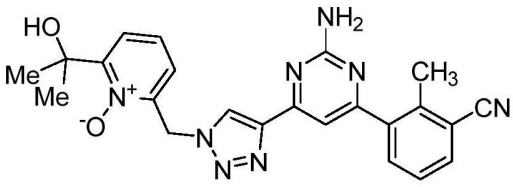
,

,

,

,

,

,

,

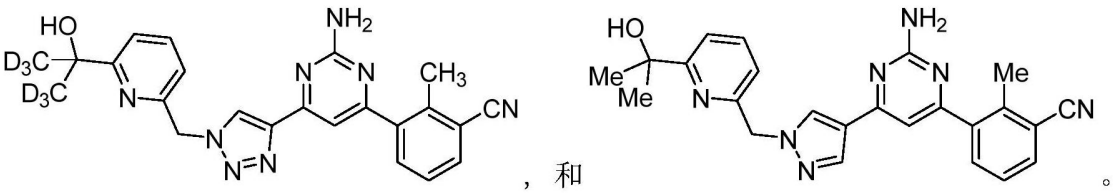
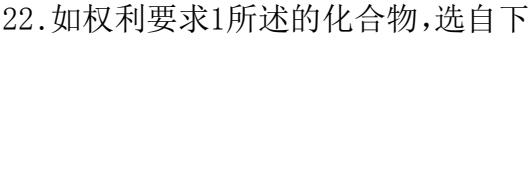
,

,

,

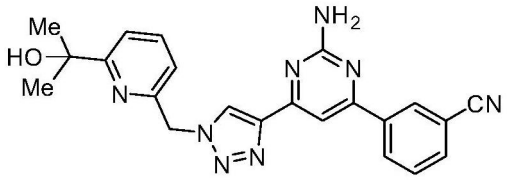
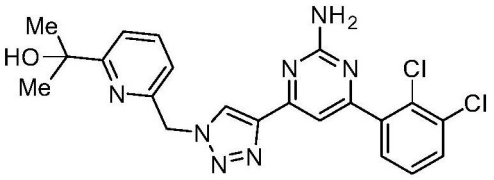
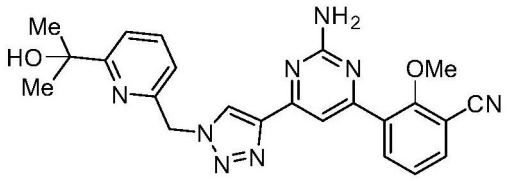
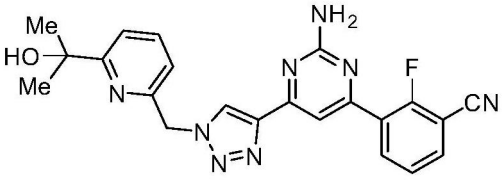
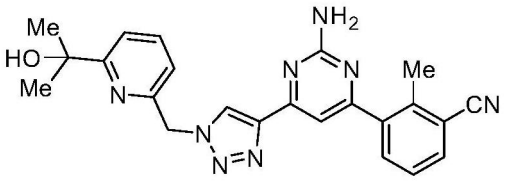
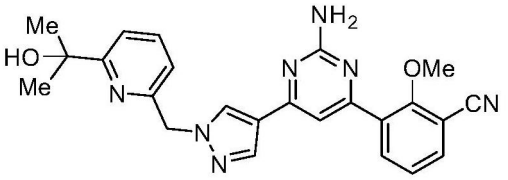
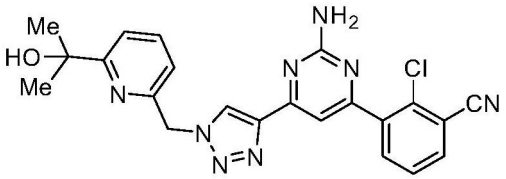
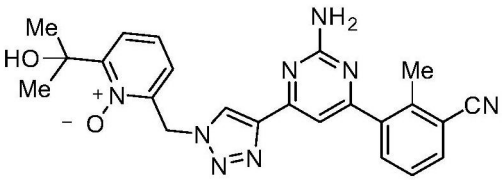
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

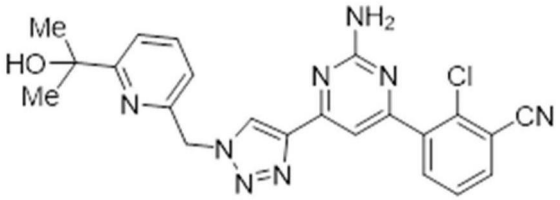
,

,

,和

。

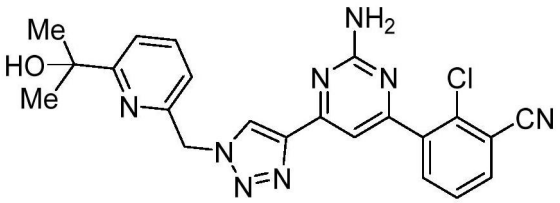
22.如权利要求1所述的化合物,选自下组:









。

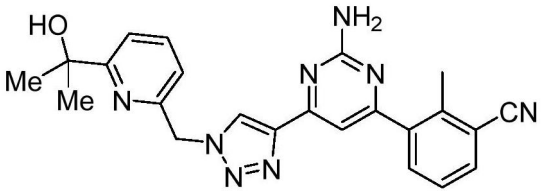
23.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式


。

24.如权利要求23所述的化合物,其中所述化合物具有式

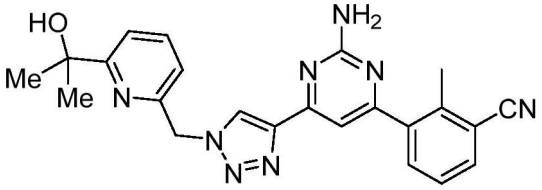

。

25.具有下式的化合物或其药学上可接受的盐:



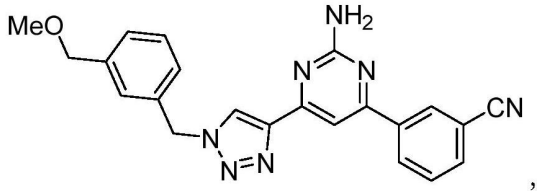
化合物I。

26.具有下式的化合物：

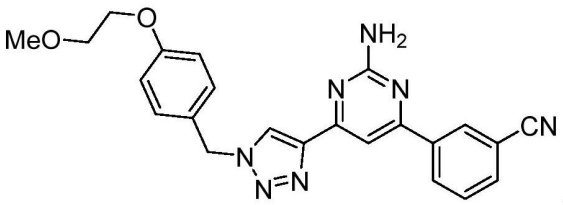


化合物I。

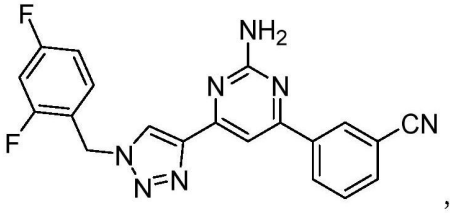
27.化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



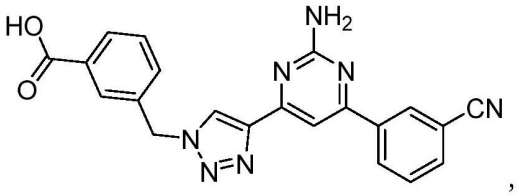
,



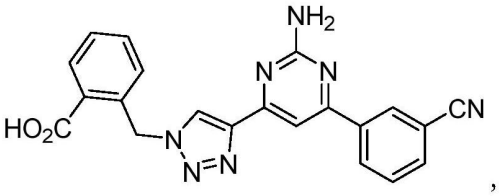
,



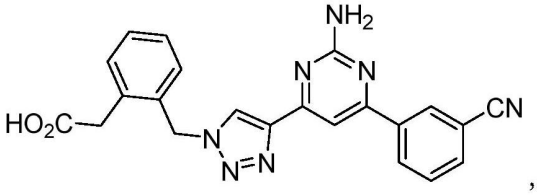
,



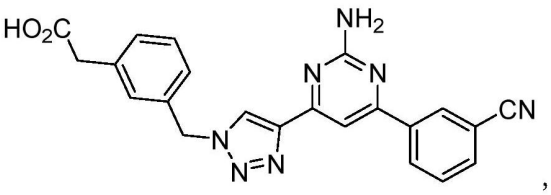
,



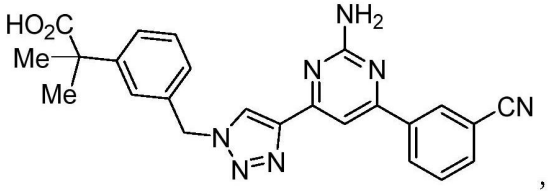
,



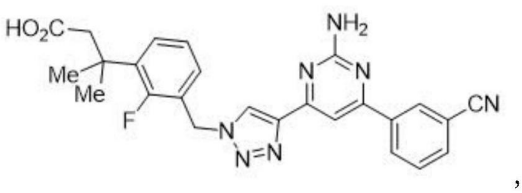
,



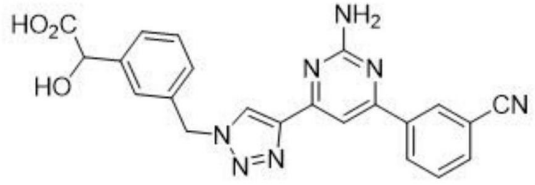
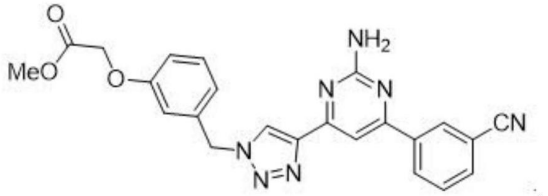
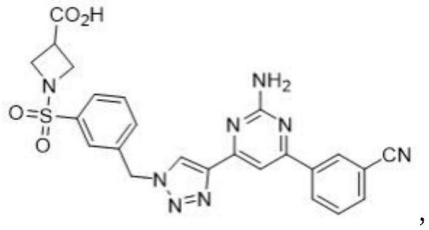
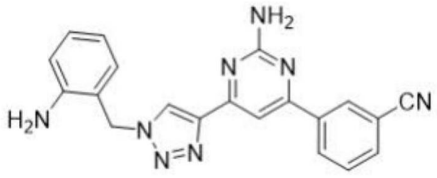
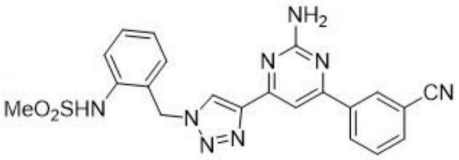
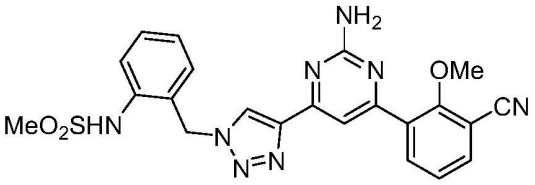
,



,



,


，

，

，

，

，和

。

28.一种药物组合物，包括如权利要求1-27任一项所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

29.如权利要求1-27任一项所述的化合物在制备用于治疗至少部分地由腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)介导的疾病、病症或病状的药物中的用途。

30.如权利要求29所述的用途，其特征在于，所述疾病、病症或病状至少部分地由$A_{2A}R$介导。

31.如权利要求29所述的用途，其特征在于，所述疾病、病症或病状至少部分地由$A_{2B}R$介导。

32.如权利要求29所述的用途，其特征在于，所述疾病、病症或病状至少部分地由$A_{2A}R$和$A_{2B}R$受体共同介导。

33.如权利要求30所述的用途，其特征在于，所述化合物以有效逆转或停止$A_{2A}R$介导的免疫抑制的进展的量施用。

34.如权利要求29-33任一项所述的用途，其特征在于，所述疾病、病症或病状是癌症。

35.如权利要求34所述的用途，其特征在于，所述癌症是前列腺癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、头癌、颈癌、皮肤癌、间皮内层癌、白血细胞癌、食道癌、乳腺癌、肌肉癌、结缔组织癌、肺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、肾癌或骨癌；或是恶性胶质瘤、间皮瘤、肉瘤、绒毛膜癌、皮肤基底细胞癌或睾丸精原细胞瘤。

36.如权利要求34所述的用途，其特征在于，所述癌症选自下组：黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、白血病、脑肿瘤、淋巴瘤、卵巢癌、卡波济氏肉瘤、肾细胞癌、胃癌、头颈癌和食道癌。

37.如权利要求29-33所述的用途，其特征在于，所述疾病、病症或病状是免疫相关的疾病、病症或病状。

38.如权利要求37所述的用途，其特征在于，所述免疫相关的疾病、病症或病状选自下

组选自下组:类风湿性关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血性纤维肌痛、阿尔茨海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化和多发性硬化症。

39.组合产品,其包括如权利要求1-27任一项所述的化合物和和至少一种另外的治疗剂。

40.如权利要求39所述的组合产品,其特征在于,所述至少一种另外的治疗剂是化学治疗剂、免疫和/或炎症调节剂、抗高胆固醇药剂、抗感染药剂或放射。

41.如权利要求39所述的组合产品,其特征在于,所述至少一种另外的治疗剂是免疫检查点抑制剂。

42.如权利要求41所述的组合产品,其特征在于,所述免疫检查点抑制剂阻断PD1、PDL1、CTLA4、TIGIT或TIM3的至少一种的活性。

43.如权利要求42所述的组合产品,其特征在于,所述免疫检查点抑制剂阻断PD1或PDL1的活性。

44.如权利要求43所述的组合产品,其特征在于,所述免疫检查点抑制剂选自下组:纳武单抗、派姆单抗、拉立珠单抗、阿维单抗、阿特朱单抗和德瓦鲁单抗。

45.如权利要求43或44所述的组合产品,还包括阻断TIGIT活性的另外的治疗剂。

46.如权利要求45所述的组合产品,其特征在于,所述另外的治疗剂通过激活TIGIT的配体来阻断其活性。

47.如权利要求41所述的组合产品,其特征在于,所述免疫检查点抑制剂阻断TIGIT的活性。

48.如权利要求47所述的组合产品,其特征在于,所述免疫检查点抑制剂通过激活TIGIT的配体来阻断其活性。

49.如权利要求41至48任一项所述的组合产品,还包括化学治疗剂。

50.如权利要求49所述的组合产品,其特征在于,所述化学治疗剂包括铂基或蒽环类的化学治疗剂。

51.如权利要求50所述的组合产品,其特征在于,所述化学治疗剂选自下组:顺铂、卡铂、奥沙利铂、和阿霉素。

52.如权利要求41至51任一项所述的组合产品,还包括放射。

53.如权利要求39所述的组合产品,其特征在于,所述至少一种另外的治疗剂是化学治疗剂。

54.如权利要求53所述的组合产品,其特征在于,所述化学治疗剂为铂基或蒽环类的化学治疗剂。

55.如权利要求54所述的组合产品,其特征在于,所述化学治疗剂选自下组:顺铂、卡铂、奥沙利铂、和阿霉素。

56.如权利要求54或55所述的组合产品,还包括放射。

57.如权利要求1-27任一项所述的化合物和至少一种另外的治疗剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

58.如权利要求57所述的用途,其特征在于,所述至少一种另外的治疗剂是化学治疗

剂、免疫和/或炎症调节剂、抗高胆固醇药剂、抗感染药剂或放射。

59.如权利要求57所述的用途，其特征在于，所述至少一种另外的治疗剂是免疫检查点抑制剂。

60.如权利要求59所述的用途，其特征在于，所述免疫检查点抑制剂阻断PD1、PDL1、CTLA4、TIGIT或TIM3的至少一种的活性。

61.如权利要求60所述的用途，其特征在于，所述免疫检查点抑制剂阻断PD1或PDL1的活性。

62.如权利要求61所述的用途，其特征在于，所述免疫检查点抑制剂选自下组：纳武单抗、派姆单抗、拉立珠单抗、阿维单抗、阿特朱单抗和德瓦鲁单抗。

63.如权利要求61或62所述的用途，还包括阻断TIGIT活性的另外的治疗剂。

64.如权利要求63所述的用途，其特征在于，所述另外的治疗剂通过激活TIGIT的配体来阻断其活性。

65.如权利要求59所述的用途，其特征在于，所述免疫检查点抑制剂阻断TIGIT的活性。

66.如权利要求65所述的用途，其特征在于，所述免疫检查点抑制剂通过激活TIGIT的配体来阻断其活性。

67.如权利要求59至66任一项所述的用途，还包括化学治疗剂。

68.如权利要求67所述的用途，其特征在于，所述化学治疗剂包括铂基或蒽环类的化学治疗剂。

69.如权利要求68所述的用途，其特征在于，所述化学治疗剂选自下组：顺铂、卡铂、奥沙利铂、和阿霉素。

70.如权利要求59至69任一项所述的用途，还包括放射。

71.如权利要求57所述的用途，其特征在于，所述至少一种另外的治疗剂是化学治疗方案。

72.如权利要求71所述的用途，其特征在于，所述化学治疗方案包括铂基或蒽环类的化学治疗剂。

73.如权利要求72所述的用途，其特征在于，所述化学治疗剂选自下组：顺铂、卡铂、奥沙利铂、和阿霉素。

74.如权利要求72或73所述的用途，还包括放射。

75.如权利要求57至74任一项所述的用途，其特征在于，所述化合物和所述至少一种另外的治疗剂联合施用。

76.如权利要求57至74任一项所述的用途，其特征在于，所述化合物和所述至少一种另外的治疗剂按顺序施用。

77.如权利要求57至74任一项所述的用途，其特征在于，用于施用所述化合物和所述至少一种另外的治疗剂的治疗期重叠。

用于治疗癌症相关疾病的唑嘧啶

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 2017年3月30日本申请要求2017年1月20日提交的美国临时申请申请号62/448,608,和2017年3月30日提交的美国临时申请申请号62/479,005的优先权的权益,出于所有目的将其内容通过引用并入本文。

[0003] 对联邦政府赞助的研究和开发的发明权利的声明

[0004] 不适用。

[0005] 参考在光盘上提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附录

[0006] 不适用。

[0007] 发明背景

[0008] 腺苷是包含腺嘌呤和核糖分子(呋喃核糖)的复合体的嘌呤核苷化合物。腺苷在哺乳动物中天然存在,并且在包括能量转移(作为三磷酸腺苷和一磷酸腺苷)和信号转导(作为环腺一磷酸)在内的几种生物化学过程中起重要作用。腺苷还在与包括心脏血管舒张在内的血管舒张相关的过程起作用,并且充当神经调质(例如,其被认为参与促进睡眠)。除了参与这些生物化学过程之外,腺苷还用作治疗性抗心律失常药剂来治疗例如室上性心动过速。如本文进一步讨论的,肿瘤通过抑制免疫功能和促进耐受来逃避宿主反应,并且腺苷已显示出在介导免疫系统的肿瘤逃避中起了重要作用。已经确定通过在各种免疫细胞亚群和内皮细胞上表达的A_{2A}Rs和A_{2B}Rs的腺苷信号传导在炎症反应期间保护组织中具有重要作用。因此,在某些条件下,腺苷保护肿瘤免于免疫追杀(immune destruction)(参见,例如,Fishman,P等人(2009)实验药理学手册(Handb Exp Pharmacol)193:399-441)。

[0009] 腺苷受体是一类腺苷作为内源配体的嘌呤G蛋白偶联受体。人体中腺苷受体的四种类型被称为A_1、A_{2A}、A_{2B}和A_3。A_1的调节已被建议用于管理和治疗例如神经障碍、哮喘和心脏和肾衰竭;A_{2A}拮抗剂已被建议用于管理和治疗例如帕金森氏症;A_{2B}的调节已被建议用于管理和治疗例如包括哮喘在内的慢性肺病;A_3的调节被建议用于管理和治疗例如哮喘和慢性阻塞性肺病、青光眼、癌症和中风。

[0010] 历史上,腺苷受体的调节剂是非选择性的。这在某些适应症(indication)中是可接受的,例如肠道外施用在心脏组织中所有四种腺苷受体上起作用的内源性激动剂腺苷来治疗严重的心动过速。然而,亚型选择性腺苷受体激动剂和拮抗剂的使用提供了在最小化或消除不良反应的同时实现期望结果的潜力。

[0011] 因此,本领域需要亚型选择性腺苷受体激动剂。本发明解决了这种需要并且还提供了相关的优点。

发明内容

[0012] 本发明涉及调节腺苷A_{2A}受体(A_{2A}R)和/或腺苷A_{2B}受体(A_{2B}R)的化合物和包含所述化合物的组合物(如药物组合物)。这些化合物,包括它们的合成方法和组合物在后文详细描述。

[0013] 本发明还涉及这些化合物和组合物用于治疗和/或预防多种全部或部分地由腺苷

A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)介导的疾病、病症和病况的用途。这些疾病、病症和病况在本文的其他地方详细描述。除非另有说明,当使用本文所述的本发明化合物时,应理解这些化合物可以是组合物的形式(例如,药物组合物)。

[0014] 如后文所述,尽管本发明的化合物被认为通过抑制腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)实现它们的活性,但是实施本发明不需要精确理解化合物的作用机制。可以设想,化合物可以通过直接或间接抑制腺苷酸环化酶来交替地实现它们的活性。还可以设想,化合物还可通过抑制A_{2A}受体($A_{2A}R$)和腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)以及腺苷酸环化酶来实现它们的活性。尽管本发明的化合物在本文中通常是指腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)抑制剂,应当理解,术语"$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂"包含通过抑制$A_{2A}R$、$A_{2B}R$或腺苷酸环化酶单独地起作用的化合物,和/或通过抑制$A_{2A}R$、$A_{2B}R$和腺苷酸环化酶起作用的化合物。

[0015] 发现A_{2A}和A_{2B}细胞表面腺苷受体在各种肿瘤细胞中上调。因此,A_{2A}和/或A_{2B}腺苷受体的拮抗剂代表了一类新的有前途的肿瘤学治疗剂。

[0016] A_{2A}腺苷受体的活化通过抑制T调节细胞功能和抑制自然杀手细胞的细胞毒性和肿瘤特异性CD4+/CD8+的活性从而导致抑制了对肿瘤的免疫应答。因此,通过特异性拮抗剂抑制该受体亚型可以增强癌症治疗中的免疫治疗。A_{2B}腺苷受体的活化通过上调微血管内皮细胞内的血管生成因子的表达水平在肿瘤的发展中起作用。[参见,例如,P.Fishman等人,实验药理学手册(2009);193:399-441]。此外,腺苷受体2A阻断显示了其通过增强的抗肿瘤T细胞应答增加了抗PD-1的效力(P.Beavis等人,癌症免疫研究(Cancer Immunol Res)DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0211 2015年2月11日发布)。在下文中列出了对$A_{2A}Rs$和$A_{2B}Rs$的作用的更加全面的讨论。

[0017] 腺苷2A受体($A_{2A}R$)

[0018] $A_{2A}R$(也称为ADORA2A)是一种G蛋白偶联受体(GPCR),其家族成员具有七个跨膜α螺旋。基于其晶体结构,$A_{2A}R$包含区别于其他结构确定的GPCR(例如,β-2肾上腺素能受体)的配体结合口袋(binding pocket)。

[0019] 如本文其他地方所述,腺苷参与介导免疫系统的肿瘤逃避。$A_{2A}R$在介导腺苷诱导的抗炎反应中起了关键、非冗余的作用。$A_{2A}R$消极地调节免疫应答,因此药理学抑制$A_{2A}R$的活化已被证明是增强免疫疗法的可行方法。

[0020] 如前所述,$A_{2A}R$的活化影响适应性免疫应答;举例来说,$A_{2A}R$不仅通过急性抑制T细胞功能,而且还通过促进调节性T细胞的发展来保护宿主免于过度的组织破坏。因为$A_{2A}R$活化是适应性免疫应答的有效抑制剂,所以肿瘤衍生的腺苷与阻断抗肿瘤免疫有关。

[0021] 除了其的其他作用外,$A_{2A}R$还涉及选择性地增强抗炎细胞因子、促进PD-1和CTLA-4的上调、促进LAG-3和Foxp3+调节性T细胞的生成,和介导调节性T细胞的抑制。PD-1、CTLA-4和其他免疫检查点在本文中进一步讨论。由于所有这些免疫抑制性质已经被鉴定为通过该机制肿瘤逃避宿主反应,因此包括$A_{2A}R$拮抗剂的癌症免疫治疗方案可以导致增强的肿瘤免疫疗法。[总体见,Naganuma,M等人(2006)免疫学杂志(J Immunol)177:2765-769]。

[0022] $A_{2A}R$拮抗剂可能在化疗和放射治疗中起到重要作用。机械地,在化学疗法或放射疗法期间已建议伴随施用$A_{2A}R$拮抗剂以导致肿瘤特异性T细胞的扩增并同时防止肿瘤特异性调节性T细胞的诱导。此外,鉴于其不同的作用机制,将$A_{2A}R$拮抗剂与肿瘤疫苗联合被认为提供了至少一种累加效应。最后,$A_{2A}R$拮抗剂可最有效地被用于与肿瘤疫苗和其他检查点阻断

剂联合。举例来说，阻断PD-1的参与以及抑制$A_{2A}R$可能会降低肿瘤关闭肿瘤特异性效应T细胞的能力(参见，例如Fishman,P等人，(2009)实验药理学手册193:399-441)。此外，已经发现通过$A_{2A}R$受体的腺苷信号传导是有前途的负反馈环(negative feedback loop)，并且临床前研究已证实阻断$A_{2A}R$活化可以显著地增强抗肿瘤免疫力(Sitkovsky,MV等人，(2014)癌症免疫研究2:598-605)。

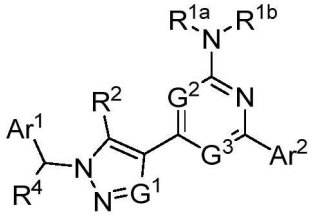
[0023] 腺苷2B受体($A_{2B}R$)

[0024] $A_{2b}R$(也称为ADORA2B)是在许多不同的细胞类型中发现的GPCR。与其他腺苷受体亚型(例如，A_1R、$A_{2A}R$和A_3R)相比，其需要更高浓度的腺苷用于激活(Fredholm BB等人，(2001)生化药理学(Biochem Pharmacol)61:443-448)。在例如通常观察到缺氧的肿瘤中已经看到这种病况。与其他腺苷受体亚型相反，$A_{2B}R$可能在与大量腺苷释放相关的病理生理学病况中起重要作用。因此，选择性阻断或刺激该腺苷受体亚型可能不会干扰通过其他腺苷受体亚型介导的腺苷的许多重要生理功能。然而，导致$A_{2B}R$介导的抑制的通路尚未完全了解。

[0025] 血管生成代表了肿瘤生长的关键机制。血管生成过程受到一系列血管生成因子的高度调节并且在与缺氧相关的特定环境下由腺苷触发。$A_{2B}R$在人微血管内皮细胞中表达，在那里其在调节诸如血管内皮生长因子(VEGF)的血管生成因子的表达中起重要作用。在某些肿瘤类型中，已经观察到缺氧引起$A_{2B}Rs$的上调，表明$A_{2B}Rs$在介导腺苷对血管生产的作用中起关键作用。因此，$A_{2B}Rs$的阻断可通过限制向肿瘤细胞的氧供应来限制肿瘤生长。此外，涉及腺苷酸环化酶活化的实验表明：$A_{2B}Rs$是某些肿瘤细胞中唯一的腺苷受体亚型，这表明$A_{2B}R$拮抗剂可能对特定肿瘤类型显示出效果(参见，例如Feoktistov,I等人(2003)循环研究(Circ Res)92:485-492)。

[0026] 最近的数据使对$A_{2B}R$调节剂的确切作用的理解变得复杂。如前面所讨论的，数据证实了$A_{2B}Rs$在介导腺苷对肿瘤生长和进展的作用中起重要作用。实际上，血管生成的抑制和ERK1/2磷酸化的抑制代表了用于基于以$A_{2B}R$为靶标的潜在抗癌治疗中最令人感兴趣的作用。然而，尽管抑制血管生成需要使用$A_{2B}R$拮抗剂，但通过用$A_{2B}R$激动剂进行治疗可以经由其他临床相关通路(例如MAP激酶通路)实现生长信号传导的抑制(参见，例如Graham,S等人，(2001)欧洲药理学杂志(Eur J Pharmaol)420:19-26)。附加的实验的结果可能表明，如果在疾病及其治疗的不同阶段中被使用，激动剂和拮抗剂都将提供与其他治疗方法联合的治疗中的有用选择。

[0027] 在一个特定方面，本发明提供具有式(I)的化合物：

[0028] 

(I)

[0029] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中，

[0030] G^1为N或CR^{3a}；

[0031] G^2为N或CR^{3b}；

[0032] G^3为N或CR^{3c}；

[0033] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基；

[0034] R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自下组：

[0035] i)H或氘、

[0036] ii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的C_{1-8}烷基、

[0037] iii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的-X^1-O-C_{1-8}烷基、

[0038] iv)-C(O)-R^6、

[0039] v)任选地被1-3个R^7取代基所取代的Y，和

[0040] vi)任选地被1-3个R^7取代基所取代的-X^1-Y；或者

[0041] vii)R^{1a}和R^{1b}连同与它们相连的氮形成任选地被1-3个R^8取代基所取代的5-6元杂环烷基环，其中，所述杂环烷基具有0-2个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点；

[0042] 各个Y是C_{3-8}环烷基或具有1-3个选自由O、N和S组成组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基；

[0043] R^2和R^4各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基；

[0044] Ar^1为苯基或5至6元杂芳基，其中每一个任选地被1-3个R^9所取代；

[0045] Ar^2为苯基或5至6元杂芳基，其中每一个任选地被1-3个R^{10}所取代；

[0046] 其中，Ar^1和Ar^2的5至6元杂芳基各自独立地具有1-3个选自由O、N、N^+-O^-和S组成的组的杂原子环顶点；

[0047] 各个X^1为C_{1-6}亚烷基；

[0048] 各个R^5独立地选自下组：羟基、C_{3-8}环烷基、苯基、-O-苯基、-C(O)OR^a、和氧代；

[0049] 各个R^6是C_{1-8}烷基或Y，其中每一个任选地被1-3个选自下组的取代基所取代：羟基、-O-苯基、苯基、和-O-C_{1-8}烷基；

[0050] 各个R^7独立地选自下组：C_{1-8}烷基、羟基、-O-C_{1-8}烷基、氧代、和C(O)OR^a；

[0051] 各个R^8独立地选自下组：C_{1-8}烷基、羟基、和氧代；

[0052] 各个R^9独立地选自下组：C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-C(O)OR^a、卤素、氰基、-NR^bR^c、Y、-X^1-C_{3-8}环烷基、和-X^2-Z，其中，X^2选自下组：C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}亚烷基-O-、-C(O)-、和-$S(O)_2$-，Z为具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基，以及其中每个所述R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代；

[0053] 各个R^{10}独立地选自下组：C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)NR^dR^e、和具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4-6元杂芳基，其中每个所述的R^{10}取代基独立地被1-3个R^{12}所取代，或者在Ar^2相邻环顶点的二个R^{10}任选地结合以形成任选地被1-2个卤素所取代的5元杂环；

[0054] 各个R^{11}独立地选自下组：羟基、卤素、氰基、-NR^dR^e、-C(O)OR^a、苯基、C_{3-8}环烷基、和任选地被C(O)OR^a所取代的C_{1-4}烷基；

[0055] 各个R^{12}独立地选自下组：卤素、氰基、羟基、-C(O)OR；和

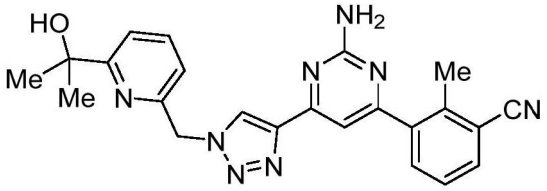
[0056] 各个R^a为H、氘或C_{1-6}烷基；

[0057] 各个R^b和R^c独立地选自下组：H、氘、C_{1-8}烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)OR^a、和-X^1-C(O)OR^a；

[0058] 各个R^d和R^e独立地选自下组：H、氘、C_{1-8}烷基、-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基；和

[0059] 条件是当G^1和G^2各自为N,G^3为CH,R^2为CH_3,以及R^{1a}和R^{1b}各自为H或氘时,那么Ar^2不为2-噻吩基、苯基、2-,3-或4-甲氧基苯基、3-或4-卤代苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氯苯基或者2-或4-甲基苯基。

[0060] 在一些实施例中,本发明考虑了一种具有下式所示结构的化合物:

[0061] 

(化合物 I)

[0062] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。如下文所述,化合物I是一种有效的$A_{2A}R$和$A_{2B}R$拮抗剂,其对两种受体的效力均小于10nM。

[0063] 在一些实施方式中,本发明考虑用于治疗或预防对象(例如人)的癌症的方法,其包括向所述对象施用治疗有效量的至少一种本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂。在一些实施方式中,本发明包括通过以有效地逆转或阻止$A_{2A}R$介导的免疫抑制的进展的量向对象施用至少一种本文所述的化合物的治疗或预防对象中的癌症的方法。在一些实施方式中,$A_{2A}R$介导的免疫抑制是由抗原呈递细胞(APC)介导的。

[0064] 可以使用本文所述的化合物和组合物治疗的癌症的例子包括但不限于:前列腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、脑癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、头癌、颈癌、皮肤癌(包括黑色素瘤和基底癌)、间皮内层癌(mesothelial lining)、白细胞癌(包括淋巴瘤和白血病)、食道癌、乳腺癌、肌肉癌、结缔组织癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾上腺癌、甲状腺癌、肾癌、或骨癌;成胶质细胞瘤、间皮瘤、肾细胞癌、胃癌、肉瘤、绒毛膜癌、皮肤基底细胞癌、和睾丸精原细胞瘤。在本发明的一些实施方方式中,所述癌症是黑色素瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、白血病、脑瘤、淋巴瘤、肉瘤、卵巢癌、头颈癌、宫颈癌或卡波西肉瘤。下文进一步讨论用本发明的化合物和组合物治疗的候选癌症。

[0065] 本发明考虑了治疗接受了骨髓移植或外周血干细胞移植的对象的方法,其通过施用足以增加对肿瘤抗原的迟发型超敏反应、延迟移植后恶性肿瘤的复发时间、增加移植后的无复发存活时间,和/或增加移植后长期存活率的治疗有效量的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂。

[0066] 在某些实施方式中,本发明考虑用于治疗或预防对象(例如,人)中感染性病症(例如病毒感染)的方法,其包括向对象施用治疗有效量的至少一种$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂(例如,本发明的新型抑制剂)。在一些实施方式中,所述感染性病症是病毒感染(例如慢性病毒感染)、细菌感染、真菌感染或寄生虫感染。在某些实施方式中,所述病毒感染是人类免疫缺陷病毒或巨细胞病毒。

[0067] 在其他实施方式中,本发明考虑用于治疗或预防对象(例如人)中免疫相关的疾病、病症或病况的方法,其包括向所述对象施用治疗有效量的至少一种本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂。下文描述了免疫相关疾病、病症和病况的实例。

[0068] 其他可通过调节$A_{2A}R/A_{2B}R$活性来治疗或预防的疾病、病症和病况是本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂化合物的候选适应症。

[0069] 本发明进一步考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与一种或多种另外的药剂联用的用途。所述一种或多种另外的药剂可具有一些腺苷A_{2A}受体和/或腺苷A_{2B}受体调节活性;

或者它们可通过有区别的作用机制起作用。在一些实施方式中，这样的药剂包括放射(例如局部放射疗法或全身放射疗法)和/或非药理学性质的其他治疗方式。当使用联合疗法时，本文所述的化合物和一种或多种另外的药剂可以是单一组合物或多种组合物的形式，并且治疗方式可以同时、依次或通过一些其他方案施用。举例来说，本发明考虑了一种治疗方案，其中放射阶段之后是化学治疗阶段。联合疗法可能具有叠加或协同效应。下文描述了联合治疗的其他益处。

[0070] 在具体的实施方式中，本发明考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与一种或多种免疫检查点抑制剂联用的用途。导致抗原特异性T细胞应答的放大的免疫检查点的阻断已被证明是人类癌症治疗中的有前景的方法。免疫检查点(配体和受体)的实例，其中的一些在各种类型的肿瘤细胞中选择性地上调，是用于阻断的候选者，包括PD1(程序性细胞死亡蛋白1)；PDL1(PD1配体)；BTLA(B和T淋巴细胞衰减子)；CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4)；TIM3(T细胞膜蛋白3)；LAG3(淋巴细胞激活基因3)；TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体)；和杀伤剂抑制性受体。本文中其他地方详细讨论了免疫检查点抑制剂以及与其联合的疗法。

[0071] 在其他实施方式中，本发明提供了治疗对象中癌症的方法，包括向对象施用治疗有效量的至少一种$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种化学治疗剂，这样的药剂包括但不限于，烷化剂(例如，氮芥，如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺(isofamide)、氮芥、美法仑、和尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；氮杂环丙烷，如噻替派；甲磺酸酯，如白消安；核苷类似物(如吉西他滨)；亚硝基脲，如卡莫司汀、洛莫司汀(lomustine)、和链脲佐菌素；拓扑异构酶1抑制剂(如伊立替康)；铂复合物，如顺铂、卡铂和奥沙利铂；生物还原烷化剂，如丝裂霉素、甲苄肼(procarbazine)、达卡巴嗪和六甲蜜胺(altretamine))；蒽环类治疗剂(如阿霉素(doxorubicin)、道诺霉素、表阿霉素和伊达比星)；DNA链断裂剂(如博来霉素)；拓扑异构酶II抑制剂(如安吖啶、更生霉素、柔毛霉素(daunorubicin)、伊达比星、米托蒽醌、阿霉素、依托泊苷、和替尼泊苷)；DNA小沟结合剂(如普卡霉素(plicamydin)；抗代谢物(例如叶酸拮抗剂，如甲氨蝶呤和三甲曲沙；嘧啶拮抗剂，如氟尿嘧啶、氟脱氧尿苷、CB3717、阿扎胞苷、阿糖胞苷、和氟尿苷；嘌呤拮抗剂，如巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、氟达拉滨、喷司他丁；天冬酰胺酶(asparginase)；和核糖核苷酸还原酶抑制剂，如羟基脲)；微管蛋白相互作用剂(例如长春新碱、雌莫司汀(estramustine)、长春花碱、多西他赛、埃坡霉素衍生物、和紫杉醇)；激素剂(例如，雌激素；结合雌激素；乙炔基雌二醇；二乙基己烯雌酚(diethylstilbesterol)；氯烯雌醚(chlortrianisen)；己二烯雌酚(idenestrol)；孕激素，如己酸羟孕酮、甲羟孕酮、和甲地孕酮；以及雄激素，如睾酮、丙酸睾、氟甲睾酮、和甲基睾酮)；肾上腺皮质类固醇(例如，强的松(prednisone)、地塞米松、甲基强的松龙、和泼尼松龙)；促黄体激素释放剂或促性腺激素释放激素拮抗剂(例如，醋酸亮丙瑞林和醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate))；和抗激素抗原(例如，他莫昔芬、抗雄激素剂如氟他胺；和抗肾上腺素剂例如米托坦和氨鲁米特)。本发明还考虑将$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与本领域已知的其他药剂(例如三氧化二砷)和将来可能开发的其它化学治疗剂联用的用途。

[0072] 在涉及治疗癌症的方法的一些实施方式中，与至少一种化学治疗剂联合施用治疗有效量的本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂导致癌症存活率大于通过单独施用任一种药剂所观察到的癌症存活率。在涉及治疗癌症的方法的其他实施方式中，与至少一种化学治疗剂的

联合施用治疗有效量的本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂导致肿瘤尺寸的减小或肿瘤生长的减缓大于通过单独施用任一种药剂所观察到的肿瘤尺寸或肿瘤生长的减小。

[0073] 在其他实施方式中，本发明考虑用于治疗或预防对象中癌症的方法，包括向对象施用治疗有效量的至少一种本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂以及至少一种信号传导抑制剂(STI)。在具体实施方式中，所述至少一种STI选自下组：bcr/abl激酶抑制剂、表皮生长因子(EGF)受体抑制剂、her-2/neu受体抑制剂、和法尼基转移酶抑制剂(FTIs)。其他候选的STI剂在本文中其他地方列出。

[0074] 本发明还考虑增强受试者对象中肿瘤细胞排斥的方法，其包括将$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与至少一种化学治疗剂和/或放射疗法共同施用，其中所导致的肿瘤细胞排斥大于通过单独施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂、化学治疗剂或放射治疗所得到的肿瘤排斥。

[0075] 在其他实施方式中，本发明提供了治疗对象中癌症的方法，包括向对象施用治疗有效量的至少一种$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和除$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂之外的至少一种免疫调节剂。在具体的实施方式中，所述至少一种免疫调节剂选自下组：CD40L、B7、B7RP1，抗CD40、抗CD38、抗ICOS、4-IBB配体、树突细胞癌症疫苗、IL2、IL12、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFN-a/-13、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13、抗IL-10和吲哚胺2,3双加氧酶1(IDO1)抑制剂。其他候选的免疫调节剂在本文中其他地方列出。

[0076] 本发明考虑包括用于治疗或预防对象(例如人)中的感染性病症(例如病毒感染)的方法的实施方式，包括向对象施用治疗有效量的至少一种本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂以及治疗有效量的抗感染试剂。

[0077] 在本发明的一些实施方式中，所述另外的治疗剂是细胞因子，包括例如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或flt3配体。本发明还考虑用于治疗或预防病毒感染(如慢性病毒感染)，例如但不限于丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)的方法。本文所述的化合物用于治疗(单独或作为联合疗法的组成部分)感染的用途在下文中进一步讨论。

[0078] 在另外的实施方式中，通过疫苗与施用治疗有效量的本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的联合的共施用实现感染性病症的治疗。在一些实施方式中，所述疫苗是抗病毒疫苗，包括例如抗HIV疫苗。在其他实施方式中，所述疫苗对结核或疟疾有效。在其他实施方式中，所述疫苗是肿瘤疫苗(例如，对黑色素瘤有效的疫苗)；所述肿瘤疫苗可能包含基因修饰的肿瘤细胞或基因修饰的细胞系，包括已被转染以表达粒细胞-巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)的基因修饰的肿瘤细胞或基因修饰的细胞系。在具体的实施方式中，所述疫苗包括一种或多种免疫原性肽和/或树突细胞。

[0079] 在某些实施方式中，本发明考虑了与一种或多种抗微生物试剂联合使用本文所述的化合物的方法。

[0080] 在涉及通过施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗剂治疗感染的某些实施方案中，在施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和另外的治疗剂之后所观察到的感染症状比单独施用后所观察到的相同的症状得到改善。在一些实施方式中，所观察到的感染症状可以是病毒载量减少、$CD4^+$T细胞计数的增加、机会性感染的减少、增加的存活时间、慢性感染的根除或其组合。

[0081] 附图简要说明

[0082] 不适用。

[0083] 发明详述

[0084] 在进一步描述本发明之前，应当理解本发明不限于本文所述的特定实施例，并且还应当理解本文所用的术语仅出于描述特定实施例的目的，并且并非限制性的。

[0085] 在提供值的范围时，应当理解，除非上下文另有明确规定，否则在该范围的上限和下限之间的中间值(到下限单位的十分之一)以及该陈述范围内的任何其他规定或中间值包含在本发明内。这些较小范围的上限和下限可独立地被包括在较小范围内，并且也包含在本发明内，受限于所述范围内的任何具体地排除的限制。在所述范围包括一个或二个限值的情况下，排除那些所包括的限值中的任一个或二个的范围也包括在本发明中。除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语具有与在本发明所属领域中的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0086] 如本文所用，除非上下文另有明确规定，否则单数形式“一”，“一个”，和“该”包括复数形式。还应注意，可以起草权利要求以排除任何可选的元素。正因如在，该陈述旨在作为用于诸如“单独地，”、“仅”等等的与权利要求要素的详述有关的的排除性术语，或用于“否定的”限制的前置基础。

[0087] 本文讨论的出版物仅是在本申请的提交日期之前公开的。此外，提供的公开的日期可能与实际公开日期不同，可能需要单独确认。

[0088] 通用

[0089] 本文提供的，例如，是用于抑制腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)的化合物和组合物，和包含其的药物组合物。本文还提供了，例如，治疗或预防通过腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)的抑制所介导的疾病、病症或病况或其症状的方法。

[0090] 定义

[0091] 除非另有说明，否则下列术语旨在具有以下所述的含义。其他术语在整个说明书的其他地方被定义。

[0092] 除非另有说明，术语”烷基”，本身或作为另一个取代基的一部分，是指具有指定碳原子数(即C_{1-8}是指1至8个碳)的直链或支链烃基。烷基可包括任何数量的碳，例如，C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{1-7}、C_{1-8}、C_{1-9}、C_{1-10}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。烷基的例子包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等等。

[0093] 术语“亚烷基”是指具有指定数量的碳的直链或支链饱和脂肪族基团，且连接至少两个其他基团，即二价烃基。与亚烷基连接的两个部分可与亚烷基的相同原子或不同原子连接。例如，直链亚烷基可以是二价基团$-(CH_2)_n-$，其中n是1、2、3、4、5或6。代表性的亚烷基包括但不限于：亚甲基、亚乙基、亚丙基、异亚丙基、亚丁基、异亚丁基、仲-亚丁基、亚戊基和亚己基。亚烷基(在本发明中通常被称为X^1或X^2基团)可以是取代或未取代的。当包括X^1或X^2的基团任选地被取代时，应当理解，可选的取代基可能是在该部分的亚烷基部位上。

[0094] 术语”环烷基”是指具有指定数量的环原子(例如，C3-6环烷基)并且完全饱和或环顶点之间具有不超过一个双键的烃环。“环烷基”也可意指双环和多环烃，例如，双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。在一些实施例中，本发明的环烷基是单环C_{3-6}环烷基部

分。

[0095] 术语“杂环烷基(heterocycloalkyl)”是指具有指定数目的环顶点(或成员)且具有替换一至五个碳顶点的一至五个选自N、O和S的杂原子的环烷基环,以及其中氮和硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季铵化。所述环杂烷基(cycloheteroalkyl)可以是单环、双环或多环体系。环杂烷基的非限制性示例包括:吡咯烷、咪唑烷,吡唑烷,丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二氧六环、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃,四氢噻吩、奎宁环,以及类似基团。环杂烷基可通过环碳或杂原子与分子的其他部分连接。

[0096] 如本文所用,与本文所描述的任何化学结构中的单键、双键或三键相交的波浪线“〰”表示单键,双键或三键与分子的其余部分的连接点。此外,延伸到环(例如,苯环)中心的键意指在任何可用的环顶点处的连接。本领域技术人员将理解,显示为连接至环上的多个取代基将占据环顶点,其提供稳定的化合物且另外是空间上相容的。对于二价组成部分,表示意味着包括任一方向(正向或反向)。例如,基团“-C(O)NH-”意指包括在任一方向上的键:-C(O)NH-或-NHC(O)-,以及类似地,“-O-CH_2CH_2-”意在包括-O-CH_2CH_2-和-CH_2CH_2-O-。

[0097] 除非另外说明,术语”卤代”或”卤素”它们本身或作为另一取代基的一部分,是指氟、氯、溴或碘原子。另外,诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“C_{1-4}卤代烷基”意在包括:三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基,以及类似基团。

[0098] 除非另有说明,术语”芳基”是指多不饱和通常为芳香性的烃基,其可以是单环或稠合在一起或共价连接的多环(最多三环)。芳基的非限制性例子包括:苯基、萘基和联苯基。

[0099] 术语“杂芳基”是指含一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环),其中氮和硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子与分子的其他部分连接。杂芳基的非限制性例子包括:吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、啉基(cinnolinyl)、酞基(phthalazinyl)、苯并三嗪基、噁唑基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异恶唑基、异苯并呋喃基、异吲哚基、吲哚基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、苯并噻唑基(benzothiaxolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吲唑基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基,以及类似基团。杂芳基环的取代基可以选自下面描述的可接受的取代基。

[0100] 在一些实施例中,上述术语(如,“烷基”、“芳基”和“杂芳基”)可被任选地取代。下面提供各种类型的基团的选择的取代基。

[0101] 烷基(包括通常被称为亚烷基、烯基、炔基和环烷基的那些基团)的可选择的取代基可以是数目为零至(2m’+1)的选自下面的各种基团,选自:卤素、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SiR’R”R”’、-OC(O)R’、-C(O)R’、-CO_2R’、-CONR’R”、-OC(O)NR’R”、-NR”C(O)R’、-NR’-C(O)NR”R”’、-NR”C(O)$_2$R’、-NH-C(NH_2)=NH、-NR’C(NH_2)=NH、-NH-C(NH_2)=NR’、-S(O)R’、-S(O)$_2$R’、-S(O)$_2$NR’R”、-NR’S(O)$_2$R”、-CN(氰基)、-NO_2、芳基、芳氧基、氧代(oxo)、环烷基和杂环烷基,其中,m’是在该基团中碳原子的总。R’、R”和R”’各自独立地指氢、未取代的C_{1-8}烷基,

未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、C_{1-8}烷氧基或C_{1-8}硫代烷氧基(thioalkoxy groups),或未取代的芳基-C_{1-4}烷基。当R'和R"与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成3、4、5、6或7元环。例如,-NR'R"意指包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。

[0102] 环烷基和杂环烷基的可选择的取代基可以是选自下面的各种基团:任选地被C(O)OR',卤素、-OR'、-NR'R"、-SR'、-SiR'R"R"'、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO_2R'、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R"'、-NR"C(O)$_2$R'、-NH-C(NH_2)=NH、-NR'C(NH_2)=NH、-NH-C(NH_2)=NR'、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R"、-NR'S(O)$_2$R"、-CN(氰基)、-NO_2、芳基、芳氧基和氧代所取代的烷基。R'、R"和R"'各自独立地指氢、未取代的C_{1-8}烷基,未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、C_{1-8}烷氧基或C_{1-8}硫代烷氧基,或未取代的芳基-C_{1-4}烷基。

[0103] 相似地,芳基和杂芳基可选择的取代基是变化的且通常选自:-卤素、-OR'、-OC(O)R'、-NR'R"、-SR'、-R'、-CN、-NO_2、-CO_2R'、-CONR'R"、-C(O)R'、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR"C(O)$_2$R'、-NR'-C(O)NR"R"'、-NH-C(NH_2)=NH、-NR'C(NH_2)=NH、-NH-C(NH_2)=NR'、-S(O)R'、-S(O)$_2$R'、-S(O)$_2$NR'R"、-NR'S(O)$_2$R"、-N_3、、全氟(C_1-C_4)烷氧基、和全氟(C_1-C_4)烷基,以从零至芳环系统上开放化合价的总数范围的数量;且R'、R"和R"'独立地选自:氢、C_{1-8}烷基、C_{1-8}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-8}烯基和炔基。其他合适的取代基包括通过1-6个碳原子的亚烷基连接到环原子的上述各芳基取代基。

[0104] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-T-C(O)-(CH_2)$_q$-U-取代基所替换,其中,T和U独立地为-NH-、-O-、-CH_2-或单键,并且q是0至2的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-A-(CR^fR^g)$_r$-B-取代基所替换,其中,A和B独立地为-CH_2-、-O-、-NH-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-S(O)$_2$NR'-或单键,r是1至3的整数,以及R^f和R^g各自独立地为H或卤素。如此形成的新环的单键之一可以任选地被双键取代。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的二个可以任选地被式-(CH_2)$_s$-X-(CH_2)$_t$-取代基所替换,其中,s和t独立地为0至3的整数,以及X为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、或-S(O)$_2$NR'-。在NR'-和-S(O)$_2$NR'-中的取代基R'选自氢或未取代的C_{1-6}烷基。

[0105] 如本文所用,术语"杂原子"意在包括氧(O),氮(N),硫(S)和硅(Si)。

[0106] 术语"药学上可接受的盐"意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述化合物上存在的特定取代基。当本发明化合物含有相对较酸性的官能团时,碱加成盐可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需碱无溶剂或在合适的惰性溶剂中接触而获得。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙基胺、氨丁三醇以及类似基团。当本发明化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使这些化合物的中性形式与足够量的所需酸接触而获得酸加成盐,所述酸可以是无溶剂的或在合适的惰性溶剂中。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢

硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些、以及衍生自如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等相对无毒的有机酸的盐。还包括氨基酸，例如精氨酸等的盐，以及有机酸，例如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见，例如，Berge,S.M.等，“药用盐(Pharmaceutical Salts)”，药物科学杂志(Journal of Pharmaceutical Science)，1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团，使得化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0107] 化合物的中性形式可通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式在某些物理性质上不同于其各种盐形式，例如在极性溶剂中的溶解性，但是出于本发明目的在其他方面盐等同于化合物的母体形式。除了盐形式外，本发明提供了以前药形式存在的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外，前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本发明的化合物。例如，当将前药放置在具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时，前药会缓慢地转化成本发明的化合物。前药在本文其他地方更详细描述。

[0108] 除了盐形式外，本发明提供了以前药形式存在的化合物。本文所述化合物的前药是在生理条件下易于发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外，前药可以在离体环境中通过化学或生物化学方法转化成本发明的化合物。例如，当将前药放置在具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时，前药会缓慢地转化成本发明的化合物。

[0109] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在，包括水合形式。通常，溶剂化形式相当于非溶剂化形式，并且意图包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。通常，所有物理形式对于本发明所设想的用途是等同的，并且意图在本发明的范围内。

[0110] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键；外消旋体，非对映异构体，几何异构体，区域异构体和单个异构体(例如单独的对映异构体)均旨在包括在本发明的范围内。当显示了立体化学描述时，其意思是指其中存在一种异构体且基本上不含另一种异构体的化合物，“基本上不含”另一种异构体表示两种异构体的至少80/20比例，更优选90/10或95/5或更多。在一些实施方式中，其中一种异构体的含量至少为99％。

[0111] 本发明的化合物还可以在构成这些化合物的一个或多个原子上含有非天然比例的原子同位素。同位素的非自然比例可以定义为从自然界中发现的量到100％由所讨论的原子构成的量。例如，所述化合物可以掺入放射性同位素，例如氚(^{3}H)，碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)或非放射性同位素，如氘(^{2}H)或碳-13(^{13}C)。这种同位素变化可以为本申请中其它地方描述的那些提供额外的效用。例如，本发明化合物的同位素变体可以发现其他用途，包括但不限于作为诊断和/或成像试剂，或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。另外，本发明化合物的同位素变体可以具有改变的药代动力学和药效学特征，其可以有助于提高治疗期间的安全性、耐受性或功效。本发明化合物的所有同位素变体，无论是否是放射性的，均旨在被包括在本发明的范围内。

[0112] 术语“患者”或“对象”可以互换使用，或者指代人或非人的动物(例如，哺乳动物)。

[0113] 当应用于，例如，对象、细胞、组织、器官或生物液，术语“施用”、“给药”等是指将例如$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂，包含其的药物组合物或诊断试剂与对象、细胞、组织、器官或生物液接触。在细胞的情况下，施用包括将试剂与细胞接触(例如体外或离体)，以及试剂与流体接

触，其中流体与细胞接触。

[0114] 术语“治疗”、“治疗的”、“疗法”等是指在疾病、病症或病况或其症状被诊断、观察到等后开始的行动方案(例如施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂或包含其的药物组合物)，以暂时或永久地消除、减轻、压制、缓和或改善至少一种折磨对象的疾病、病症、病状的潜在原因，或者至少一种与折磨对象的疾病、病症，病状相关的症状。因此，治疗包括抑制(例如阻止疾病、病症或病况或与其相关的临床症状的发展或进一步发展)活性疾病。

[0115] 本文所用术语“需要治疗的”是指由医师或其他护理人员作出的对象需要或将从治疗中受益的判断，这种判断是基于医生或护理人员专业领域中的各种因素作出的。

[0116] 术语“预防”、“预防的”、“预防法”等是指以某种方式(例如在疾病、病症或病况，或其症状发作之前)启动的行动方案(诸如施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂或包含其的药物组合物)，以暂时或永久地预防、压制、抑制或减轻对象发展疾病、病症或病况等的风险(如通过缺乏临床症状所确定的)或延迟其发作，通常在对象易患特定疾病、病症或病况的情况下。在某些情况下，术语还指减缓疾病、病症或病况的进展或抑制其发展成有害或其他不期望的状况。

[0117] 本文所用术语“需要预防的”是指由医师或其他护理人员作出的对象需要或将从预防护理中受益的判断，这种判断是基于医生或护理人员专业领域中的各种因素而作出的。

[0118] 短语“治疗有效量”是指将药剂单独或作为药物组合物的一部分并且以单次剂量或作为一系列剂量的一部分施用于对象，当对对象施用时，施用量能够对疾病、病症或病况的任何症状、方面或特征具有任何可检测的积极作用。通过测量相关的生理效应可以确定治疗有效量，并且可以根据对象病况的给药方案和诊断分析等来调整治疗有效量。举例来说，在施用后的特定时间测量$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂(或例如其代谢物)的血清水平可指示是否已使用治疗有效量。

[0119] 短语“足以实现改变的量”意指在施用特定疗法之前(例如，基线水平)和之后测量的指标水平之间存在可检测的差异。指标包括任何客观参数(例如血清浓度)或主观参数(例如，对象的幸福感)。

[0120] 术语“小分子”是指具有小于约10kDa、小于约2kDa或小于约1kDa的分子量的化学化合物。小分子包括但不限于无机分子，有机分子，含有无机成分的有机分子，含有放射性原子的分子和合成分子。治疗上，小分子可能对细胞更易渗透，不易受降解影响，而且较大分子不易引发免疫反应。

[0121] 术语“配体”是指，例如，肽、多肽、膜相关或膜结合分子或其复合物，其可充当受体激动剂或拮抗剂。配体包括天然和合成配体，例如细胞因子、细胞因子变体、类似物、突变蛋白以及衍生自抗体的结合成分以及小分子。该术语还包括既不是激动剂也不是拮抗剂但可以结合受体而不显著影响其生物学性质例(如信号传导或粘附)的药剂。此外，该术语包括已通过例如化学或重组方法改变为膜结合配体可溶形式的膜结合配体。配体或受体可能完全是细胞内的，也就是说，它可能存在于细胞质、细胞核或一些其他细胞内区室中。配体和受体的复合物被称为“配体-受体复合物”。

[0122] 术语“抑制剂”和“拮抗剂”，或“激活剂”和“激动剂”分别指抑制或活化分子，例如，用于活化例如配体、受体、辅因子、基因、细胞、组织或器官。抑制剂是减少、阻断、阻止、延迟活化、使失活、脱敏或下调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。激活剂是增加、活

化、促进、增强激活、敏化或上调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。抑制剂也可以定义为减少、阻断或灭活组成型(constitutive)活性的分子。“激动剂”是与靶标相互作用以引起或促进靶标活化增加的分子。“拮抗剂”是一种与激动剂作用相反的分子。拮抗剂阻止、降低、抑制或中和激动剂的活性,并且拮抗剂还可以阻止、抑制或降低靶标例如靶标受体的组成型活性,即使在没有确定的激动剂的情况下。

[0123] 术语“调节”、“调节法”等是指分子(例如激活剂或抑制剂)直接或间接地增加或降低$A_{2A}R/A_{2B}R$的功能或活性的能力。调节剂可以单独作用,或者可以使用辅因子,例如蛋白质、金属离子或小分子。调节剂的实例包括小分子化合物和其他生物有机分子。许多小分子化合物文库(例如组合文库)可商购获得,并可作为鉴定调节剂的起点。本领域技术人员能够开发一种或多种分析法(例如,生物化学或基于细胞的分析法),其中可筛选这些化合物文库以鉴定具有期望性能的一种或多种化合物;此后,熟练的药物化学家能够通过例如合成和评估其类似物和衍生物来优化这样的一种或多种化合物。合成和/或分子模型研究也可用于鉴定激活剂。

[0124] 分子的“活性”可以描述或指代分子与配体或受体的结合;催化活性;刺激基因表达或细胞信号传导、分化或成熟的能力;抗原活性;其他分子的活性的调控等等。术语“增殖活性”包括促进对于正常细胞分裂,以及癌症、肿瘤、发育异常、细胞转化、转移和血管生成需要或与正常细胞分裂,以及癌症、肿瘤、发育异常、细胞转化、转移和血管生成特异性相关的活性。

[0125] 如本文所用,“可比较的”,“可比较的活性”,“与…可比的活性”,“可比效果”,“与…可比的效果”等是可以定量和/或定性观察的相对术语。术语的含义通常取决于它们的使用环境。举例来说,出于定性的观点,均激活受体的两种药物可被视为具有相当的效果,但如果按照在本领域接受的分析(例如,剂量-反应分析)中或在本领域接受的动物模型中确定的一个药物的活性仅能够达到另一个药物活性的20%,则从定量观点看,可将两种药物视为缺乏相当的效果。当比较一个结果与另一个结果(例如,一个结果与参考标准比较)时,“可比较”经常(尽管不总是)意味着一个结果与参考标准偏离小于35%,小于30%,小于25%,小于20%,小于15%,小于10%,小于7%,小于5%,小于4%,小于3%,小于2%,或小于1%。在特定的实施方案中,如果一个结果与参照标准的偏差小于15%,小于10%或小于5%,那么其结果与参比标准可比较。作为例子而非限制,活性或效果可以指效力、稳定性、溶解度或免疫原性。

[0126] “基本上纯的”表示组分占组合物总含量的大于约50%,并且典型地大于总多肽含量的约60%。更典型地,“基本上纯的”是指组合物中全部组分的至少75%,至少85%,至少90%或更多是感兴趣的组分。在一些情况下,多肽将占组合物总含量的大于约90%或大于约95%。

[0127] 当提及配体/受体,抗体/抗原或其他结合对时,术语“特异性结合”或“选择性结合”表示一种结合反应,该反应决定蛋白质在蛋白质和其他生物制剂的异质群体中的存在。因此,在指定的条件下,指定的配体与特定的受体结合并且不会显著地结合样品中存在的其他蛋白质。所考虑方法中的抗体或衍生自抗体的抗原结合位点的结合组合物与其抗原或其变体或突变蛋白具有至少两倍、至少十倍、至少20倍,或至少100倍大于与任何其他抗体或由它们衍生的结合组合物的亲和力。在具体实施方式中,通过例如Scatchard分析

(Munsen等,1980Analyt.Biochem.107:220-239)确定,抗体将具有大于约10^9升/摩尔的亲和力。

[0128] 术语“反应”,例如细胞、组织、器官或生物体的反应,包括生物化学或生理学行为的变化,例如生物区室内的浓度、密度、粘附或迁移,基因表达的速率、或分化状态的变化,其中,变化与活化、刺激或治疗相关,或者与内部机制如基因编程相关。在某些情况下,术语“活化”,“刺激”等是指由内部机制以及外部或环境因素调节的细胞活化;而术语“抑制”、“下调”等指的是相反的效果。

[0129] 在本文中可互换使用的术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”是指任何长度的氨基酸的聚合形式,其可以包括遗传编码和非遗传编码的氨基酸,化学或生物化学修饰的或衍生的氨基酸和具有经修饰的多肽骨架的多肽。该术语包括融合蛋白,其包括但不限于具有异源氨基酸序列的融合蛋白,具有或不具有N端甲硫氨酸残基的具有异源和同源前导序列的融合蛋白;免疫标记的蛋白质等等。

[0130] 如本文所用,术语“变体”和“同系物”可互换使用以分别指与参考氨基酸或核酸序列相似的氨基酸或DNA序列。该术语包括天然存在的变体和非天然存在的变体。天然存在的变体包括同系物(氨基酸或核苷酸序列在从一个物种至另一个各自不同的多肽和核酸)和等位变体(氨基酸或核苷酸序列在物种内从一个个体至另一个各自不同的多肽和核酸)。因此,变体和同系物包括天然存在的DNA序列和由此编码的蛋白质及它们的同种型,以及蛋白质或基因的剪接变体。该术语还涵盖与天然存在的DNA序列的一个或多个碱基不同的核酸序列,但由于遗传密码的简并性,该核酸序列仍然翻译成对应于天然存在的蛋白质的氨基酸序列。非天然存在的变体和同系物包括分别包含氨基酸或核苷酸序列改变的多肽和核酸,其中序列的改变(例如突变蛋白)为人工引入的;例如,变化是由人类干预(“手工”)在实验室中产生的。因此,非天然存在的变体和同系物也可以指通过一个或多个保守替换和/或标签和/或偶联物从而与天然存在的序列不同的那些。

[0131] 如本文所用,术语“突变蛋白”广义上指突变的重组蛋白。这些蛋白质通常携带单个或多个氨基酸取代,并且通常衍生自已经受到定点或随机诱变的克隆基因,或来自完全合成的基因。

[0132] 术语“DNA”,“核酸”,“核酸分子”,“多核苷酸”等在本文中可互换使用,指任何长度的核苷酸的聚合形式,无论是脱氧核糖核苷酸还是核糖核苷酸,或其类似物。多核苷酸的非限制性实例包括线性和环状核酸、信使RNA(mRNA)、互补DNA(cDNA)、重组多核苷酸、载体、探针、引物等。

[0133] 腺苷A_{2A}受体和腺苷A_{2B}受体以及对它们的抑制

[0134] 如上所述,精确理解本发明化合物影响其活性的化合物的潜在作用机理不是实施本发明所必需的,所述化合物(或其子集)被认为能抑制腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)。或者,所述化合物(或其子集)可以抑制腺苷酸环化酶功能。所述化合物(或其子集)还可具有对A_{2A}受体($A_{2A}R$)、腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)以及腺苷酸环化酶抑制活性。尽管本发明的化合物在本文中通常是指腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)和/或腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)抑制剂,应当理解,术语“$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂”包含通过抑制$A_{2A}R$、$A_{2B}R$或腺苷酸环化酶单独地起作用的化合物,和/或通过抑制$A_{2A}R$、$A_{2B}R$和腺苷酸环化酶起作用的化合物。

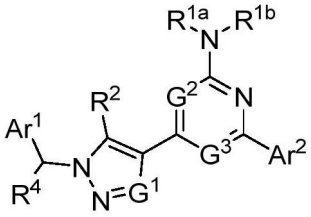
[0135] 鉴定腺苷A_{2A}受体和腺苷A_{2B}受体抑制剂拥有所需性质

[0136] 部分地，本发明涉及鉴定至少一种具有治疗相关性的性质或特征的腺苷A_{2A}受体和腺苷A_{2B}受体抑制剂。候选抑制剂可通过使用例如领域可接受的测定法或模型来鉴定，其实例如本文所述的。

[0137] 鉴定后，候选抑制剂可以通过使用提供关于抑制剂特征的数据的技术(例如，药代动力学参数，确定溶解度和稳定性的手段)进一步评估。候选抑制剂与参考标准(其可能是现有抑制剂中“最佳的”的)的比较表明这些候选物的潜在可行性。

[0138] 本发明化合物

[0139] 本文提供了式(I)化合物：

[0140] 

(I)

[0141] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中，

[0142] G^1为N或CR^{3a}；

[0143] G^2为N或CR^{3b}；

[0144] G^3为N或CR^{3c}；

[0145] R^{3a}、R^{3b}和R^{3c}各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基；

[0146] R^{1a}和R^{1b}各自独立地选自下组：

[0147] viii)H或氘、

[0148] ix)任选地被1-3个R^5取代基所取代的C_{1-8}烷基、

[0149] x)任选地被1-3个R^5取代基所取代的-X^1-O-C_{1-8}烷基、

[0150] xi)-C(O)-R^6、

[0151] xii)任选地被1-3个R^7取代基所取代的Y，和

[0152] xiii)任选地被1-3个1-3R^7取代基所取代的-X^1-Y；或者

[0153] xiv)R^{1a}和R^{1b}连同与它们相连的氮形成任选地被1-3个R^8取代基所取代的5-6元杂环烷基环，其中，所述杂环烷基具有0-2个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点；

[0154] 各个Y是C_{3-8}环烷基或具有1-3个选自由O、N和S组成组的杂原子环定点的4至6元杂环烷基；

[0155] R^2和R^4各自独立地为H、氘或C_{1-3}烷基；

[0156] Ar^1为苯基或5至6元杂芳基，其中每一个任选地被1-3个R^9所取代；

[0157] Ar^2为苯基或5至6元杂芳基，其中每一个任选地被1-3个R^{10}所取代；

[0158] 其中，Ar^1和Ar^2的5至6元杂芳基各自独立地具有1-3个选自由O、N、N^+-O^-和S组成的组的杂原子环定点；

[0159] 各个X^1为C_{1-6}亚烷基；

[0160] 各个R^5独立地选自下组：羟基、C_{3-8}环烷基、苯基、-O-苯基、-C(O)OR^a、和氧代；

[0161] 各个R^6是C_{1-8}烷基或Y，其中每一个任选地被1-3个选自下组的取代基所取代：羟基、-O-苯基、苯基、和-O-C_{1-8}烷基；

[0162] 各个R^7独立地选自下组：C_{1-8}烷基、羟基、-O-C_{1-8}烷基、氧代、和C(O)OR^a；

[0163] 各个R^8独立地选自下组:C_{1-8}烷基、羟基、和氧代;

[0164] 各个R^9独立地选自下组:C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-C(O)OR^a、卤素、氰基、-N$R^b$$R^c$、Y、-$X^1$-$C_{3-8}$环烷基、和-$X^2$-Z,其中,$X^2$选自下组:$C_{1-6}$亚烷基、-$C_{1-6}$亚烷基-O-、-C(O)-、和-S(O)$_2$-,Z为具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基,以及其中每个所述R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代;

[0165] 各个R^{10}独立地选自下组:C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)N$R^d$$R^e$、和具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4-6元杂芳基,其中每个所述的R^{10}取代基独立地被1-3个R^{12}所取代,或者在Ar^2相邻环顶点的二个R^{10}任选地结合以形成任选地被1-2个卤素所取代的5元杂环;

[0166] 各个R^{11}独立地选自下组:羟基、卤素、氰基、-N$R^d$$R^e$、-C(O)O$R^a$、苯基、$C_{3-8}$环烷基、和任选地被C(O)O$R^a$所取代的$C_{1-4}$烷基;

[0167] 各个R^{12}独立地选自下组:卤素、氰基、羟基、-C(O)OR;和

[0168] 各个R^a为H、氘或C_{1-6}烷基;

[0169] 各个R^b和R^c独立地选自下组:H、氘、C_{1-8}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基、-C(O)OR^a、和-X^1-C(O)OR^a;

[0170] 各个R^d和R^e独立地选自下组:H、氘、C_{1-8}烷基、-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基;和

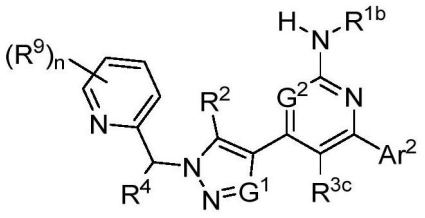
[0171] 条件是当G^1和G^2各自为N,G^3为CH,R^2为CH_3,以及R^{1a}和R^{1b}各自为H或氘时,那么Ar^2不为2-噻吩基、苯基、2-,3-或4-甲氧基苯基、3-或4-卤代苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,4-二氯苯基或者2-或4-甲基苯基。

[0172] 在一个选择的实施例中,提供了式(I)化合物,其中Ar^1为任选地被1-3个R^9所取代的5至6元杂芳基。

[0173] 在另一选择的实施例中,提供了式(I)化合物,其中Ar^1选自下组:任选地被1-3个R^9所取代的吡啶基、吡啶基N-氧化物、咪唑基、吡唑基和噻唑基。在一些选择的实施例中,Ar^1为吡啶基或吡啶基N-氧化物,且任选地被1-3个R^9所取代。

[0174] 在一些选择的实施例中,提供了式(I)化合物,其中G^3为CR^{3c}。

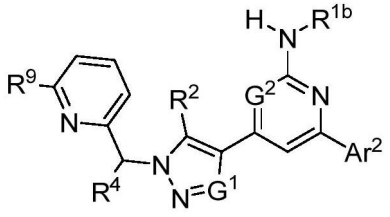
[0175] 在一些选择的实施例中,式(I)化合物由式(Ia)表示

[0176] 

(Ia),

[0177] 其中,n是0至2的整数。

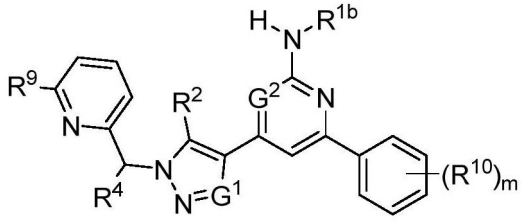
[0178] 在一些选择的实施例中,式(I)化合物由式(Ib)表示

[0179] 

(Ib)。

[0180] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)和(Ib)化合物，其中Ar^2任选地被1-3个R^{10}所取代。在一些实施例中，至少一个R^{10}是氰基。

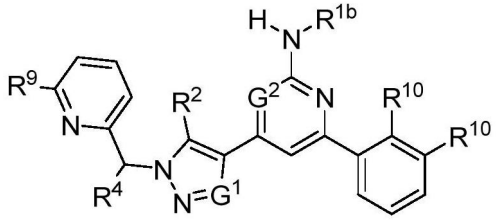
[0181] 在一些选择的实施例中，式(I)化合物由式(Ic)表示

[0182] 

(Ic)，

[0183] 其中，m是0至2的整数。

[0184] 在一些选择的实施例中，式(I)化合物由式(Id)表示

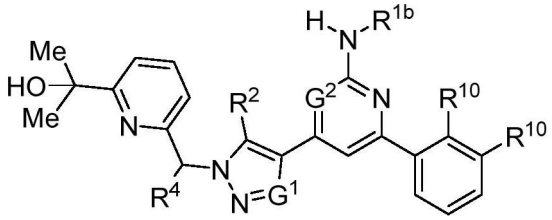
[0185] 

(Id)。

[0186] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物，其中各个R^9独立地选自下组：C_{1-8}烷基、C_{1-8}氘代烷基、-O-C_{1-8}烷基、-O-C_{1-8}氘代烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-X^1-O-C_{1-8}烷基，其中每个所述R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代。

[0187] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)化合物，其中各个R^9独立地选自下组：-C(O)OR^a、-NR^bR^c、Y、-X^1-C_{3-8}环烷基、和-X^2-Z，其中X^2选自下组：C_{1-6}亚烷基、-C_{1-6}亚烷基-O-、-C(O)-、和-$S(O)_2$-，Z为具有1-3个选自由O、N和S组成的组的杂原子环顶点的4至6元杂环烷基，以及其中每个所述的R^9取代基任选地被1-3个R^{11}所取代。

[0188] 在一些选择的实施例中，式(I)化合物由式(Ie)表示

[0189] 

(Ie)。

[0190] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中G^2为N。

[0191] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中G^1为N。

[0192] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中G^1为CR^{3a}。

[0193] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中R^2为H或氘。

[0194] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中R^4为H或氘。

[0195] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中R^{1b}为H或氘。在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中R^{1b}选自下组：

[0196] i)H或氘、

[0197] ii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的C_{1-8}烷基，和

[0198] iii)任选地被1-3个R^5取代基所取代的-X^1-O-C_{1-8}烷基。

[0199] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物其中R^{1b}选自下组：

[0200] i)H或氘、

[0201] iv)-C(O)-R^6、

[0202] v)任选地被1-3个R^7取代基所取代的Y，和

[0203] vi)任选地被1-3个1-3R^7取代基所取代的-X^1-Y。

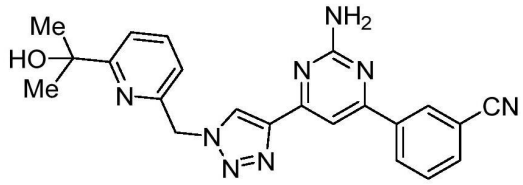
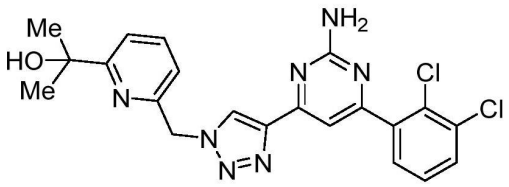
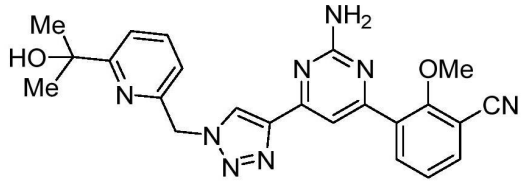
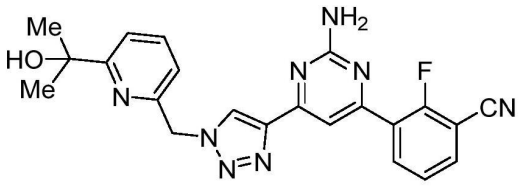
[0204] 在一些选择的实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中各个R^{10}独立地选自下组：C_{1-8}烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基、-X^1-O-C_{1-8}烷基、-O-X^1-O-C_{1-8}烷基，其中每个所述R^{10}取代基任选地被1-3个R^{12}所取代。

[0205] 在一些实施例中，提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物，其中各个R^{10}独立地选自下组：C_{1-8}烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-8}烷基。

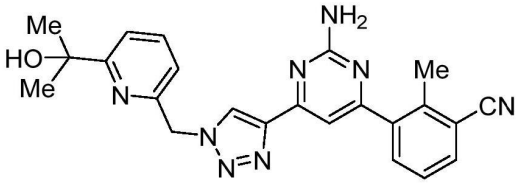
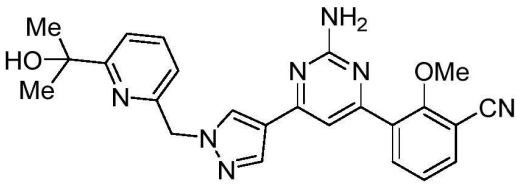
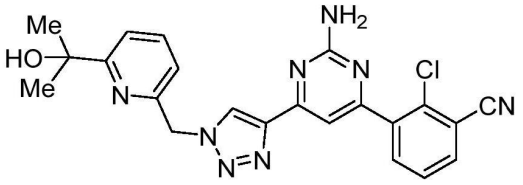
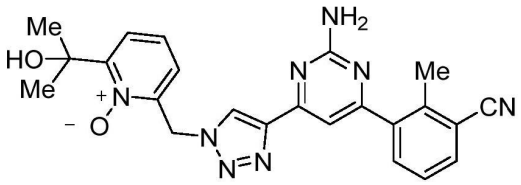
[0206] 在一些选择的实施例中，提供了式(Ic)化合物，其中m是至少1以及至少一个R^{10}为氰基。在一些选择的实施例中，提供了式(Id)和(Ie)化合物，其中至少一个R^{10}为氰基。

[0207] 在一些选择的实施例中，提供了表1的任一一个化合物。

[0208] 在一些选择的实施例中，提供了如下所示的化合物组中的任一一个化合物：

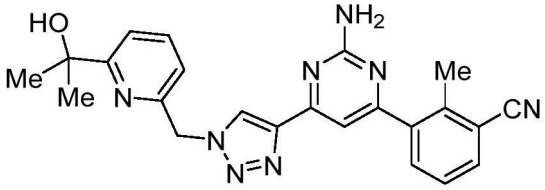





[0209]

。

[0210] 在一些选择的实施例中,提供了化合物I

[0211]  (化合物I)。

[0212] 在一些选择的实施例中,提供了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)和(Ie)化合物的氘代形式。氘可以独立地取代在任何氢可能存在位置上的氢。

[0213] 合成方法

[0214] 通常,本文提供的化合物可以通过如下实施例中描述的常规方法制备。

[0215] 前药和药物递送和/或半衰期延长的其他方式

[0216] 在本发明的一些方面,本文所述的化合物以前药形式施用。

[0217] 为了实现治疗活性的延长,药物分子可被设计为利用载体进行递送。此类载体或以非共价方式使用,药物部分物理化学地配制成溶剂-载体混合物,或通过载体试剂与药物

部分官能团之一的永久共价连接(通常参见WO 20150202317)。

[0218] 几种非共价方法受到青睐。举例来说,但不限于,在某些实施方式中,采用包含非共价药物包封于聚合物载体的长效制剂。在这样的制剂中,将药物分子与载体材料结合并加工,使得药物分子分布在大体积载体中。实例包括微粒聚合物-药物聚集体(例如,Degradex®微球(Phosphorex股份有限公司)),其作为可注射悬浮液施用;配制成凝胶的聚合物-药物分子聚集体(例如,醋酸亮丙瑞林®(Lupron Depot®)(艾伯维股份有限公司)(AbbVie Inc.)),其作为单次弹丸式注射给药;和脂质体制剂(例如,DepoCyt®(Pacira制药公司)),其中载体可以是能够溶解药物的聚合物或非聚合物实体。在这些制剂中,当载体溶胀或物理破坏时,可能发生药物分子的释放。在其他情况下,化学降解允许药物扩散到生物环境中;这种化学降解过程可以是自动水解的或酶催化的。在其他限制中,非共价药物包封需要防止药物的不受控制的释放,并且药物的释放机制对生物降解的依赖性可能导致患者间的差异性。

[0219] 在具体实施方式中,包括小分子和大分子的药物分子通过永久共价键与载体偶联。水性流体中表现出低溶解度的某些小分子治疗剂可以通过与亲水性聚合物偶联而溶解,其实例在本文其他地方描述。关于大分子蛋白质,半衰期延长可以通过例如与棕榈酰基部分的永久共价修饰,以及通过与本身具有延长的半衰期的另一种蛋白质(例如,Albuferon®)的永久共价修饰来实现。通常,当载体与药物共价结合时,药物分子显示出降低的生物活性。

[0220] 在某些情况下,通过采用前药方法将药物与聚合物载体化学偶联可以成功地解决与包含非共价聚合物混合物的药物分子或永久共价连接相关的限制。在这种情况下,无活性或活性低于药物部分本身的治疗剂将可预测地转化为活性分子实体。如果需要缓慢或控制地释放药物,则与已释放的药物相比,前药的降低的生物活性是有利的。在这种情况下,药物的释放随时间发生,从而减少了重复和频繁的药物施用的必要性。当药物部分本身在胃肠道中未被吸收或具有低于最佳吸收时,前药方法也可能是有利的;在这些情况下,前药促进药物部分的吸收,然后在稍后的某个时间(例如,通过首过代谢)裂解。生物活性药物分子通常通过载体部分与药物分子的羟基、氨基或羧基之间形成的临时键连接到聚合物载体部分。

[0221] 上述方法与若干限制有关。前药活化可以通过载体和药物分子之间的临时键的酶促或非酶促裂解,或两者的顺序组合(例如,酶促步骤,然后是非酶促修饰)发生。在无酶的体外环境(例如,水性缓冲溶液)中,诸如酯或酰胺的临时键可能经历水解,但是相应的水解速率可能使得其在治疗上有用的范围之外。相反,在体内环境中,通常存在酯酶或酰胺酶,并且酯酶和酰胺酶可以引起水解动力学的从两倍到几个数量级的显著催化加速(参见,例如,Greenwald等人,(1999)药物化学杂志(J Med Chem)42(18):3857-67)。

[0222] 如本文所述,前药可以分类为i)生物前体和ii)载体连接的前药。生物前体不含有载体基团,并且通过官能团的代谢产生而被激活。相反,在载体连接的前药中,活性物质通过生物活性实体的官能团处的临时连接与载体部分复合。优选的官能团是羟基或氨基。连接化学和水解条件均取决于所用官能团的类型。载体可以是生物学惰性的(例如PEG)或可以具有靶向性能(例如抗体)。载体连接的前药的载体部分的裂解产生感兴趣的生物活性实

体,并且生物活性实体的去保护的官能团的性质通常有助于其生物活性。

[0223] 专利和科学文献描述了许多大分子前药,其中临时连接是不稳定的酯键。在这些情况下,生物活性实体的官能团是羟基或羧酸(参见例如Cheng等人(2003)生物共轭物化学(BIOCONJUGATE CHEMISTRY)14:1007-17)。此外,对生物大分子和某些小分子药物通常有利的是将载体与生物活性实体的氨基(例如蛋白质的N-末端或赖氨酸氨基)连接。在制备前药期间,氨基可以被更加化学选择性地解决,因为与羟基或酚基相比它们具有更高的亲核性。这对于含有多种不同反应官能团的蛋白质和肽尤其相关,其中非选择性结合反应导致需要广泛的表征或纯化的不期望的产物混合物,因此降低了反应产率和活性部分的治疗效率。

[0224] 通常,相比酯键酰胺键对水解更稳定,并且酰胺键的裂解速率对于载体连接的前药中的治疗效用而言可能太慢。因此,添加结构化学组成部分以实现对前药酰胺键的可裂解性的控制可能是有利的。由既非载体实体又非药物提供的这些另外的裂解控制化学组成部分通常称为“连接基团”。前药连接基团可以对临时键的水解速率具有主要影响,并且连接基团的化学性质的变化通常导致特定的性质。通过用于靶向释放的特定酶对含胺生物活性部分的前药活化需要该连接基团的结构显示为被相应的内源酶识别为底物的结构基序。在这些情况下,临时键的裂解发生在由酶催化的一步法中。例如,阿糖胞苷的酶促释放受蛋白酶纤溶酶的影响,其在各种肿瘤块中的浓度相对较高。

[0225] 患者间差异性是主导性酶促裂解的主要缺点。对象之间的酶水平可能显著不同,导致酶促裂解引起前药活化的生物学差异。酶水平还可能根据施用部位而变化(例如,对于皮下注射,身体的某些区域产生相比其他区域更可预测的治疗效果)。此外,很难建立酶依赖性载体连接的前药的药代动力学特性的体内-体外相关性。

[0226] 使用与药物部分中的氨基临时连接的其他载体前药以级联机制为基础。通过由掩蔽基团和活化基团的结构组合组成的连接基团化合物实现级联裂解。掩蔽基团通过第一临时连接如酯或氨基甲酸酯与活化基团连接。活化基团通过第二临时连接(例如氨基甲酸酯)与药物分子的氨基连接。第二临时连接的稳定性或对水解的敏感性取决于掩蔽基团的存在或不存在。在掩蔽基团的存在下,第二临时连接是高度稳定的并且不可能以治疗上有用的动力学释放药物分子,而在没有掩蔽基团的情况下,这种连接变得高度不稳定,导致药物部分的快速裂解和释放。

[0227] 第一临时连接的裂解是级联机制中的限速步骤。第一步可以诱导活化基团的分子重排(例如,如Greenwald等人所述的1,6-消除(1999)药物化学杂志(J Med Chem)42:3657-67),并且重排使得第二临时连接更加不稳定,从而诱导其裂解。理想地,第一临时连接的裂解速率与给定治疗方案中药物分子的所需释放速率相同。另外,理想的是,第二临时连接的裂解在第一临时键裂解诱导其不稳定性之后基本上是瞬时的。

[0228] 另一个实施方式包括基于三甲基锁内酯化(trimethyl lock lactonization)的含聚氨基的前药(参见,例如,Greenwald等(2000)药物化学杂志(J Med Chem)43(3):457-87)。在该前药体系中,取代的邻羟基苯基-二甲基丙酸通过酯、碳酸酯或氨基甲酸酯基团作为第一临时连接与PEG连接,并通过酰胺键作为第二临时连接与药物分子的氨基基团连接。药物释放中的速率确定步骤是第一连接的酶促裂解,这之后通过内酯化快速酰胺裂解,释放芳香内酯副产物。Greenwald等人所述的前药系统的主要缺点是高反应性的释放和在临时连接裂解后诸如醌甲基化物或芳香内酯的潜在毒性的芳香小分子副产物。潜在毒性实体

与药物以1:1的化学计量比释放,并且可以呈现高体内浓度。

[0229] 在包含基于1,6-消除的芳香活化基团的级联前药的某些实施方式中,掩蔽基团在结构上与载体分开。这可以通过在聚合物载体和活化基团之间采用稳定键来实现,其中稳定键不参与级联裂解机理。如果载体不用作掩蔽基团并且活化基团通过稳定键连接到载体,则避免了释放潜在毒性副产物(例如活化基团)。聚合物和活化基团的稳定连接也以不确定的药理学抑制药物-连接基团中间体的释放。

[0230] 前述段落中描述的方法的第一个实例包括基于扁桃酸活化基团的聚合物前药系统(参见,例如,Shabat等人,(2004)欧洲化学杂志(Chem Eur J)10:2626-34)。在该方法中,掩蔽基团通过氨基甲酸酯键与活化基团连接。活化基团通过酰胺键永久地偶联至聚丙烯酰胺聚合物。在通过催化抗体酶促活化掩蔽基团后,通过环化裂解掩蔽基团并释放药物;药物释放后,活化基团仍与聚丙烯酰胺聚合物连接。类似的前药系统基于扁桃酸活化基团和酶促可裂解的酯连接的掩蔽基团(参见,例如,Lee等人,(2004)应用化学(Angew Chem)116:1707-10)。

[0231] 当使用上述连接基团时,1,6-消除步骤仍产生高反应性芳香中间体。即使芳香部分保持永久地连接到聚合物载体上,也可能产生具有潜在毒性副产物或免疫原性作用的副反应。因此,有利的是使用脂肪族前药连接基团产生用于形成含胺活性试剂的聚合物前药的连接基团技术,所述脂肪族前药连接基团不是酶依赖性的并且在裂解期间不产生反应性芳香中间体。一个这样的实例使用PEG5000-马来酸酐用于组织型纤溶酶原激活剂和尿激酶中氨基的可逆修饰(参见,例如(1987)Garman等,FEBS快报(FEBS Lett)223(2):361-65)。pH 7.4缓冲液中孵化并通过裂解马来酰胺酸连接自PEG-uPA复合物的功能酶再生遵循一级动力学且半衰期为约6小时。马来酰胺酸连接的缺点是在较低pH值下复合物缺乏稳定性。

[0232] 另一种方法包括基于N,N-双-(2-羟乙基)甘氨酸酰胺(N-二甘氨酸)连接基团的PEG级联前药系统(参见例如(2004)药物化学杂志47:726-34)。在该系统中,两个PEG载体分子通过临时键连接到与药物分子的氨基偶联的N-二甘氨酸分子。前药活化的第一步涉及酶促裂解连接两个PEG载体分子与N-二甘氨酸活化基团的羟基的第一临时连接。PEG和N-二甘氨酸之间的不同连接导致不同的前药活化的动力学。前药活化的第二步涉及裂解连接N-二甘氨酸活化基团与药物分子的氨基的第二临时连接。该系统的缺点是该第二临时N-二甘氨酸酰胺连接的水解速率缓慢,导致N-二甘氨酸修饰的前药中间体的释放可能显示出与天然母体药物分子相比不同的药代动力学、免疫原性、毒性和药效学特性的。

[0233] 在具体实施方式中,二肽用于靶向或靶向转运的前药开发,因为它们是酶或生物转运系统的底物。用于二肽前药形成的非酶促途径,即,进行分子内环化以形成相应的二酮哌嗪(DKP)并释放活性药物的能力,尚未明确。

[0234] 在一些实施方式中,二肽通过酯键与药物部分连接,如针对药物对乙酰氨基酚(paracetamol)的二肽酯所述的(Gomes等人,(2005)生物有机和医药化学快报(Bio& MedChem Lett))。在这种情况下,环化反应由肽的N-末端胺在酯的碳原子上的亲核攻击以形成四面体中间体组成,这之后质子从胺转移到离去基团氧阴离子,同时形成肽键,得到环状DKP产物和游离药物。该方法适用于体外含羟基的药物,但已发现其与体内酯键的酶促水解竞争,因为相应的二肽酯释放的对乙酰氨基酚的速率比缓冲液中快得多(Gomes等人,(分子(Molecules)12(2007)2484-2506)。基于二肽的前药对肽酶的易感性可以通过在二肽基

序中掺入至少一种非天然氨基酸来解决。然而,能够裂解酯键的内源酶不限于肽酶,并且这种前药裂解的酶依赖性仍然导致不可预测的体内性能。

[0235] 在一些实施方式中,酶依赖性被有意地改造成DKP前药,例如其中二肽酯前药在二肽的氨基末端甲酰化,并且酶促去甲酰化用于引发二酮哌嗪的形成和随后的酯-二肽键的裂解,随后药物分子的释放(参见,例如,USP 7,163,923)。通过进一步的实例,八肽通过酯连接与长春花碱的4-羟基连接,并通过在特异性酶促除去N-末端六肽后DKP的形成进行酯键裂解(参见Brady等人,(2002)药物化学杂志45:4706-15)。

[0236] DKP形成反应的范围也扩展到酰胺前药。举例来说,USP 5,952,294描述了使用二酮哌嗪形成用于阿糖胞苷的二肽基酰胺前药的前药活化。在这种情况下,在二肽的羰基和阿糖胞苷的芳香氨基之间形成了临时连接。然而,对于这样的复合物不太可能实现缓释效果,因为没有载体或其他半衰期延长的部分或官能团存在。

[0237] 还描述了包含生物活性肽如GLP-1的二肽前药,其能够通过二肽延长的二酮哌嗪的形成释放肽(参见例如WO2009/099763)。生物活性肽部分可在其氨基酸侧链残基之一上包含另外的PEG链,以实现生物活性肽的延长的循环。然而,这种方法与几个显著的缺点有关。首先,PEG链不得不与肽连接且不损害其生物活性,这对于许多基于肽的生物活性剂而言可能难以实现。其次,由于聚乙二醇化(pegylated)的肽本身具有生物活性,因此二肽前体对肽的生物活性具有影响,并可能对其受体结合特性产生负面影响。

[0238] 可与本发明化合物一起使用的具体示例性技术包括由ProLynx(San Francisco,CA)和Ascendis Pharma(Palo Alto,CA)开发的那些技术。ProLynx技术平台利用多组经预编程以在不同速率下裂开的新型接头,从而允许从循环半固体大分子复合物中可控的、可预测并持续释放小分子和肽。该技术允许维持治疗剂所需的稳态血清水平数周至数月。

[0239] Ascendis技术平台结合了前药和持续释放技术的优势以增强小分子和肽的性能。在循环中,专有前药以由生理pH和温度条件控制的预定速率释放未修饰的活性母体治疗剂。因为治疗剂以其未修饰的形式释放,所以其保留了其原始的作用机制。

[0240] 修饰以增强抑制剂特征

[0241] 改善本文公开的治疗模式的更多物理特性中的一种和/或其施用方式通常是有益的并且有时是必要的。物理特性的改进包括例如提高水溶性,生物利用度,血清半衰期和/或治疗半衰期的方法;和/或调节生物活性。

[0242] 本领域已知的修饰包括聚乙二醇化、Fc-融合和白蛋白融合。尽管通常与大分子试剂(如多肽)有关,但最近已用特定的小分子评估了这种修饰。举例来说,Chiang,M等人(美国化学会志(J.Am.Chem.Soc.),2014,136(9):3370-73)描述了与免疫球蛋白Fc结构域偶联的腺苷2a受体的小分子激动剂。小分子-Fc复合物保留了有效的Fc受体和腺苷2a受体相互作用,并且显示出与未复合的小分子相比优异的性能。还描述对了PEG分子至小分子治疗剂的共价连接(Li,W.等人,聚合物科学进展(Progress in Polymer Science),201338:421-44)。

[0243] 其他已知修饰包括氘化以改善药代动力学、药效学和毒性特征。由于氘的原子质量较大,碳-氘键的断裂相比碳-氢键需要更多的能量。因为这些更强的键更难以被破坏,所以与非氘化形式相比,药物代谢速率更慢,这允许更低频率剂量并且可能进一步降低毒性。(查尔斯·施密特(Charles Schmidt),自然-生物技术(Nature Biotechnology),2017,35

(6):493-494;哈里森.S(Harbeson,S)和通.R(Tung,R),医药化学新闻(Medchem News),2014(2):8-22)。

[0244] 治疗和预防用途

[0245] 本发明考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂在治疗或预防广泛范围的疾病、病症和/或病况,和/或其症状中的用途。尽管在下文中详细描述了特定用途,但应该理解,但本发明不限于此。此外,尽管在下文中列出了特定疾病、病症和病况的一般类别,但是一些疾病、病症和病况可能是多于一个类别的成员,而另一些可能不是任何所公开类别的成员。

[0246] 在一些实施例中,如本文所述的疾病、病症和/或病况至少部分地由腺苷A_{2A}受体($A_{2A}R$)介导。在一些实施例中,如本文所述的疾病、病症和/或病况至少部分地由腺苷A_{2B}受体($A_{2B}R$)介导。在一些实施例中,如本文所述的疾病、病症和/或病况至少部分地由$A_{2A}R$和$A_{2B}R$介导。

[0247] 在一些实施例中,如本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂以有效逆转(reverse)或停止$A_{2A}R$介导的免疫抑制的量施用。

[0248] 肿瘤学相关病症。根据本发明,$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可用于治疗或预防增殖性病症或病症,包括癌症,例如子宫癌、子宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌、睾丸癌、胃肠道癌(例如食管癌、口咽癌、胃癌、小肠癌或大肠癌、结肠癌或直肠癌)、肾癌、肾细胞癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、皮肤癌、头或颈癌、肝癌、胆囊癌、心脏癌、肺癌、胰腺癌、唾液腺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、脑癌(例如神经胶质瘤)、神经节癌、中枢神经系统(CNS)的癌症和外周神经系统(PNS)的癌症以及造血系统的癌症和免疫系统(例如脾或胸腺)的癌。本发明还提供了治疗或预防包括,例如,免疫原性肿瘤、非免疫原性肿瘤、休眠性肿瘤、病毒诱导的癌症(例如上皮细胞癌、内皮细胞癌、鳞状细胞癌和乳头瘤病毒)、腺癌、淋巴瘤、癌、黑素瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤、畸胎癌、化学诱导的癌症、转移(metastasis)和血管生成的其他癌症相关疾病、病症或病况的方法。本发明考虑降低对肿瘤细胞或癌细胞抗原的耐受性,例如通过调节调节性T细胞和/或CD8+T细胞的活性(参见例如Ramirez-Montagut等(2003)Oncogene 22:3180-87;和Sawaya等人(2003)New Engl.J.Med.349:1501-09)。在具体的实施方案中,肿瘤或癌症是结肠癌,卵巢癌,乳腺癌,黑素瘤,肺癌,成胶质细胞瘤或白血病。术语“与癌症相关的疾病、病症和病况”的使用是要广义地指与癌症直接或间接相关的病症,并且包括例如血管生成和如发育不良的癌前状况。

[0249] 在某些实施方案中,癌症是转移性的或处于转移风险中,或者可能发生在弥散组织中,包括血液癌或骨髓癌(例如白血病)。在一些进一步的实施方案中,本发明的化合物可以用于克服T细胞耐受性。

[0250] 在一些实施方式中,本发明提供了用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗或诊断试剂治疗增殖性病况、癌症、肿瘤或癌前病症(precancerous condition)的方法,其实例在本文其他地方阐述。

[0251] 免疫或炎症性相关的病症。如本文所用,诸如“免疫疾病”、“免疫病况”、“免疫病症”、“炎症性疾病”、“炎症性病况”、“炎症性病症”等术语意在广泛地涵盖任何可通过本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂治疗的免疫相关状况(例如自身免疫疾病)或具有炎症成分的疾病,从而获得一些治疗益处。这种病况经常与其他疾病、病症和病况密不可分。举例来说,“免疫病况”可指增殖性病况,例如癌症、肿瘤和血管生成;包括抵抗免疫系统的根除的感染(急性

和慢性)、肿瘤和癌症。

[0252] 本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可用于增加或增强免疫应答;用于改善免疫包括提高疫苗疗效;和增加炎症。可以使用本文公开的化合物治疗与免疫缺陷疾病,免疫抑制医学治疗,急性和/或慢性感染以及衰老有关的免疫缺陷。所述$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂也可以用于刺激患有医源性诱导的免疫抑制的患者的免疫系统,包括那些接受过骨髓移植、化疗或放疗的患者。

[0253] 在本公开的具体实施方案中,通过提供佐剂的活性(adjuvant activity),所述$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂被用于增加或增强对抗原的免疫应答。在具体实施例中,将至少一种抗原或疫苗与本发明的至少一种$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合施用给对象以延长对抗原或疫苗的免疫应答。还提供了治疗组合物,其包含与至少一种本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合的至少一种抗原性试剂或疫苗成分,所述抗原性试剂或疫苗成分包括但不限于病毒、细菌和真菌或其部分、蛋白质、肽、肿瘤特异性抗原、和核酸疫苗。

[0254] 可用本发明的化合物和组合物治疗或预防的免疫和炎症相关的疾病、病症和病况的非限制性名单包括:关节炎(如类风湿性关节炎)、肾衰竭、狼疮、哮喘、银屑病、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化,手术并发症(如炎性细胞因子阻止愈合的地方)、贫血、和纤维肌痛。其他可能与慢性炎症有关的疾病和病症包括:阿尔茨海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、炎症性肠病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症、移植和多发性硬化症。

[0255] 在其他免疫相关病症中,可以预期到抑制$A_{2A}R/A_{2B}R$功能也可在免疫耐受和预防子宫内胎儿排斥中起作用。

[0256] 在一些实施方式中,如本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可与免疫抑制剂联合以减少免疫效应细胞。

[0257] 下文更详细地描述了上述疾病、病症和病况中的一些,对其$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可能特别有效(因例如当前疗法的局限性)。

[0258] 通常以关节的膜内层(滑膜)中的慢性炎症为特征的类风湿性关节炎(RA)影响了约1%的美国人群(-2.1百万人)。对包括TNF-a和IL-1在内的细胞因子在炎症过程中的作用的进一步理解使得开发和引入一类新的缓解疾病的抗风湿药物(DMARDs)成为可能。药剂(其中的一些与用于RA的治疗方式重叠)包括ENBREL(依那西普(etanercept)),REMICADE(英夫利昔(infliximab)),HUMIRA(阿达木单抗(adalimumab))和KINERET(阿那白滞素(anakinra))。尽管这些药剂中的一些缓解症状、抑制结构损伤的进展,并在特定患者群体中改善身体机能,但仍然需要具有改善的效力、互补作用机制和更少/更小严重副作用的替代的药剂。

[0259] 银屑病,一组常见的免疫介导的慢性皮肤病,在美国影响超过450万人,其中150万人被认为患有中度至重度形式的疾病。此外,超过10%的银屑病患者会发展成银屑病关节炎,这会损伤关节周围的骨骼和结缔组织。对银屑病潜在生理学的更好理解导致引入了例如靶向T淋巴细胞和对该疾病的炎性性质负责的细胞因子的活性的药剂。这些药剂包括TNF-α抑制剂(也用于治疗类风湿性关节炎(RA)),包括ENBREL(依那西普)、REMICADE(英夫利昔)、HUMIRA(阿达木单抗)和诸如AMEVIVE(阿法赛特(alefacept))和RAPTIVA(依法珠单抗(efalizumab))的T细胞抑制剂。尽管这些药剂中的几种在某些患者群体中在某种程度上

有效，但没有一种显示出有效治疗了所有患者。

[0260] 微生物相关病症。本发明设想了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂在治疗和/或预防任何病毒、细菌、真菌、寄生虫或其他感染性疾病、病症或病况中的用途，用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂治疗这些疾病、病症或病况可能是有益的。

[0261] 被考虑的病毒性疾病、病症和病况的实例包括但不限于，乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、HIV、AIDS(包括其临床表现，例如恶病质、痴呆、和腹泻)、纯疱疹病毒(HSV)、爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、和巨细胞病毒(CMV)。

[0262] 这类疾病和病症的其他实例包括：葡萄球菌和链球菌感染(例如分别为金黄色葡萄球菌和血链球菌)、利什曼原虫、弓形虫、滴虫、贾第虫、白色念珠菌、炭疽杆菌和铜绿假单胞菌。在一些实施方式中，疾病和病症包括分支杆菌感染(例如麻风分枝杆菌或结核分支杆菌)或者由单核细胞增多性李斯特氏菌或弓形虫造成的感染。本发明的化合物可用于治疗败血症、降低或抑制细菌生长，和降低或抑制炎性细胞因子。

[0263] 其他实施方式考虑了治疗寄生虫感染，所述寄生虫感染包括但不限杜氏利什曼虫、热带利什曼原虫、大型利什曼原虫、埃塞俄比亚利什曼原虫、墨西哥利什曼原虫、恶性疟原虫、间日疟原虫、卵形疟原虫、或三日疟原虫(Plasmodium malariae)。时常，预防性地施用抗寄生虫疗法(例如，在对象前往具有高频率寄生虫感染的区域之前)。

[0264] CNS相关和神经病症。抑制$A_{2A}R/A_{2B}R$也可能是神经病学、神经精神病学、神经退行性或其他包括与认知功能和运动功能受损相关的病症在内的与中枢神经系统有一定联系的疾病、病症和病况的患者的重要治疗策略。实例包括帕金森病、锥体外综合征(EPS)、肌张力障碍，静坐不能，迟发性运动障碍，不安腿综合征(RLS)，癫痫，睡眠周期性肢体运动(PLMS)，注意力缺陷障碍，抑郁症，焦虑症，痴呆，阿尔茨海默病，亨廷顿舞蹈病，多发性硬化症，脑缺血，出血性中风，蛛网膜下腔出血和创伤性脑损伤。

[0265] 患有多发性硬化症(MS)(一种严重衰弱的自身免疫疾病，包括在脑和脊髓中多个炎症区域和髓鞘的瘢痕)的对象，可能特别受助于本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂，因为目前的治疗仅缓解症状或延迟残疾的进展。

[0266] 类似地，$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂对于患有诸如阿尔茨海默氏病(AD)的神经退行性疾病、严重损害患者思想、记忆和语言过程的脑部病症、和帕金森病(PD)、由以例如异常运动、僵硬和震颤为特征的CNS进行性疾病的对象可能特别有利。这些疾病是进行性和衰弱性的，并且没有可用的有疗效的药剂。

[0267] 其他病症。本发明的实施方案考虑向对象施用本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂，用于治疗或预防可由至少$A_{2A}R/A_{2B}R$的某个抑制水平受益的任何其他病症。这些疾病、病症和病况包括例如心血管病(例如心脏缺血)，胃肠病(例如克罗恩病)，代谢病(例如糖尿病)，肝病(例如肝纤维化，NASH和NAFLD)，肺病(例如，COPD和哮喘)，眼科病(例如糖尿病性视网膜病)和肾病(例如肾衰竭)。

[0268] 药物组合物

[0269] 本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可以是适合向对象施用的组合物的形式。通常，这样的组合物是包含$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和一种或多种药学上可接受的或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂的“药物组合物”。在某些实施方案中，$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂以治疗可接受的量存

在。药物组合物可以用于本发明的方法中;因此,例如,所述药物组合物可被离体或体内施用至对象以实行本文所述的治疗和预防方法和用途。

[0270] 可以将本发明的药物组合物配制成与预期的方法或施用途径相容;示例性的施用途径在本文中阐述。此外,药物组合物可以与本文所述的其他治疗活性剂或化合物联合使用,来治疗或预防本发明所考虑的疾病、病症和病况。

[0271] 含有活性成分(例如$A_{2A}R/A_{2B}R$功能抑制剂)的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如片剂、胶囊、药片(troches)、锭剂(lozenges)、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊,或糖浆、溶液、微珠或酏剂。用于口服使用的药物组合物可以根据本领域已知用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且这样的组合物可以包含一种或多种试剂,例如甜味剂,调味剂,着色剂和防腐剂以提供药学优雅和可口的制剂。片剂,胶囊剂等含有与适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如稀释剂,如碳酸钙,碳酸钠,乳糖,磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,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。

[0272] 适用于口服给药的片剂、胶囊剂等可以未包衣或通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并由此提供持续作用。例如,可以使用延时材料,例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。它们也可以用本领域已知的技术包衣以形成用于控释的渗透治疗片剂。其他试剂包括生物可降解或生物相容性颗粒或聚合物质,如聚酯,聚胺酸,水凝胶,聚乙烯吡咯烷酮,聚酐,聚乙醇酸,乙烯-乙酸乙烯酯,甲基纤维素,羧甲基纤维素,硫酸鱼精蛋白或丙交酯/乙交酯共聚物,聚交酯/乙交酯共聚物或乙烯乙烯醋酸乙烯酯共聚物以控制施用的组合物的递送。例如,可以将口服剂分别包埋在通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,分别使用羟基甲基纤维素或明胶微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊或胶体药物递送系统。胶体分散系统包括大分子复合物,纳米胶囊,微球,微珠和基于脂质的系统,包括水包油乳液,胶束,混合胶束和脂质体。制备上述制剂的方法对于本领域技术人员将是显而易见的。

[0273] 用于口服使用的制剂也可以为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙、高岭土或微晶纤维素混合,或者为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0274] 水性悬浮液含有与适于制造其的赋形剂混合的活性材料。这样的赋形剂可以是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素,羟基丙基甲基纤维素,海藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)或烯氧化物与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),或乙烯氧化物与长链脂肪醇(例如十七乙烯基氧基鲸蜡醇)或乙烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)或乙烯氧化物与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚乙烯基脱水山梨醇单油酸酯)。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂。

[0275] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油(例如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油)或矿物油(例如液体石蜡)中来配制。油悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡,硬石蜡或十六烷醇。可加入如上述那些甜味剂和调味剂以提供可口的口服制剂。

[0276] 适用于通过加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、

悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。本文例示了合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂。

[0277] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶，例如阿拉伯树胶或黄蓍胶；天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，以及由脂肪酸衍生的酯或偏酯；己糖醇酐，例如山梨糖醇酐单油酸酯；和部分酯与乙烯基氧化物的缩合产物，例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0278] 所述药物组合物通常包含治疗有效量的本发明所考虑的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和一种或多种药学和生理学上可接受的配方试剂。合适的药学上可接受的或生理上可接受的稀释剂、载体或赋形剂，包括但不限于抗氧化剂(例如抗坏血酸和硫酸氢钠)、防腐剂(例如苯甲醇，对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯)、乳化剂、悬浮剂、分散剂、溶剂、填料、填充剂、洗涤剂、缓冲剂、载体、稀释剂和/或佐剂。例如，合适的载体可以是生理盐水溶液或柠檬酸盐缓冲盐水，可能补充有用于肠胃外施用的药物组合物中常见的其它物质。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是附加的示例性载体。本领域技术人员将容易地认识到可用于本文所考虑的药物组合物和剂型中的各种缓冲剂。典型的缓冲剂包括但不限于药学上可接受的弱酸、弱碱或其混合物。作为一个例子，缓冲组分可以是水溶性物质，如磷酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸，谷氨酸，及其盐。可接受的缓冲剂包括，例如，氨丁三醇缓冲剂(Tris buffer)、N-(2-羟基乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES)、2-(N-吗啉)乙磺酸(MES)、2-(N-吗啉)乙磺酸钠盐(MES)、3-(N-吗啉)丙磺酸(MOPS)和N-三[羟甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)。

[0279] 在配制完药物组合物后，可将其作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体或脱水或冻干粉储存在无菌小瓶中。这种制剂可以以即用形式、使用前需要重构的冻干形式、使用前需要稀释的液体形式或其他可接受的形式被储存。在一些实施方式中，药物组合物在一次性使用容器(例如，一次性使用的小瓶、安瓿、注射器或自动注射器(类似于例如EpiPen®))中提供，而其他实施方式中提供多次使用的容器(例如，多次使用的小瓶)。

[0280] 制剂还可包括载体以保护组合物免于从体内快速降解或消除，例如控释制剂，其包括脂质体、水凝胶、前药和微囊化递送系统。例如，可以使用延时材料，例如单独的与蜡组合的单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。任何药物递送装置都可用于递送$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂，包括植入物(例如可植入泵)和导管系统，缓慢注射泵和装置，所有这些都是本领域技术人员所熟知的。

[0281] 通常通过皮下或肌肉内施用的积存注射(depot injection)也可用于在限定的时间段内释放本文公开的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂。积存注射通常是基于固体或油基的，并且通常包含至少一种本文所述的制剂组分。本领域普通技术人员熟悉积存注射剂的可能的制剂和用途。

[0282] 药物组合物可以是无菌可注射的水溶液或油状悬浮液的形式。该悬浮液可根据已知技术使用本文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射的制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中(例如，在1,3-丁二醇中的溶液)的无菌可注射溶液或悬浮液。可使用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格溶液、等渗氯化钠溶液、Cremophor EL™(BASF，帕西帕尼，新泽西州)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇

(例如甘油、丙二醇和液态聚乙二醇)以及它们的合适混合物。另外,无菌、固定油通常被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的单甘油酯或甘油二酯。而且,脂肪酸如油酸可用于制备注射剂。可以通过包括延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝或明胶)来实现特定的可注射制剂的延长吸收。

[0283] 本发明考虑以用于直肠施用的栓剂形式施用$A_{2A}R/A_{2B}$抑制剂。栓剂可通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。这种材料包括但不限于可可脂和聚乙二醇。

[0284] 本发明考虑的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可以是目前已知的或将来开发的任何其他合适的药物组合物(例如,用于鼻腔或吸入用途的喷雾剂)的形式。

[0285] 施用方式

[0286] 本发明考虑以任何适当的方式施用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂及其组合物。合适的施用途径包括口服、肠胃外(例如肌内、静脉内、皮下(如注射或植入)、腹膜内、脑池内、关节内、腹膜内、脑内(脑实质内)和脑室内)、鼻、阴道、舌下、眼内、直肠、局部(如透皮)、口腔和吸入。通常通过皮下或肌肉内施用的积存注射(depot injection)也可用于在限定的时间段内释放本文公开的A2AR/A2BR抑制剂。

[0287] 本发明的具体实施方式涵盖口服施用。

[0288] 联合治疗

[0289] 本发明考虑将$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂单独或与一种或多种活性治疗剂联合使用。额外的活性治疗剂可以是小化学分子;大分子如蛋白质、抗体、肽体(peptibodies)、肽、DNA、RNA或这些大分子的片段;或细胞或基因疗法。在这种联合疗法中,各种活性剂通常具有不同的互补作用机制。这种联合疗法可以通过允许一种或多种试剂的剂量减少,而特别有益,因此减少或消除与一种或多种试剂相关的副作用。此外,这种联合疗法可能对潜在的疾病、病症或病况具有协同的治疗或预防作用

[0290] 如本文所用,“组合”意指包括可以分开施用的疗法,例如分别配制用于单独施用(例如,如可以在试剂盒中提供的)以及可以在单一制剂中一起施用的疗法(即,“共同配制”)。

[0291] 在某些实施方式中,$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂是顺序地施用或应用的,例如,其中一种药剂在一种或多种其他药剂之前施用。在其他实施方式中,同时给予$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂,例如,两种或更多种药物在或约在同样的时间施用;两种或多种药剂可以以两种或多种种分开的制剂存在或组合成单一制剂(即共制剂)。无论两种或多种药剂是顺序地施用还是同时施用,出于本发明的目的它们被认为是联合施用的。

[0292] 在这种情况下,本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可以以任何合适的方式与至少一种其他(活性)药剂联合使用。在一个实施方式中,在一段时间内维持用至少一种活性药剂和至少一种本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂来治疗。在另一实施方式中,当用本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的治疗保持恒定的给药方案时,用至少一种活性剂的治疗减少或中止(例如当对象稳定时)。在另一实施方式中,当用本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的治疗减少(例如,较低剂量、更低频率给药或更短治疗方案)时,减少或中止用至少一种活性剂的治疗(例如,当对象稳定时)。在又一个实施方式中,减少或中止用至少一种活性剂治疗(例如,当对象稳定时),并且增加用本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的治疗(例如更高剂量、更频繁的剂量或更长时间治疗方案)。在

又一个实施方式中，维持用至少一种活性剂的治疗并且减少或中止用本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂治疗(例如，较低剂量，较少频率给药或较短治疗方案)。在又一个实施方式中，减少或中止用至少一种活性剂治疗和用本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂治疗(例如，较低剂量，较少频率给药或较短治疗方案)。

[0293] 肿瘤学相关病症。本发明提供了用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗剂或诊断剂治疗和/或预防增殖性病症，癌症，肿瘤或癌前疾病、病症或病况的方法。在一些实施方式中，所述另外的治疗或诊断试剂是放射物、免疫调节剂或化学治疗剂、或诊断试剂。本发明中可使用的适合的免疫调节剂包括：CD40L、B7、和B7RP1；对刺激受体的活化单克隆抗体(mAbs)，例如抗CD40、抗CD38、抗ICOS、和4-IBB配体；树突状细胞抗原负载(体外或体内)；抗癌疫苗如树突细胞癌症疫苗；细胞因子/趋化因子、如ILL、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFNa/b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13、和抗IL-10；细菌脂类多糖(LPS)；吲哚胺2,3双加氧酶1(IDO1)抑制剂和免疫激活寡核苷酸。

[0294] 在某些实施方式中，本发明提供了用于肿瘤生长的肿瘤抑制的方法，包括将如本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与信号转导抑制剂(STI)联合施用以实现肿瘤生长的加成或协同抑制。如本文所用，术语“信号转导抑制剂”是指选择性抑制信号传导通路中的一个或多个步骤的药剂。本发明的信号转导抑制剂(STI)包括：(i)bcr/abl激酶抑制剂(例如GLEEVEC)；(ii)表皮生长因子(EGF)受体抑制剂，包括激酶抑制剂和抗体；(iii)her-2/neu受体抑制剂(例如赫赛汀)；(iv)Akt家族激酶或Akt通路抑制剂(例如雷帕霉素)；(v)细胞周期激酶抑制剂(例如，夫拉平度(flavopiridol))；和(vi)磷脂酰肌醇激酶抑制剂。参与免疫调节的药剂也可以与本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂组合用于抑制癌症患者的肿瘤生长。

[0295] 化学治疗剂的实例包括但不限于烷化剂，如噻替派和环磷酰胺；烷基磺酸盐，如白消安，英丙舒凡和哌泊舒凡；氮丙啶，如苯唑多巴，卡洛醌，米特多巴和乌雷多巴；乙烯亚胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺，三乙撑蜜胺，三乙撑磷酰胺，三乙撑硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺；氮芥，如苯丁酸氮芥(chiorambucil)，萘氮芥，氯磷酰胺，雌莫司汀，异环磷酰胺，二氯甲基二乙胺，二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐，美法仑，新恩比兴(novembichin)，芬司特瑞(phenesterine)，泼尼氮芥，曲洛磷胺，尿嘧啶氮芥；亚硝基脲，如卡莫司汀，氯脲毒素，福莫司汀，洛莫司汀，尼莫司汀，拉莫司汀；抗生素，如阿克拉霉素(aclacinomysin)，放线菌素，安曲霉素(authramycin)，重氮丝氨酸，博来霉素(bleomycin)，放线菌素C，加利车霉素，卡拉比星(carabicin)，卡米诺霉素(caminomycin)，嗜癌菌素(carzinophilin)，色霉素，更生霉素，柔红霉素，地托比星(detorubicin)，6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸，多柔比星，表柔比星，阿柔比星，伊达比星，麻西罗霉素，丝裂霉素，霉酚酸，诺加霉素，橄榄霉素，培洛霉素，泼非霉素(potfiromycin)，嘌呤霉素，奎拉霉素(quelamycin)，罗多比星(rodorubicin)，链黑菌素，链佐星，杀结核菌素，乌苯美司，净司他丁，佐柔比星；抗代谢物，如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物，如二甲叶酸，甲氨喋呤，喋呤，三甲曲沙；嘌呤类似物，如氟达拉滨，6-巯基嘌呤，硫胺素，硫鸟嘌呤；嘧啶类似物，如安西他滨，阿扎胞苷，6-氮尿苷，卡莫氟，阿糖胞苷，双脱氧尿苷，去氧氟尿苷，依诺他滨，氟尿苷，5-FU；雄激素，如卡普睾酮，屈他雄酮丙酸酯，环硫雄醇，美雄烷，睾内酯；抗肾上腺素，如氨鲁米特，米托坦，曲洛司坦；叶酸补充剂，如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；安吖啶；贝司布西(bestrabucil)；比生群；艾达曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；地美可辛；地吖

醌(diaziquone);艾福米辛(elformithine);依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;丙眯脲(mitoguazone);米托蒽醌;莫派达明(mopidamol);二胺硝吖啶(nitracrine);喷司他丁;凡那明(phenamet);吡柔比星;鬼臼酸;2-乙基酰肼;丙卡巴肼;雷佐生(razoxane);西佐喃(sizofiran);螺环锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛;达卡巴嗪;甘露氮芥;二溴甘露醇;二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷;甲托辛(gacytosine);阿拉伯糖苷(Ara-C);环磷酰胺;塞替派;类紫杉醇,例如紫杉醇和多西他赛;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂和铂配位化合物,如顺铂、卡铂和奥沙利铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维苯(navelbine);诺凡特龙(novantrone);替尼泊苷;道诺霉素;氨喋呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂;二氟乙酰鸟氨酸(DMFO);视黄酸;埃司波霉素(esperamicin);卡培他滨;蒽环类药物;以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0296] 化学治疗剂还包括用于调节或抑制对肿瘤激素作用的抗激素剂,例如抗如抗雌激素包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷洛昔芬、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛西芬(keoxifene)、奥那司酮(onapristone)、和托瑞米芬(toremifene;);以及抗雄激素如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺、亮丙瑞林、和戈舍瑞林;以及上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在某些实施方式中,联合治疗包括包含了一种或多种化学治疗剂的化疗方案。在某些实施方式中,联合治疗包括施用激素或相关的激素药剂。

[0297] 可以与$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合使用的其他治疗方式包括放疗、针对肿瘤抗原的单克隆抗体、单克隆抗体和毒素的复合物、T细胞佐药、骨髓移植物、或抗原呈递细胞(例如,树突细胞疗法),其包括用于刺激这种抗原呈递细胞的TLR激动剂。

[0298] 在某些实施方式中,本发明考虑了本文所述的化合物在与继承细胞疗法联合中的用途,过继细胞疗法是一种新的和有希望的个性化免疫疗法形式,其中向癌症患者施用具有抗肿瘤活性的免疫细胞。正在使用肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和经过工程改造以表达例如嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)的T细胞来研究继承细胞疗法。继承细胞疗法通常涉及从个体收集T细胞,基因修饰它们以靶向特定抗原或增强它们的抗肿瘤效果,将它们扩增到足够数量,并将基因修饰的T细胞输注至癌症患者内。可以从患者收集T细胞,向该患者重新输注扩增的细胞(例如,自体的),或者可以从供体患者(例如,同种异体的)收集T细胞。

[0299] 在某些实施方式中,本发明考虑了本文所述的化合物与用于沉默基因表达的基于RNA干扰的疗法联用的用途。RNAi开始于将较长的双链RNA裂解成小的干扰RNA(siRNA)。将siRNA的一条链掺入被称为RNA诱导的沉默复合物(RISC)的核糖核蛋白复合物中,然后将其用于鉴定与掺入的siRNA链至少部分互补的mRNA分子。RISC可以结合至或裂解mRNA,两者都抑制转译。

[0300] 免疫检测点抑制剂。本发明考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$功能抑制剂与免疫检查点抑制剂联用的用途。

[0301] 作为所有癌症特征的大量遗传和表观遗传学改变提供了多组抗原,免疫系统可用其来区分肿瘤细胞与它们的正常对应物。在T细胞的情况下,通过经由T细胞受体(TCR)的抗

原识别开起的应答的最终幅度(例如,细胞因子产生或增殖的水平)和质量(例如,所产生的免疫应答的类型,例如细胞因子产生的模式)受共刺激和抑制信号(免疫检查点)之间的平衡调节。在正常生理条件下,免疫检查点对于自身免疫的预防(即维持自身耐受性)以及还对于当免疫系统对致病性感染作出反应时保护组织免受伤害是至关重要的。免疫检查点蛋白的表达可被肿瘤失调,作为重要的免疫抗性机制。

[0302] T细胞一直是治疗上控制内源性抗肿瘤免疫力的主要焦点,因为:i)它们选择性识别所有细胞区室中蛋白质衍生的多肽的能力;ii)它们直接识别和杀死抗原表达细胞的能力(通过CD8+效应T细胞;也称为细胞毒性T淋巴细胞(CTLs));和iii)它们通过CD4+辅助T细胞协调多种免疫反应的能力,其整合了适应性和先天效应机制。

[0303] 在临床环境中,免疫检查点的阻断——其导致抗原特异性T细胞应答的放大——已经证明是人类癌症治疗中的有前景的方法。

[0304] T-细胞介导的免疫包括多个连续步骤,每个步骤通过平衡刺激(counterbalancing stimulatory)和抑制信号调节,以使反应最优化。虽然免疫应答中的几乎所有抑制信号最终调节细胞内信号传导通路,但许多通过膜受体启动,其配体是膜结合的或可溶的(细胞因子)。虽然相对于正常组织,调节T细胞激活的共刺激和抑制性受体和配体通常不会在癌症中过表达,但是在组织中调节T细胞效应功能的抑制性配体和受体通常在肿瘤细胞上或在与肿瘤微环境相关的非转化细胞上过表达。可以是使用激动剂抗体(用于共刺激通路)或拮抗剂抗体(用于抑制通路)调节可溶性和膜结合受体-配体免疫检查点的功能。因此,与目前批准用于癌症治疗的大多数抗体相反,阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞,而是靶向淋巴细胞受体或其配体,以增强内源性抗肿瘤活性。[见Pardoll,(2012年4月)Nature Rev.Cancer 12:252-64]。

[0305] 免疫检查点(配体和受体)的实例,其中的一些在各种类型的肿瘤细胞中被选择性地上调,是用于阻断的候选者,包括PD1(程序性细胞死亡蛋白1);PDL1(PD1配体);BTLA(B和T淋巴细胞衰减子);CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4);TIM3(T细胞膜蛋白3);LAG3(淋巴细胞激活基因3);TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体);和杀伤细胞抑制性受体,其可根据它们的结构特征被分为两类:i)杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)和ii)C型凝集素受体(II型跨膜受体家族的成员)。文献中已经描述了其他较不明确的免疫检查点,包括受体(例如2B4(也称为CD244)受体)和配体(例如某些B7家族抑制性配体,例如B7-H3(也称为CD276)和B7-H4(也称为B7-S1、B7x和VCTN1))。[见Pardoll,(2012年4月)Nature Rev.Cancer 12:252-64]。

[0306] 本发明考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$功能抑制剂在与上述免疫检查点受体和配体和将要描述的免疫检查点受体和配体的抑制剂联合中的用途。某些免疫检查点的调节剂目前可用的,而另一些则处于后期开发阶段。举例来说,2011年完全人源化的CTLA4单克隆抗体易普利姆玛(ipilimumab)(伊匹单抗(YERVOY);百时美施贵宝)被批准用于治疗黑色素瘤时,它成为美国首个获得监管批准的免疫检查点抑制剂。包含CTLA4和抗体(CTLA4-Ig;阿巴西普(abatcept)(ORENCIA;百时美施贵宝))的融合蛋白已经被用于治疗类风湿性关节炎,并且其他融合蛋白已经显示出在对爱泼斯坦巴尔病毒敏感的肾脏移植患者中有效。PD1抗体正处于研发中(例如,纳武单抗(nivolumab)(百时美施贵宝)和拉立珠单抗(lambrolizumab)(默克)),以及抗PDL1抗体(例如MPDL3280A(罗氏))也在被评估中。纳武单

抗在黑色素瘤、肺癌和肾癌患者中表现出前景。

[0307] 在本发明的一个方面，将所要求保护的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂与免疫肿瘤学试剂联用，所述免疫肿瘤剂是(i)刺激(包括共刺激)受体的激动剂或(ii)T细胞上的抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂，两者都导致了扩大抗原特异性T细胞应答。刺激和抑制分子中的某些是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配体的一个重要的家族是B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、和B7-H6。结合至共刺激或共抑制受体的膜结合配体的其他家族是结合至同源TNF受体家族成员的TNF家族分子，其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT13R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素a/TNF13、TNFR2、TNFa、LT13R、淋巴毒素a 1132、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0308] 在其他方面，免疫肿瘤学试剂是抑制T细胞激活的细胞因子(例如，IL-6、IL-10、TGF-B、VEGF和其他免疫抑制细胞因子)或者刺激T细胞活化的细胞因子，其用于促进免疫反应。

[0309] 在一个方面，T细胞应答可以通过将所公开的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和一种或多种(i)蛋白质的拮抗剂，其抑制T细胞激活(例如，免疫检查点抑制剂)，如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素(Galectin)9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素(Galectin)-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4，和/或蛋白质激动剂，其刺激T细胞激活，例如，B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD2。可与本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合用于治疗癌症的其他试剂包括:NK细胞上的抑制受体拮抗剂或NK细胞上的激活受体的激动剂。例如，本文的化合物可与KIR拮抗剂如利瑞鲁单抗(lirilumab)联合。

[0310] 还用于联合治疗其他药剂包括抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的试剂，包括但不限于:CSF-1R拮抗剂，例如CSF-1R拮抗剂抗体包括RG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)或FPA-008(WO11/140249;WO13169264;WO14/036357)。

[0311] 另一方面，所公开的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可与一种或多种结合阳性共刺激受体的激动剂、通过抑制性受体减弱信号传导的阻断剂、拮抗剂，以及一种或多种系统性增加抗肿瘤T细胞频率的试剂、克服肿瘤微环境中不同免疫抑制通路(例如，阻断抑制受体参与(例如，PD-L1/PD-1相互作用)、消耗或抑制Treg(例如，使用抗CD25单克隆抗体(如达克珠单抗)或通过离体抗CD25珠消耗)，或逆转/预防T细胞失能或耗尽)的试剂和在肿瘤部位触发先天免疫活化和/或炎症的试剂。

[0312] 在一方面，所述免疫肿瘤学试剂是CTLA-4拮抗剂，例如拮抗性的CTLA-4抗体。适合的CTLA-4抗体包括例如伊匹单抗(YERVOY)(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美木单抗(tremelimumab)。

[0313] 在另一方面，所述免疫肿瘤学试剂是PD-1拮抗剂，例如拮抗性的PD-1抗体。适合的PD-1抗体包括例如OPDIVO(纳武单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗(pembrolizumab))、或MEDI-0680(AMP-514;WO2012/145493)。所述免疫肿瘤学试剂可能还包括皮地珠单抗

(Pidilizumab)(CT-011),尽管其对PD-1结合的特异性收到质疑。靶向PD-1受体的另一种方法是由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)的胞外域组成的重组蛋白,称为AMP-224。

[0314] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是PD-L1拮抗剂,例如拮抗性的PD-L1抗体。适合的PD-L1抗体包括例如MPDL3280A(RG7446;WO2010/077634)、德瓦鲁单(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO2007/005874)和MSB0010718C(WO2013/79174)。

[0315] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是LAG-3拮抗剂,例如拮抗性的LAG-3抗体。适合的LAG3抗体包括例如BMS-986016(WO10/19570,WO14/08218)、或者IMP-731或IMP-321(WO08/132601,WO09/44273)。

[0316] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是CD137(4-1BB)激动剂,例如激动性的CD137抗体。适合的CD137抗体包括例如乌瑞鲁单抗(urelumab)和PF-05082566(WO12/32433)。

[0317] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是GITR激动剂,例如激动性的GITR抗体。适合的GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021,WO09/009116)和MK-4166(WO11/028683)。

[0318] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是OX40激动剂,例如激动性的OX40抗体。适合的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0319] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是OX40L拮抗剂,例如拮抗性的OX40L抗体。适合的OX40L抗体包括例如RG-7888(WO06/029879)。

[0320] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是CD40激动剂,例如激动性的CD40抗体。在又一实施方式中,所述免疫肿瘤学试剂是CD40拮抗剂,例如拮抗性的CD40抗体。适合的CD40抗体包括例如鲁卡木单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0321] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是CD27激动剂,例如激动性的CD27抗体。适合的CD27抗体包括例如瓦力单抗(varlilumab)。

[0322] 在另一方面,所述免疫肿瘤学试剂是MGA271(对B7H3)(WO11/109400)。

[0323] 本发明包括上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0324] 代谢和心血管病症。本发明提供了用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗剂或诊断试剂治疗和/或预防某些心血管和/或代谢相关疾病、病症和病况以及与之相关的病症的方法。

[0325] 可用于治疗高胆固醇(hypercholesterolemia)(以及动脉粥样硬化)的治疗剂的实例包括抑制胆固醇酶促合成的他汀类药物(例如CRESTOR,LESCOL,LIPITOR,MEVACOR,PRAVACOL和ZOCOR);胆汁酸树脂(例如,COLESTID,LO-CHOLEST,PREVALITE,QUESTRAN和WELCHOL),其螯合胆固醇并防止其吸收;依泽替米贝(ZETIA),阻止胆固醇吸收;纤维酸(例如TRICOR),其减少甘油三酯并可适度增加HDL;烟酸(例如NIACOR),其适度降低LDL胆固醇和甘油三酯;和/或前述的组合(例如,VYTORIN(依泽替米贝与辛伐他汀))。可以与本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合使用的备选胆固醇疗法包括各种补充剂和草药(例如大蒜、多廿烷醇和印度香胶树(guggul))。

[0326] 本发明包括上述任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0327] 免疫和炎性相关的病症。本发明提供了用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗剂或诊断试剂治疗和/或预防免疫相关的疾病、病症和病况;和具有炎性成分的疾病、病症和病况的方法。

[0328] 在联合治疗中有用的化学治疗剂的实例包括但不限于:非类固醇抗抗炎药物(NSAID)例如阿司匹林,布洛芬,和其他的丙酸衍生物(阿明洛芬,苯恶洛芬,布氯酸(bucloxic acid),卡洛芬,苯布芬(fenbufen),非诺洛芬(fenoprofen),氟洛芬(fluprofen),氟比洛芬(flurbiprofen),吲哚布洛芬(indoprofen),酪洛芬(ketoprofen)、咪洛芬(miroprofen)、萘普生、奥沙普秦(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、非诺洛芬(pranoprofen))、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)、和硫恶洛芬(tioxaprofen)),乙酸衍生物(茚甲新、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、环氯茚酸(clidanac)、双氯芬酸、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋罗芬酸(fuirofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奥平内克(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、托美丁(tolmetin)、齐多美辛(zidometacin)、和佐美酸(zomepirac)),芬那酸(fenamic acid)衍生物(氟灭酸、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)、尼氟灭酸(niflumic acid))和氨甲环酸(tolfenamic acid)),联苯甲酸衍生物(二氟尼柳(diflunisal)和氟苯柳(flufenisal))、昔康类(oxicams)(伊索昔康(isoxicam)、吡罗昔康、舒多昔康(sudoxicam))和替诺昔康(tenoxican)),水杨酸类(乙酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)和吡唑酮类(阿扎丙宗(apazone)、苯哌隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazone)、莫非保松、羟基保泰松、苯基丁氮酮。其他联合包括环氧酶-2(COX-2))抑制剂。

[0329] 其他用于联合的活性药剂包括类固醇如脱氢皮质醇、强的松、甲基强的松龙、倍他米松、地塞米松、或氢化可的松。这样的联合可能是特别有利的,因为通过逐渐减少所需的类固醇剂量可以减少或甚至消除类固醇的一种或多种副作用。

[0330] 可以被联合使用来治疗例如类风湿性关节炎的活性药剂的另外的例子包括:细胞因子抑制抗炎药物(CSAID);其他人类细胞因子或成长因子的抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-10、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF。

[0331] 活性试剂的具体联用可能干涉自身免疫和随后的炎症级联中的不同位点,并且包括:TNF拮抗剂,例如嵌合、人源化或人类TNF抗体、REMICADE、抗TNF抗体片段(如CDP870)和可溶性p55或p75TNF受体、其衍生物、p75TNF RIgG(ENBREL)或p55TNF R1gG(LENERCEPT)、可溶性IL-13受体(sIL-13),以及TNFa转换酶(TACE)抑制剂;类似地,IL-1抑制剂(如白介素1转换酶抑制剂)可能有效。其他联用包括白介素11、抗P7和p-选择素糖蛋白配体(PSGL)。与本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合中有用的药剂的其他例子包括:干扰素131a(AVONEX);干扰素131b(BETASERON);醋酸格拉替雷(copaxone);高压氧;静脉注射免疫球蛋白;克拉屈滨(clabribine);和其他人类细胞因子或成长因子的抗体或拮抗剂(如至CD40配体的抗体和CD80)。

[0332] 微生物疾病。本发明提供了用$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂和至少一种另外的治疗剂或诊断试剂(例如一种或多种其他抗病毒剂和/或一种或多种与病毒疗法无关的试剂)治疗和/或预防病毒、细菌、真菌和寄生虫疾病、病症和病况以及与之相关的病症的方法。

[0333] 这种组合疗法包括靶向各种病毒生命周期阶段并具有不同作用机制的抗病毒剂,包括但不限于以下:病毒脱壳抑制剂(例如金刚烷胺和利安替丁);逆转录酶抑制剂(例如阿昔洛韦,齐多夫定和拉米夫定);靶向整合酶的药物;阻断转录因子与病毒DNA结合的药物;

影响翻译的药物(例如反义分子)(例如,弗米韦森(fomivirsen));调节翻译/核糖核苷酶功能的药物;蛋白酶抑制剂;病毒组装调节剂(例如利福平);抗逆转录病毒药,例如核苷类似物逆转录酶抑制剂(例如叠氮胸苷(AZT),dd1,ddC,3TC,d4T);非核苷逆转录酶抑制剂(例如依法韦仑,奈韦拉平);核苷酸类似物逆转录酶抑制剂;和防止病毒颗粒释放的药物(例如扎那米韦和奥司他韦)。某些病毒感染(例如HIV)的治疗和/或预防通常需要抗病毒剂的组("鸡尾酒")。

[0334] 与$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂联合使用的其他抗病毒剂包括但不限于以下:阿巴卡韦,阿德福韦,金刚烷胺,安普那韦,安普利近,阿比朵尔,阿扎那韦,立普妥,波谱瑞韦尔特(boceprevirertet),西多福韦,可比韦(combivir),地瑞那韦(darunavir),地拉夫定,地达诺新,二十二烷醇,依托度汀(edoxudine),恩曲他滨,恩夫韦地(enfuvirtide),恩替卡韦,泛昔洛韦,福沙那韦,膦甲酸,膦乙醇(fosfonet),(http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_inhibitor)、更昔洛韦,伊巴他宾,异丙肌苷(imunovir),碘苷(idoxuridine),咪喹莫特(imiquimod),印第那韦(indinavir),肌苷,各种干扰素(例如聚乙二醇干扰素α-2a),洛匹那韦,洛非利定,马拉维罗,吗啉脒胍(moroxydine),甲吲噻腙(methisazone),奈非那韦,多吉美(nexavir),喷昔洛韦,帕拉米韦,普可那利,鬼臼毒素,雷特格韦(raltegravir),利巴韦林,利托那韦,普拉咪定(pyramidine),沙奎那韦(saquinavir),司他夫定(stavudine),特拉匹韦(telaprevir),替诺福韦,替拉那韦(tipranavir),曲氟尿苷(trifluridine),曲利志韦(trizivir),曲金刚胺,特鲁瓦达,伐昔洛韦,缬更昔洛韦,维克维若(vicriviroc),阿糖腺苷,韦拉咪定(viramidine)和扎西他滨。

[0335] 本发明考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$功能抑制剂与抗寄生虫剂联用的用途。这些药剂包括但不限于噻苯达唑、双羟萘酸噻嘧啶、甲苯咪唑、吡喹酮、氯硝柳胺、硫双二三氯磷酸酯、依维菌素、阿苯达唑、依氟鸟氨酸、美拉胂醇、喷他脒(pentamidine)、苄硝唑、硝呋莫司和硝基咪唑。本领域技术人员知道可用于治疗寄生虫病的其他药剂。

[0336] 本发明的实施方式考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂在与在治疗或预防细菌病症中有用的药剂联合中的用途。可以按照各种方式对抗菌剂进行分类,包括基于作用机制,基于化学结构以及基于活性谱。抗细菌剂的实例包括靶向细菌细胞壁(例如头孢菌素和青霉素)或细胞膜(例如多粘菌素)或者干扰必需细菌酶(例如磺酰胺,利福霉素和喹啉)的那些。靶向蛋白质合成的大多数抗菌剂(例如四环素和大环内酯类)是抑菌剂,而诸如氨基糖苷类的试剂是杀菌剂。另一种分类抗菌剂的方法是基于它们的靶向特异性;"窄谱"药剂靶向特定类型的细菌(例如,革兰氏阳性菌,如链球菌),而"广谱"药剂具有靶向更广泛范围的细菌的活性。本领域技术人员知道适用于特定细菌感染的抗菌剂的类型。

[0337] 本发明的实施方案方式考虑了本文所述的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂在与在治疗或预防真菌病症有用的药剂联合中的用途。抗真菌剂包括多烯类(例如,两性霉素、制霉菌素和匹马霉素);唑类(例如,氟康唑、伊曲康唑和酮康唑);烯丙胺(例如萘替芬和特比萘芬)和吗啉(例如阿莫罗芬);和抗代谢物(例如5-氟胞嘧啶)。

[0338] 本发明包括上述药剂(和药剂种类成员)的药学上可接受的盐,酸或衍生物。

[0339] 剂量

[0340] 本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可以以依赖于例如施用目标(如期望的分辨度(degree of resolution desired));该制剂施用的对象的年龄、体重、性别、健康和身体状况;施用

途径;以及疾病、病症、病况或其症状的性质的量施用于对象。给药方案还可以考虑与所施用的药剂相关的任何不良作用的存在与否、性质和程度。有效剂量和剂量方案可容易地从例如安全性和剂量递增试验,体内研究(例如动物模型)和本领域技术人员已知的其他方法确定。

[0341] 通常,给药参数规定剂量小于对对象可能具有不可逆毒性的量(最大耐受剂量(MTD))并且不小于对对象产生可测量效果所需的量。考虑给药途径和其他因素,这些量由例如与ADME相关的药代动力学和药效学参数确定。

[0342] 有效剂量(ED)是在服用它的一部分对象中产生治疗反应或所需效果的药剂的剂量或量。药剂的"中值有效剂量"或ED50是在其给药的群体的50%中产生治疗反应或所需作用的药剂的剂量或量。尽管ED50通常用于衡量药物效应的合理预期,但临床医生在考虑所有相关因素后可能认为适当的剂量不一定是合适的剂量。因此,在某些情况下,有效量大于计算的ED50,在其他情况下,有效量小于计算的ED50,而在其他情况下,有效量与计算的ED50相同。

[0343] 另外,本发明的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的有效剂量可以是当以一个或多个剂量施用给对象时,相对于健康对象产生期望结果的量。例如,对于经历特定病症的对象,有效剂量可以是该量将该病症的诊断参数、测量、标记等改善至少约5%,至少约10%,至少约20%,至少约25%,至少约30%,至少约40%,至少约50%,至少约60%,至少约70%,至少约80%,至少约90%或更多超过90%的剂量,其中100%被定义为正常对象表现出的诊断参数、度量、标记等。

[0344] 在某些实施方案中,本发明所考虑的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂可以每天一次或多次地以每日对象体重的约0.01mg/kg至约50mg/kg,或约1mg/kg至约25mg/kg的剂量水平施用(例如,口服),以获得所需的治疗效果。

[0345] 对于口服剂的给药,组合物可以以含有1.0-1000毫克活性成分的片剂、胶囊等形式提供,具体地,1.0、3.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0和1000.0毫克活性成分。

[0346] 在某些实施方案中,所需$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的剂量包含在"单位剂型"中。短语"单位剂型"是指物理上不连续的单位,每个单位含有预定量的单独的或与一种或多种另外的试剂组合的足以产生所需的效果的$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂。应该理解,单位剂型的参数将取决于特定的药剂和待实现的效果。

[0347] 试剂盒

[0348] 本发明还考虑了包含$A_{2A}R/A_{2B}R$抑制剂的试剂盒及其药物组合物。如下所述,试剂盒通常为容纳各种组分的物理结构的形式,并且可以用于,例如,实施上述方法。

[0349] 试剂盒可以包括本文公开的一种或多种化合物(例如在无菌容器中提供),其可以是适合向对象施用的药物组合物的形式。如本文所述的化合物可以以随时可用的形式(例如片剂或胶囊)或以需要例如在施用之前重新配制(reconstitution)或稀释的形式(例如粉末)提供。当如本文所述的化合物为需要由使用者重构或稀释的形式时,所述试剂盒还可包括稀释剂(例如无菌水)、缓冲液、药学上可接受的赋形剂等,与如本文所述的化合物一起或分开包装。当考虑联合治疗时,试剂盒可以单独包含几种试剂,或者它们可能已经在试剂盒已被联合。试剂盒的每个组分可以被包含在单独的容器内,并且所有的各种容器可以在

单个包装内。本发明的试剂盒可以被设计用于适当地保持容纳在其中的组分所需的条件(例如,冷藏或冷冻)。

[0350] 试剂盒可以包含标签或包装插页,其包括其中组分的识别信息和它们的使用说明(例如,剂量参数、活性成分的临床药理学,包括作用机制,药代动力学和药效学,不良作用,禁忌症等)。标签或插页可以包含诸如批号和到期日期的制造商信息。标签或包装插页可以例如整合到容纳组分的物理结构中,单独包含在物理结构内,或者附着到试剂盒的组分(例如安瓿,管或小瓶)上。

[0351] 标签或插页可以附加地包括或结合到如下的计算机可读载体中,诸如磁盘(例如,硬盘、卡、存储盘),光盘,诸如CD或DVD-ROM/RAM,DVD、MP3、磁带,或者这些的组合,诸如RAM和ROM的电存储载体或者诸如磁/光存储媒介、FLASH媒介或者记忆型存储卡之类的。在一些实施方式中,实际的说明不在试剂盒中,但是提供了用于从远程源,例如通过互联网获得指示的手段。

[0352] 实验

[0353] 提出以下实施例是为了向本领域普通技术人员提供关于如何制造和使用本发明的完整公开和描述,并不旨在限制发明人视为其发明的范围,也不表示下面的实验已经完成或者它们是可能进行的所有实验。应该理解,用现在时写出的示例性描述不一定被执行,而是可以执行该描述以生成其中描述的性质的数据等。已经努力确保所使用的数字(例如量、温度等)的准确性,但是应该考虑到一些实验误差和偏差。

[0354] 除非另有说明,份数是重量份数,分子量是重均分子量,温度以摄氏度为单位(℃),以及压力处于或接近大气压。使用了标准的缩写,包括如下:Wt=野生型;bp=碱基对;kb=千碱基;nt=核苷酸;as=氨基酸;s或sec=秒;min=分钟;h或hr=小时;ng=纳克;[tg=微克;mg=毫克;g=克;kg=千克;dl或dL=分升;pl或1AL=微升;ml或mL=毫升;l或L=升;[iM=微摩尔;mM=毫摩尔;M=摩尔;kDa=千道尔顿;i.m.=肌肉内的(地);i.p.=腹膜内的(地);SC或SQ=皮下的(地);QD=每日;BID=每日两次;QW=每周;QM=每月;HPLC=高效液相色谱;BW=体重;U=单位;ns=无统计学意义;PBS=磷酸盐缓冲盐水;IHC=免疫组织化学;DMEM=达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbeco's Modification of Eagle's Medium);EDTA=乙二胺四乙酸。

[0355] 材料和方法

[0356] 在指出之处或下面的实施例中使用以下通用材料和方法:

[0357] 科学文献中描述了分子生物学中的标准方法(参见例如Sambrook和Russell(2001)分子克隆,第3版,冷泉港实验室出版社,冷泉港,纽约州;以及Ausubel等人(2001)分子生物学实验室指南,第1-4卷,约翰威利父子公司,纽约,纽约州,其描述了在细菌细胞中的克隆和DNA诱变(第1卷),在哺乳动物细胞中的克隆和酵母(第2卷),糖缀合物和蛋白质表达(第3卷)和生物信息学(第4卷))。

[0358] 科学文献描述了用于蛋白质纯化的方法,包括免疫沉淀、色谱法、电泳、离心和结晶,以及化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的产生和蛋白质的糖基化(参见,例如Coligan等人(2000)蛋白质科学实验室指南(Current Protocols in Protein Science),第1-2卷,约翰威利父子公司,纽约)。

[0359] 可以获得用于确定例如抗原片段、前导序列、蛋白质折叠、功能域(functional

domains)、糖基化位点和序列比对的软件包和数据库(参见,例如GCG威斯康星包装(Wisconsin Package)(Accelrys公司,圣地亚哥,加利福尼亚州);和DeCypherTM(TimeLogic公司,水晶湾,内华达州)。

[0360] 文献中有丰富的可用作评价本文所述化合物的基础的分析和其他实验技术。举例来说,可以利用基于质谱的配体结合分析(参见,例如,Massink,A等人,飘零能信号(Purinergic Signaling)(2015)11:581.https://doi.org/10.1007/s11302-015-9477-0;Dionisotti S等人,药理学和实验治疗学杂志(J Pharmacol Exp Ther.)(1996)298:726-732)可用于确定本发明的化合物的各种性质。

[0361] 功能分析也可用于评估本发明的化合物。下文详述的cAMP分析用于评价本文所所述的某些化合物。

[0362] Yuan等人描述了一种可选的示例性功能分析,其评估了IFN-γ分泌,(国际药物化学杂志(Int J Med Chem);第2017卷(2017),文章ID 4852537;https://doi.org/10.1155/2017/4852537)。简而言之,在CD3配体激活T细胞受体(TCR)期间,使C57BL/6小鼠脾细胞T细胞与受体激动剂一起孵育,以抑制由受体A2A造成的IFN-γ分泌——通过细胞内cAMP诱导免疫抑制。有效的受体拮抗剂阻断受体激活的信号,从而恢复细胞因子的分泌以增强和延长免疫应答。

[0363] 使用A_{2A}R/TREx CHO cAMP功能分析测量化合物I的腺苷受体活性

[0364] 每天进行NECA(5-乙基甲酰胺腺苷)(一种非选择性腺苷受体激动剂)的剂量效应(dose response),以确定在cAMP功能分析中使用的NECA的EC_{80}。将1000-2500个细胞/孔的稳定表达的A_{2A}R TRex CHO细胞接种到384孔Opti平板(Perkin Elmer)上,然后在37℃下以不同浓度(范围从10μM至0μM)的NECA孵育30min。在孵育30分钟后,向细胞刺激中加入5μL Ulight-抗-cAMP(用缀合物和Perkin Elmer提供的裂解缓冲液进行1:150稀释)和5μL Eu-cAMP示踪剂(用Perkin Elmer提供的缀合物和裂解缓冲液进行1:50稀释)并孵育1小时。当Eu-cAMP示踪剂在615nm激发并在665nm发射时,用Envision多标记板式分析仪(Perkin Elmer)检测FRET信号。用GraphPad Prism进行数据分析,以确定NECA的EC_{80}。

[0365] 在A_{2A}R TRex CHO稳定的细胞系上进行cAMP拮抗剂功能分析(Perkin Elmer)。1x10^6细胞接种至T75瓶中并在37℃和5%CO_2下生长整夜。A_{2A}R TRex CHO用以～70%至80%的1μg/mL的四环素诱导融汇(confluency)至少16小时。将1000-2500个细胞/孔的稳定表达的A_{2A}R TREx CHO细胞接种到白色384孔Opti平板上,然后在37℃下以不同浓度(范围从10μM至0μM)的化合物1孵育30min。向细胞刺激混合物中加入NECA(Sigma Aldrich)的EC_{80}并在37℃下孵育30min。在30min的孵育后,向细胞刺激中加入5μL Ulight-抗-cAMP和5μL Eu-cAMP示踪剂并孵育1小时。当Eu-cAMP示踪剂在615nm激发并在665nm发射时,检测FRET信号。

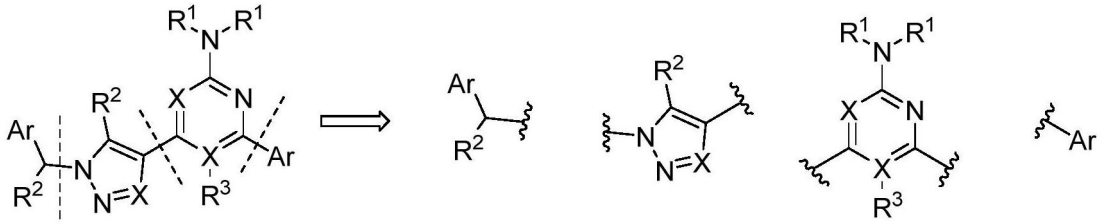
[0366] 在GraphPad Prism上运行数据分析,以测量化合物I的K_B(小于10nM)。

实施例

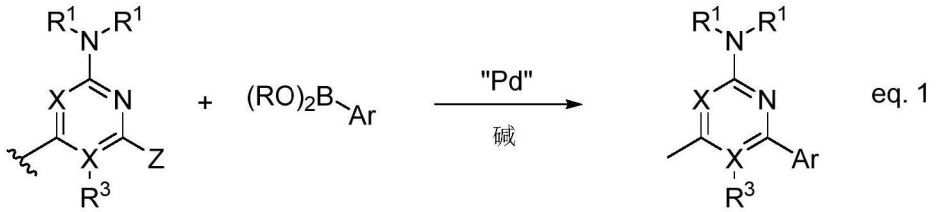
[0367] 通用方法:

[0368] 本领域技术人员将认识到,有多种方法可用于制备如权利要求中所述的分子。通常,用于合成权利要求中所述化合物的有用方法由四部分组成,其可以以任何顺序进行:连接a和b片段(或者通过b环环化形成a-b-c部分),连接b和c片段(或者通过b环环化形成a-b-

c部分)，连接c和d片段，以及修饰所有片段中的官能团。本发明化合物的逆合成的断开成片段a-d对构造以下所示的化合物有用：

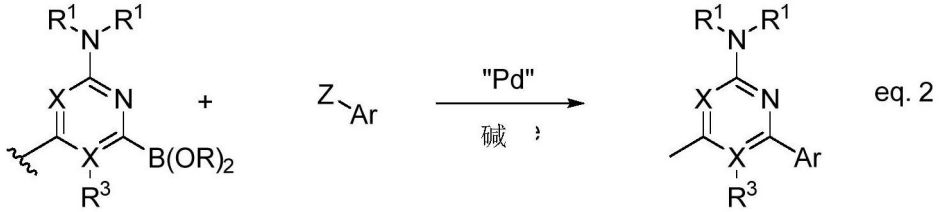
[0369] 

[0370] 用于制备要求保护的化合物的几种方法是示例性的(eq.1-7)。反应式一展示了通过铃木(suzuki)反应形成片段c和d之间的键的一种方法。在eq.1的情况下，Z可以选自适当的基团例如Cl、Br、I、OTf等，以及B(OR)2是硼酸或硼酸酯以及偶合通过过度金属(较佳地具有适合配体的钯)介导。

[0371] 

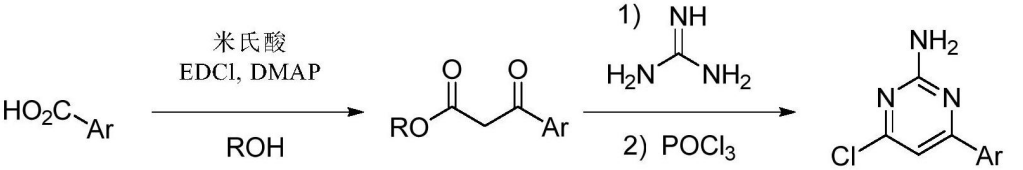
eq. 1

[0372] 该偶合可以通过使用有机或无机碱进行辅助，和本领域已知的多种多样的条件有助于铃木偶合。偶合配偶体(coupling partner)的官能化也可以如eq.2所例示的那样逆转。本领域技术人员将认识到，还存在其他可能也将产生期望产物的组合。

[0373] 

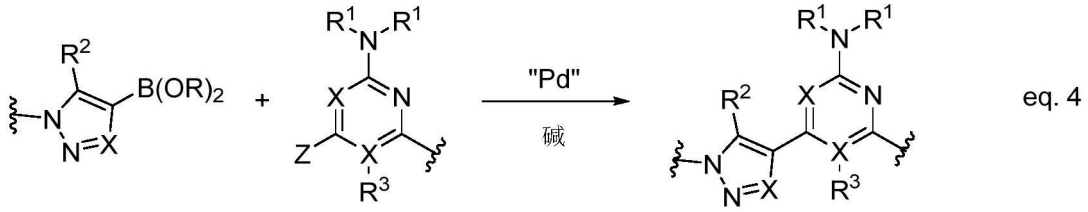
eq. 2

[0374] 反应式三展示了另一个形成c-d片段的方法。在eq.3的情况下，使合适的芳基丙烯酸与米氏酸(Meldrum's acid)，以及适当的促进试剂(如EDCI和DMAP，尽管其他试剂也将提供期望产物)缩合，从而得到相应的芳基酮酯(arylketoester)。之后酮酯与胍缩合导致形成相应的2-氨基-3羟基-芳基嘧啶，其可通过用$POCl_3$或其他的适合试剂处理转而转化为相应的氯化物。

[0375] 

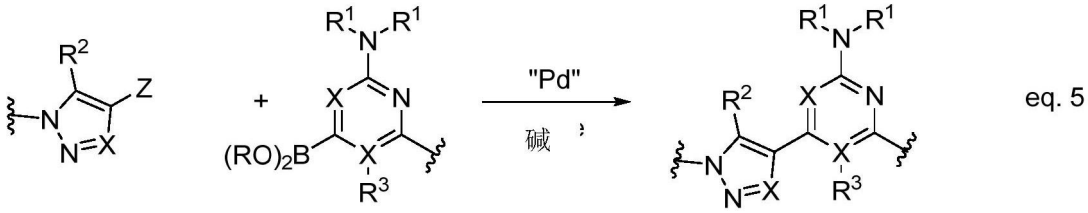
eq. 3

[0376] c和b片段之间的键的形成可在形成c和d片段的连接之前或之后发生，并且可在连接c和b片段之前或之后进一步修饰基团。反应式四展示了通过铃木偶合来连接c和b片段的一种方法。

[0377] 

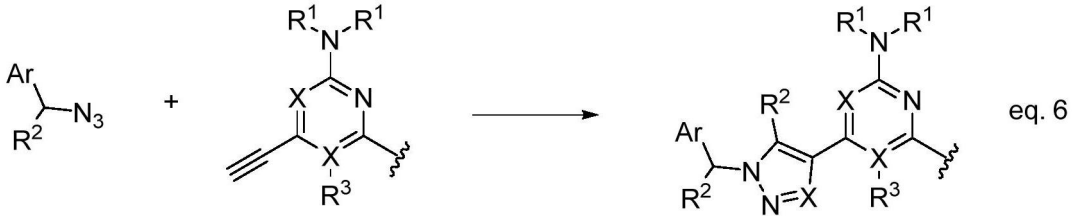
eq. 4

[0378] 在eq.4的情况下,Z可以选自适当的基团例如Cl、Br、I、OTf等,以及B(OR)2是硼酸或硼酸酯以及偶合通过过度金属(较佳地具有适合配体的钯)介导。该偶合可以通过使用有机或无机碱进行辅助。本领域已知的多种多样的条件将有助于铃木偶合。偶合配偶体的官能化也可以如eq.5所例示的那样逆转。本领域技术人员将认识到,还存在其他可能也将产生期望产物的组合。

[0379] 

eq. 5

[0380] 或者,b片段可通过a和c片段之间通过叠氮化物-炔烃Huisgen1 1,3偶极环加成的环加成形成(反应式六)。在eq.6的情况下,适当的官能化的a和c片段可以在叠氮化物和炔烃之间的环加成反应中结合在一起。可通过使用铜催化剂或其他催化剂促进反应。

[0381] 

eq. 6

[0382] 在片段b是三唑的情况下,该环还可以通过钯介导的叠氮化钠至烯基卤化物的加成反应(Barluenga等人,德国应用化学(Angew.Chem.Int.Ed.),2006,45,6893-6896)、Amberlyst-15催化的叠氮化物至硝基烯的加成反应(Zhang等人,合成(Synthesis),2016,48,131-135)、I_2/TBPB介导的N-甲苯磺酰基腙(tosylhydrozones)与苯胺类的氧化环加成反应(Cai等人,有机通讯(Org.Lett.),2014,16,5108-5111)、和许多其他方法(参见在www.organic-chemistry.org/synthesis/heterocycles/1,2,3-triazoles.shtm的“1,2,3-三唑的合成(Synthesis of 1,2,3-triazoles)”)进行合成。本领域技术人员将理解,存在多种可用于实现该转化的方法。

[0383] 反应式七展示了通过烷基化形成片段a和b之间的键的一种方法。在eq.7的情况下,Z是诸如Cl、Br、I、OTf等的适合的亲电试剂,且偶合可通过使用有机或无机碱介导。为了最有效地制备本发明的任何特定化合物,本领域技术人员将认识到片段的连接的时间选择和顺序和任何片段中存在的官能度的修饰可以在任何给定的制备中变化。

[0384]

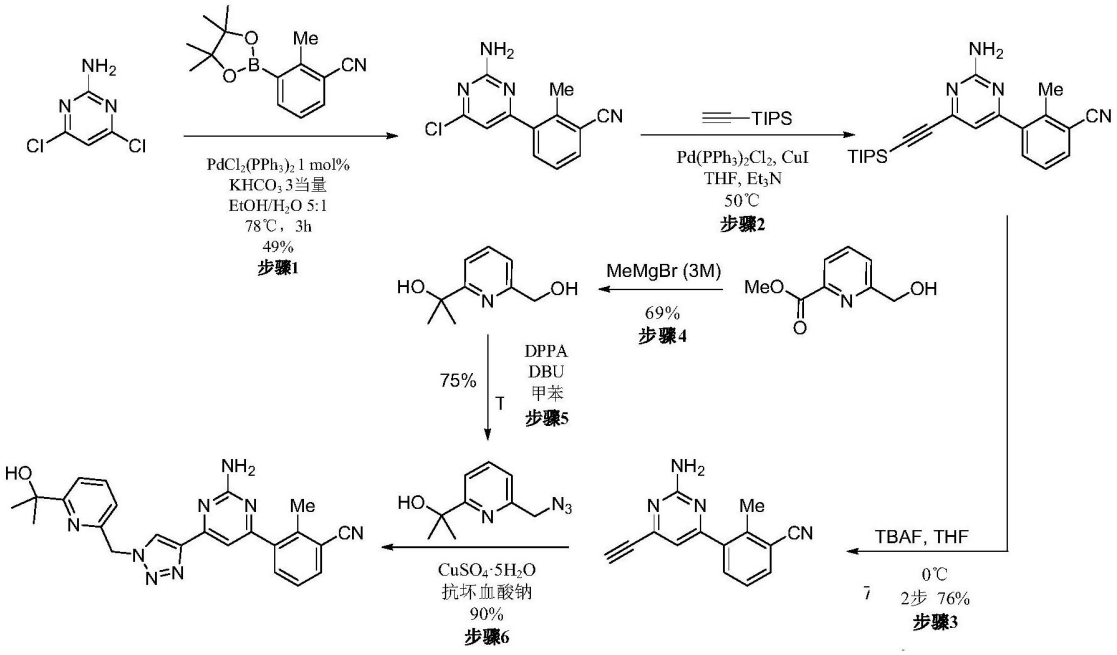
eq. 7

[0385] 上述各种方法已经用于制备本发明的化合物,其中一些在实施例中举例说明。以

下实施例的氘代形式可以通过使用适合的氘代中间体来合成。

[0386] 实施例1:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基]-2-甲基苄腈(methyl benzonitrile)的合成

[0387]



[0388] 步骤1:在250mL配有磁力搅拌的圆底烧瓶中相继装入硼酸酯(boronic ester)(3.89g,16mmol)和2-氨基-4,6-二氯嘧啶(3.67g,22.4mmol)。加入无水乙醇(100mL)随后是$KHCO_3$(4.81g,48mmol)于去离子水(19mL)中的溶液。所得的悬浮液用氮气脱气5分钟。之后加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(112mg,1mol%)并在氮气氛围下经3小时将混合物加热至78℃。在减压下蒸除乙醇并加入去离子水(150mL)。过滤悬浮液并固体用额外的水(100mL)洗涤。然后将固体溶解于丙酮(220mL)中并收集于500mL圆底烧瓶中。加入二氧化硅和寅式盐(1:1,150g)的混合物并在减压下除去溶剂。所得的原料通过硅胶快速色谱法(梯度0%至15%的二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化。获得白色固体状的期望产物(1.91g,49%)。LCMS:方法A,保留时间=2.93min,ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{12}H_9ClN_4$,计算值245.7,实测值245.2

[0389] 步骤2:在圆底烧瓶中,将5.1g(20.8mmol)氯-嘧啶悬浮于42mL的已脱气的THF中。向该悬浮液加入8.68mL(62.4mmol)Et_3N和5.95mL(25.0mmol)TIPS-乙炔。反应混合物搅拌5min,随后加入219mg(0.312mmol)$PdCl_2(PPh_3)_2$和119mg(0.624mmol)CuI。在N_2中在50℃下搅拌反应混合物5h。将反应冷却至室温后,除去溶剂并将原料悬浮于100mL EtOAc,从其中滤除不溶性固体。滤液用(1:1)NH_4Cl/NH_4OH(2x100mL)和10%$Na_2S_2O_4$(1x100mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥、浓缩后,不经进一步纯化用于下一步骤。

[0390] 步骤3:在圆底烧瓶中,将前一步骤的粗TIPS产物溶解于42mL干THF中并冷却至0℃。向其中加入25mL(25.0mmol)TBAF(1.0M于THF中)。在0℃搅拌反应15min。加入饱和的NH_4Cl(100mL)来淬灭反应。用EtOAc(2x 100mL)从水层中萃取有机物。合并的有机层用(1:1)NH_4Cl/NH_4OH(2x100mL)和10%$Na_2S_2O_4$(1x100mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥、浓缩,并通过用40%CH_2Cl_2/己烷研磨从而获得浅棕色固体状的纯产物5。收率:3.71g(76%,2步)。

[0391] 步骤4:在N_2中,在0℃下,经30分钟的过程,向甲基溴化镁(3M于Et_2O中,40mL,120mmol,4.0当量)的溶液中加入2-(羟基甲基)吡啶-2-羧酸甲脂(5.0g,29.9mmol)于THF

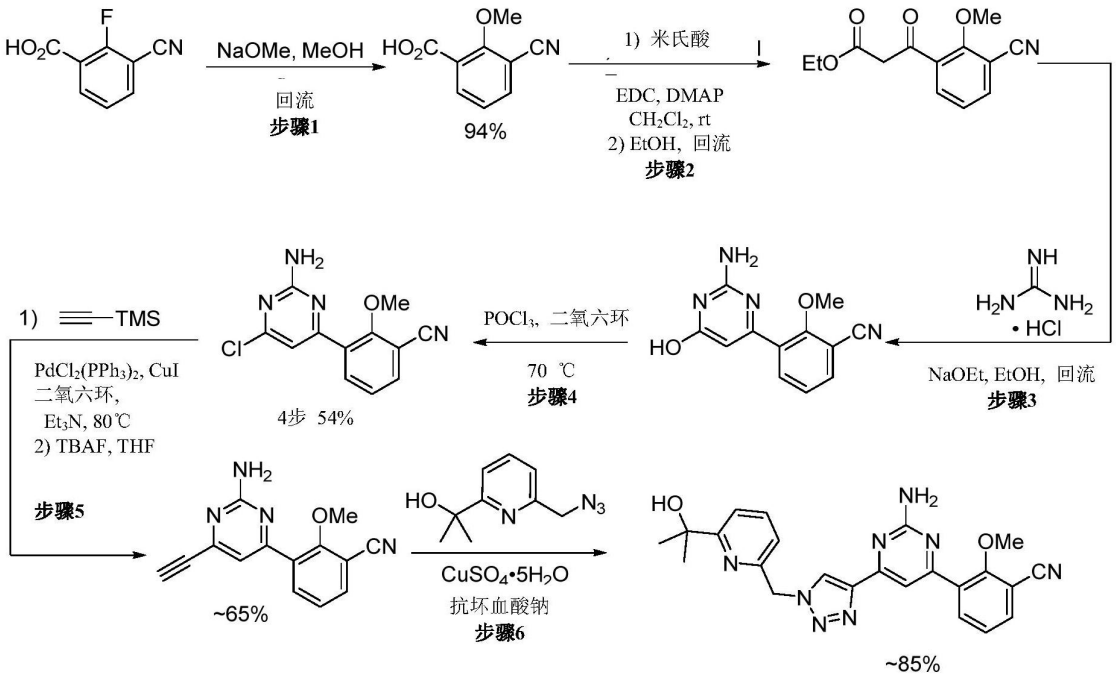
(70mL,0.4M)中的溶液。所得的混合物被允许加热至室温并搅拌3h。反应混合物用NH_4Cl水溶液(55mL)淬灭,并加入EtOAc(50mL)。分离有机相,水相用EtOAc(3x40mL)萃取。合并的有机萃取物用饱和亚硫酸氢钠水溶液(7x 20mL)洗涤,然后干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩从而得到淡黄色液体状的标题化合物(3.45g,69%收率;96%纯度,由LCMS判断)。LCMS:方法A,保留时间=0.722和1.06min,ESI MS$[M+H]^+$对于$C_9H_{13}NO_2$,计算值167.09,实测值167.2

[0392] 步骤5:在N_2中,在0℃下,向2-羟基甲基-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶(5g,29.9mmol,1.0当量)于PhMe(33mL,0.9M)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(diphenylphosphoryl azide)(7.73mL,35.9mmol,1.2当量),随后加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(5.37mL,35.9mmol,1.2当量)。所得的混合物加热至室温并搅拌14h。完成后,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩有机层。将残留物溶解于1N HCl水溶液(2eq,60mmol)中并用MTBE的己烷溶液(3:7,100mL)萃取,有机层用水(50mL)洗,并用2N NaOH水溶液中和用乙酸乙酯(3×75mL)萃取合并的水层用,干燥有机层(Na_2SO_4),通过棉花塞过滤并浓缩滤液以提供淡黄色液体状的纯化合物(3.75g,75%)。LCMS:方法A,保留时间=2.67min,ESI MS$[M+H]^+$$C_9H_{12}N_4O$,计算值193.1,实测值193.2

[0393] 步骤6:将叠氮化物(3.34g,17.4mmol)、炔烃(3.71g,15.8mmol)、硫酸铜(II)(39mg,0.158mmol)和抗坏血酸钠(156mg,0.790mmol)于2:1t-BuOH/H_2O(158mL)中的混合物在60℃下加热13h。真空中除去溶剂,将干燥的残余物加载至硅胶上并通过硅胶色谱法(0-100%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而以提供米白色固体状的期望产物(6.08g,90%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),7.90(d,J=7.8Hz,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.28(s,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),6.90(s,2H),5.81(s,2H),5.23(s,1H),2.55(s,3H),1.38(s,6H).ESI MS$[M+H]^+$$C_{23}H_{23}N_8O$,计算值427.2,实测值427.3.

[0394] 实施例2:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基]-2-甲氧基苄腈的合成

[0395] 流程

[0396] 

[0397] 步骤1:在圆底烧瓶中,将26g(157.5mmol)3-氰基-2-氟代-苯甲酸悬浮于315mL(0.5M)干燥的MeOH中。向该悬浮液中加入144mL(630mmol)NaOMe(25wt%的MeOH溶液)。所得的反应混合物在N_2中回流2h。在冷却至室温之后,在减压下蒸去过量的MeOH以获得浓浆液。向该浆液中加入158mL(473mmol)3M HCl水溶液。产物作为白色固体沉淀,其通过过滤分离。用甲苯共沸除去残留的水,从而获得26.2g(94%)纯产物。

[0398] 步骤2:将43g(297mmol)米氏酸和35g(198mmol)3-氰基,2-甲氧基-苯甲酸悬浮于660mL(0.3M)CH_2Cl_2中。向该悬浮液中加入57g(297mmol)N-(3-二甲基氨丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和24g(198mmol)4-二甲氨基吡啶(DMAP)。在N_2中,在室温下,搅拌反应混合物2h。这时,反应变为均匀的。之后将反应混合物转移至分液漏斗并加入200mL CH_2Cl_2。用1M HCl(2x300mL)和饱和NaCl(300mL)洗涤有机层。有机层用$MgSO_4$干燥、浓缩,且原料不经进一步纯化用于下一步骤中。来自前一步骤的粗米氏酸加合物悬浮于400mL无水EtOH中并回流1.5h。冷却至室温后,在减压下将反应浓缩至初始体积的1/4(~100mL)。EtOH中的产物β-酮酯不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0399] 步骤3:在圆底烧瓶中,将19g(198mmol)胍盐酸盐溶解于300mL(0.7M)EtOH中。向其中加入74mL(198mmol)NaOEt(21wt%的EtOH溶液)。在室温下所得的浑浊的溶液搅拌10min,随后加入于100mL EtOH中的4(来自前面的步骤)。反应混合物在N_2中回流72h。将反应冷却至室温后,加入300mL己烷。沉淀的产物通过过滤获得并且不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0400] 步骤4:将来自前面步骤的粗产物5悬浮于200mL二氧六环中。向其中加入$POCl_3$(186mL,2000mmol)。在70℃下加热反应混合物1.5h。在冷却至室温后,将反应混合物倒入碎冰(~1000g)中并搅拌。(警告:使温度缓慢升至室温使得过量的室温,使得过量的$POCl_3$因冰融化被淬灭从而避免剧烈反应)。在$POCl_3$淬灭之后,分小部分加入固体K_2CO_3(691g,5000mmol)来淬灭得到的HCl和H_3PO_4。用CH_2Cl_2(3x500mL)萃取水层。用饱和的NaCl(500mL)洗涤合并的有机层并用$MgSO_4$干燥。在减压下除去溶剂以获得棕色固体。用10%的CH_2Cl_2/己

烷研磨粗产物,以获得纯产物(28g,经4个步骤54%)。

[0401] 步骤5:在圆底烧瓶中,将7.7g(29.3mmol)氯-嘧啶6悬浮于60mL(1:1二氧六环/Et_3N)中。向该悬浮液中加入TMS-乙炔(20.3mL,146mmol),随后加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(2.6g,2.93mmol)和CuI(558mg,2.93mmol)。在N_2中反应混合物在80℃下搅拌1h。将反应冷却至室温后,加入硅胶(~100g)并在减压下移除溶剂。吸附于硅胶的原料用80%(EtOAc/己烷)通过色谱法纯化。发现7的收率是5.5g(58%)。

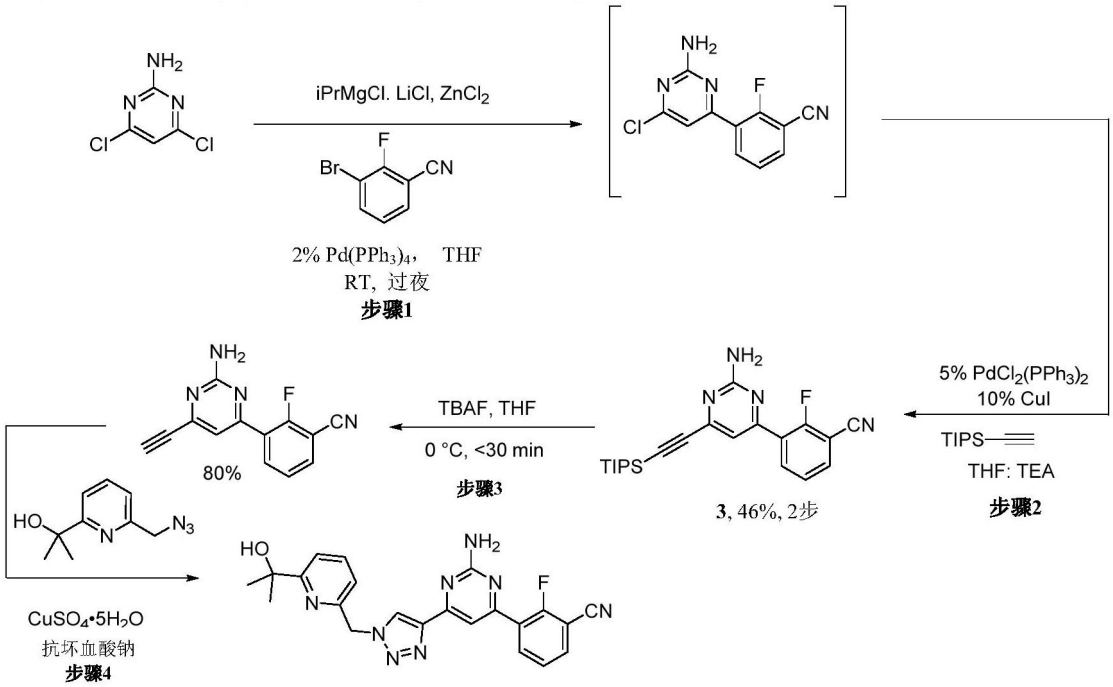
[0402] 步骤6:在圆底烧瓶中,将5.1g(15.7mmol)7溶解于干燥的THF(30mL)中。向其中加入16.5mL(16.5mmol)TBAF(1.0M的THF溶液)。反应在室温下搅拌30min。向反应加入硅胶(~100g)并在减压下蒸发溶剂。吸附于硅胶的原料用50%(1:1已烷:CH_2Cl_2/EtOAc)通过色谱法纯化。收率3.2g(80%)。

[0403] 步骤7:向叠氮化物(实施例1,步骤5,294mg,1.53mmol,1.0当量)和炔烃(382mg,1.53mmol,1.0当量)于2:1t-BuOH/H_2O(5mL,0.3M)中的溶液中加入$CuSO_4$(7.2mg,0.029mmol,5mol%)和抗坏血酸钠(60.0mg,0.305mmol,20mol%)。所得的混合物在55℃下搅拌0.5h。完成后,将反应混合物冷却至室温并用CH_2Cl_2(10mL)稀释。分离有机相并用CH_2Cl_2(10mL)再次萃取水相。浓缩合并的萃取物并通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2→95:5的CH_2Cl_2:MeOH)所得的残余物,从而得到浅米黄色(pale beige)固体状的标题化合物(604mg,89%收率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(d,J=1.0Hz,1H),8.04-7.98(m,1H),7.92(d,J=0.8Hz,1H),7.78-7.64(m,2H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.28(td,J=7.8Hz,0.8Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),5.75(brs,2H),5.15(brs,2H),4.74(s,1H),3.94(d,J=0.8Hz,3H),1.54(d,J=0.8Hz,6H).ESI计算值$C_{23}H_{23}N_8O_2$[M+H]:443.19,实测值:443.2.

[0404] LCMS保留时间:2.8分钟,方法A

[0405] 实施例3:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基]-2-氟代苄腈的合成

[0406]



[0407] 步骤1:在0℃下,用20min向搅拌的3-溴-2-氟代苄腈(26g,130mmol)的溶液中滴加

iPrMgCl。LiCl溶液(100mL,130mmol,1.3M于THF中)。得到的溶液在0℃下搅拌50min并加入在0℃下加入$ZnCl_2$(17.72g,130mmol)。将反应混合物温热至室温并在同样的温度下搅拌25min。然后,加入化合物1(16.4g,100mmol)并搅拌10min。之后加入$Pd(PPh_3)_4$(2.32g,2mmol)并在室温下搅拌12h。反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(500mL)淬灭,用EtOAc(3x 300mL)萃取,并用Na_2SO_4干燥.蒸发合并的有机层,从而得到28g粗品2,其不经进一步纯化而被用于下一步骤。

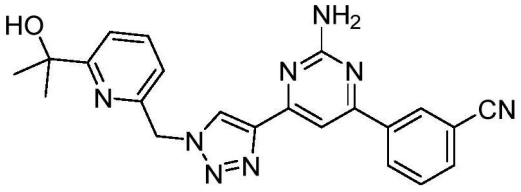
[0408] 步骤2:在室温下,向搅拌的化合物3(24g,96.52mmol)的溶液中加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(3.38g,4.82mmol)、CuI(1.84g,9.65mol)、THF/Et_3N(1:1,482mL)并用N_2脱气30min。然后用15min滴加三异丙基乙炔(130mL,579.15mmol)(反应混合物转为微红色)并回流反应混合物90min。LCMS和TLC显示2完全消耗。用旋蒸蒸发溶剂。使用甲苯(2x 200mL)共沸物去除过量的Et_3N。将粗反应混合物与硅胶混合并直接加载至快速柱上。溶剂梯度由己烷中的10%变至20%至30%至40%至50%EA。在己烷中的40%EA时得到纯的固体产物3(15.13g,46%经2个步骤)。

[0409] 步骤3:在0℃下向搅拌的化合物4(15g,37.97mmol)的溶液中经15min滴加TBAF(37.97mL,1M的THF溶液)并在0℃下搅拌<30min。TLC显示无SM(因$nBuN^+$正离子LC MS不可信)。在0℃下反应混合物用饱和的NH_4Cl水溶液(200mL)淬灭,用EtOAc(3x250mL)萃取,用Na_2SO_4干燥并蒸发得到粗品4.向所述粗品中加入200ml 10%EtOAc的己烷溶液,然后进行超声处理。分离上层液体部分,并向固体残余物中加入EtOAc/CH_2Cl_2(200mL,1:1)。向得到的浆液中加入己烷(600mL)使沉淀并超声处理5min。过滤沉淀物并在高真空度下干燥,从而以80%收率得到4(7.2g)。

[0410] 步骤4:与实施例1中进行的相同

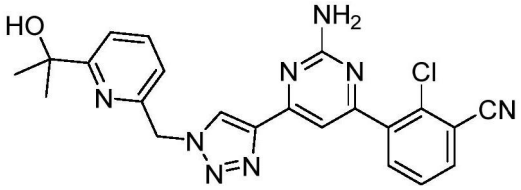
[0411] ^1H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.62(s,1H),8.45-8.38(m,1H),8.02-7.95(m,1H),7.88-7.81(m,2H),7.65(dd,J=8.0Hz,1H),7.62-7.56(m,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),6.30(brs,2H),5.86(s,2H),4.62(s,1H),1.48(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{19}FN_8O$,计算值431.4,实测值431.2

[0412] 实施例4:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基]苄腈

[0413] 

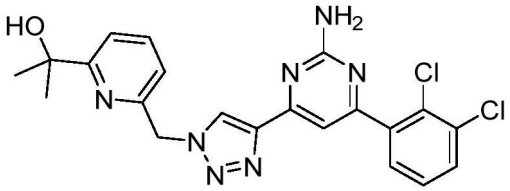
[0414] 类似实施例2地由3-氰基苯甲酸起始制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.71(d,J=1.2Hz,1H),8.59(q,J=1.5Hz,1H),8.47(dq,J=8.2,1.4Hz,1H),8.00(dq,J=7.7,1.4Hz,1H),7.87-7.69(m,3H),7.61(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.11(dt,J=7.7,1.1Hz,1H),6.92(s,2H),5.83(s,2H),5.23(d,J=1.2Hz,1H),1.38(d,J=1.2Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0415] 实施例5:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)嘧啶-4-基]-2-氯代苄腈

[0416] 

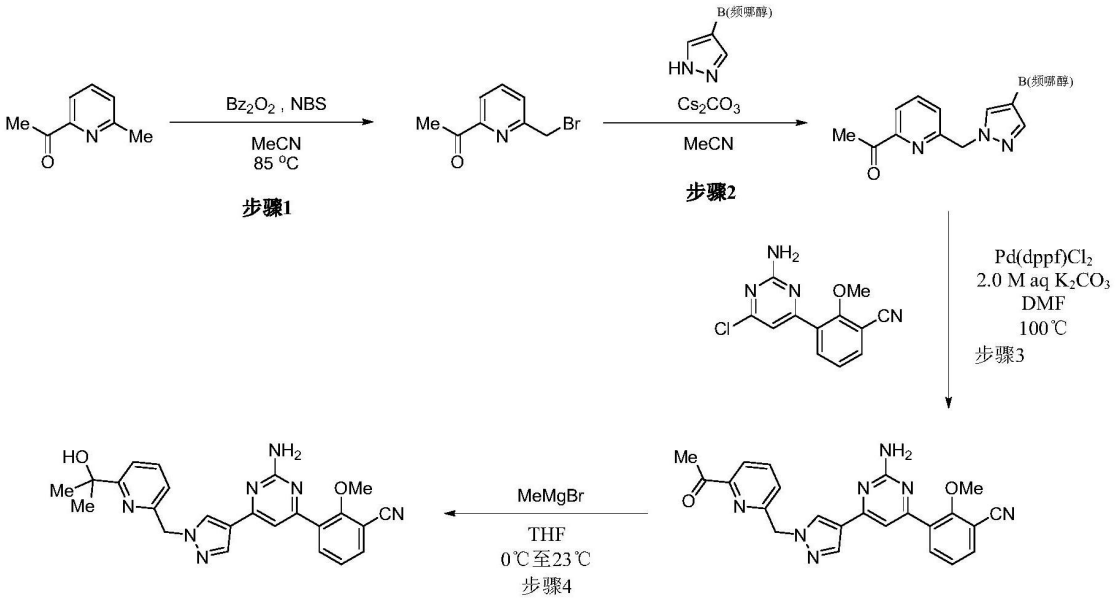
[0417] 类似实施例1地由2-氯-3-氰基硼酸起始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.67(s,1H),8.02-7.93(m,2H),7.84(t,J=7.8Hz,1H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.66(d,J=7.6Hz 1H),7.62(s,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),6.37(brs,2H),5.87(s,2H),4.63(s,1H),1.48(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{19}ClN_8O$,计算值447.9,实测值447.2.

[0418] 实施例6:2-[6-({4-[2-氨基-6-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)吡啶-2-基]丙-2-醇

[0419] 

[0420] 类似实施例1地由2,3-二氯硼酸与起始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.62(s,1H),7.84(t,J=7.8Hz,1H),7.74-7.62(m,2H),7.61-7.45(m,3H),7.23(d,J=7.5Hz,1H),6.21(s,1H),5.85(s,2H),1.48(m,9H);LC-MS保留时间2.96min,方法B,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{19}Cl_2N_7O$,计算值456.1,实测值456.2

[0421] 实施例7:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-2-基]甲基}-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基]-2-甲氧基苄腈

[0422] 

[0423] 步骤1:在N_2中,向喷射中的(sparged)2-乙酰基-6-甲基吡啶(3.0g,22.2mmol,1.0当量)于MeCN(100mL,0.2M)的溶液中加入过氧化苯甲酰(538mg,2.2mmol,0.1当量),随后加入N-溴代琥珀酰亚胺(4.7g,26.6mmol,1.2当量)。烧瓶装配上回流冷凝器,将混合加热至85℃并搅拌28h。完成后,加入饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液(50mL),搅拌双相混合物10分钟。将混合物转移至容纳着EtOAc(100mL)和1:1的水:饱和的$Na_2S_2O_3$(100mL)的分液漏斗中。收集有机相

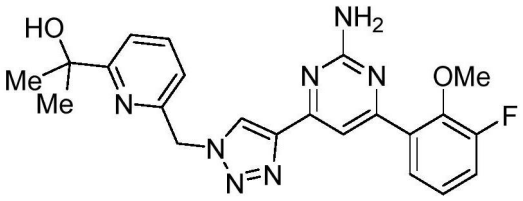
并用2x50mL的EtOAc萃取水相。用$MgSO_4$干燥合并的有机萃取物并真空浓缩。所得的残余物通过柱色谱法纯化(己烷→9:1的己烷:EtOAc),以得到浅橙色油状的标题化合物(2.65g,56%收率)。

[0424] 步骤2:1-(6-(溴甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(1.0g,4.7mmol,1.0当量)和4-吡唑硼酸频哪醇(pinacol)酯(997mg,5.1mmol,1.1当量)被容纳于MeCN(23mL,0.2M)中并加入Cs_2CO_3(1.7g,5.1mmol,1.1当量)。所得的混合物在室温下搅拌4h。完成后,混合物用CH_2Cl_2(20mL)稀释并通过过滤漏斗过滤。滤液经真空浓缩以提供标题化合物,其不经进一步纯化用于后续反应中。

[0425] 步骤3:使1-(6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(301mg,0.92mmol,1.2当量)和3-(2-氨基-6-氯代嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄腈(实施例2,步骤4,200mg,0.77mmol,1.0当量)于DMF(33mL,0.9M)中的溶液和2.0M K_2CO_3水溶液(0.8mL,2.0当量)用N_2喷射流10分钟。此后,加入Pd(dppf)Cl_2(55.6mg,0.04mmol,0.1当量),将反应混合物加热至100℃经16h。完成后,用CH_2Cl_2(10mL)和H_2O(10mL)反应混合物。将双相混合物转移至分液漏斗中并收集有机相。用2x10mL CH_2Cl_2萃取水相,合并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。棕色残留物通过柱色谱法纯化(7:3己烷:EtOAc→EtOAc),从而得到黄色油状的标题化合物(190mg,收率58%)。

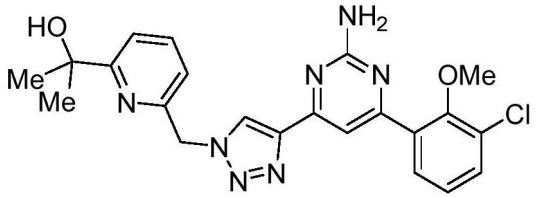
[0426] 步骤4:在N_2中在0℃下,向3-(6-(1-((6-乙酰基吡啶-2-基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氨基嘧啶-4-基)-2-甲氧基苄腈(190mg,0.45mmol,1.0当量)于THF(8.2mL,0.05M)的溶液中加入MeMgBr(0.8mL,1.1mmol,2.5当量,1.4M于3:1的THF:甲苯中)。将所得的混合物温热至室温并搅拌21h。完成后,反应通过加入饱和的NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭。将双相混合物转移至分液漏斗中并用3x10mL EtOAc萃取。合并的有机萃取用用盐水(10mL)洗涤、用$MgSO_4$干燥并真空浓缩。残留物通过反相HPLC(19:1→1:19H_2O:MeCN with 0.1%CF_3CO_2H)纯化,从而得到白色固体状的标题化合物(10mg,5%yield)。^1H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.80(d,J=14.1Hz,1H),8.35(d,J=6.3Hz,1H),8.15-8.07(m,1H),7.97-7.77(m,3H),7.65-7.54(m,1H),7.17-7.09(m,1H),5.58(s,2H),4.00(s,3H),2.65(s,3H),1.48(s,9H);LC-MS保留时间2.52min LC-MS,方法B,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{23}N_7O_2$,计算值441.2,实测值441.3

[0427] 实施例8:2-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氟代-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-丙醇

[0428] 

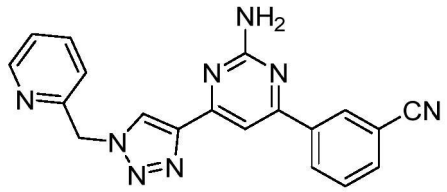
[0429] 类似实施例1地制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30-8.25(m,1H),7.94-7.89(m,1H),7.73(t,J=7.9Hz,1H),7.56(d,J=7.7Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.23-7.05(m,3H),5.75(s,2H),5.07(s,2H),4.74(s,1H),3.94(s,3H),1.55(s,6H);LC-MS保留时间2.89min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$$C_{22}H_{23}FN_7O_2$,计算值436.2,实测值436.3.

[0430] 实施例9:2-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-丙醇

[0431] 

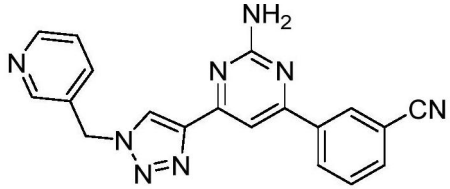
[0432] 类似实施例1地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.27(d,J＝1.2Hz,1H),7.95(d,J＝1.3Hz,1H),7.77-7.64(m,2H),7.48(dt,J＝8.0,1.5Hz,1H),7.37(d,J＝8.0Hz,1H),7.19-7.08(m,2H),5.75(s,2H),5.11(s,2H),4.73(s,1H),3.77(s,3H),1.55(s,6H);LC-MS保留时间3.04min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{23}ClN_7O_2$,计算值452.2,实测值452.3.

[0433] 实施例10:m-(2-氨基-6-{1-[(2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[0434] 

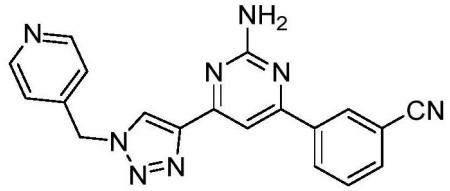
[0435] 类似实施例4地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.65(s,1H),8.46(t,J＝1.6Hz,1H),8.41-8.34(m,1H),8.31(dt,J＝8.0,1.4Hz,1H),7.91(s,1H),7.80-7.68(m,2H),7.60(t,J＝7.8Hz,1H),7.34-7.28(m,1H),5.76(s,3H),5.22(s,2H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{19}H_{14}N_8$,计算值355.1,实测值355.2.

[0436] 实施例11:m-(2-氨基-6-{1-[(3-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈。

[0437] 

[0438] 类似实施例4地制备标题化合物,从而提供59mg棕褐色(tan)固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J＝1.1Hz,1H),8.68(dd,J＝2.2,1.0Hz,1H),8.57(dq,J＝3.1,1.4Hz,2H),8.46(ddd,J＝8.0,1.9,1.1Hz,1H),7.99(dq,J＝7.8,1.3Hz,1H),7.82-7.78(m,2H),7.74(td,J＝7.8,1.0Hz,1H),7.48-7.40(m,1H),6.89(s,2H),5.78(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{19}H_{14}N_8$,计算值355.1,实测值355.3.

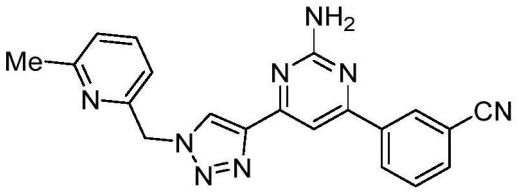
[0439] 实施例12:m-(2-氨基-6-{1-[(4-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈.

[0440] 

[0441] 类似实施例4地制备标题化合物,从而提供66mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,J＝1.2Hz,1H),8.63-8.54(m,3H),8.47(ddd,J＝8.0,1.8,1.1Hz,1H),

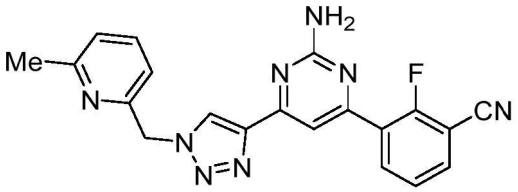
8.03-7.96(m,1H),7.81(d,J＝1.3Hz,1H),7.78-7.68(m,1H),7.31-7.23(m,2H),6.90(s,2H),5.81(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{19}H_{14}N_8$,计算值355.1,实测值355.3.

[0442] 实施例13:m-(2-氨基-6-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈.

[0443] 

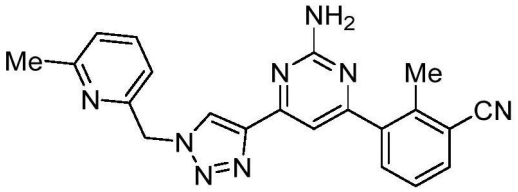
[0444] 类似实施例4地制备标题化合物,从而提供14mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.68(d,J＝2.0Hz,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J＝8.1Hz,1H),8.03-7.96(m,1H),7.81(d,J＝1.9Hz,1H),7.78-7.69(m,2H),7.24(d,J＝7.8Hz,1H),7.11(d,J＝7.7Hz,1H),6.92(s,2H),5.78(d,J＝2.0Hz,2H),2.45(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{16}N_8$,计算值369.2,实测值369.3.

[0445] 实施例14:3-(2-氨基-6-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-氟代苄腈.

[0446] 

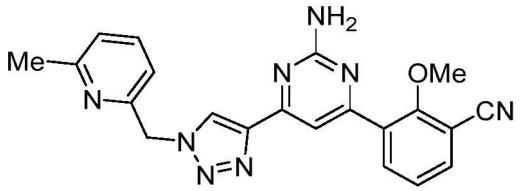
[0447] 类似实施例3地制备标题化合物,从而提供13mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.67(s,1H),8.35-8.27(m,1H),8.26-8.18(m,1H),8.09(dd,J＝7.7,6.1Hz,2H),7.72(t,J＝7.7Hz,1H),7.62(d,J＝2.4Hz,1H),7.23(d,J＝7.8Hz,1H),6.98(s,2H),5.78(s,2H),2.45(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{15}FN_8$,计算值387.1,实测值387.3.

[0448] 实施例15:6-(2-氨基-6-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-甲基苯甲腈

[0449] 

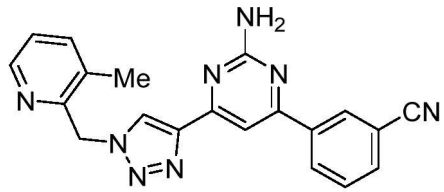
[0450] 类似实施例1地制备标题化合物,从而提供75mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.66(d,J＝1.3Hz,1H),7.95-7.86(m,1H),7.80-7.67(m,2H),7.52(t,J＝7.8Hz,1H),7.27(d,J＝1.4Hz,1H),7.23(d,J＝7.8Hz,1H),7.09(d,J＝7.7Hz,1H),6.90(s,2H),5.77(s,2H),2.55(s,3H),2.45(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}N_8$,计算值383.2,实测值383.3.

[0451] 实施例16:3-(2-氨基-6-{1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-甲氧基苯甲腈(anisonotrile)

[0452] 

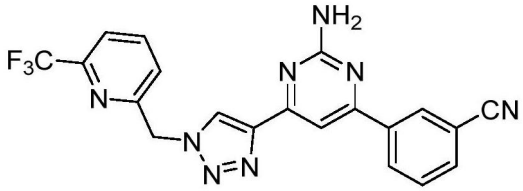
[0453] 类似实施例2地制备标题化合物，从而提供84mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.65(d,J＝1.1Hz,1H),8.07(ddd,J＝7.8,1.8,1.0Hz,1H),7.99-7.90(m,1H),7.72(t,J＝7.7Hz,1H),7.63(d,J＝1.0Hz,1H),7.49-7.39(m,1H),7.23(d,J＝7.8Hz,1H),7.11(d,J＝7.7Hz,1H),6.90(s,2H),5.77(s,2H),3.84(d,J＝1.7Hz,3H),2.45(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}N_8O$,计算值399.2,实测值399.3.

[0454] 实施例17:m-(2-氨基-6-{1-[(3-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[0455] 

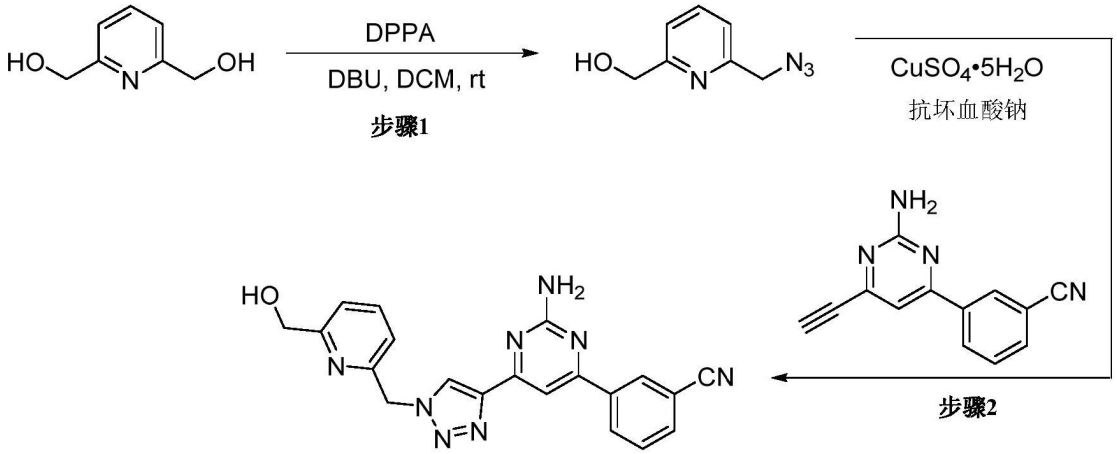
[0456] 与实施例4类似地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(d,J＝2.1Hz,1H),8.60-8.57(m,1H),8.50-8.44(m,1H),8.37(d,J＝4.6Hz,1H),8.03-7.98(m,1H),7.85(d,J＝2.3Hz,1H),7.75(td,J＝7.7,2.4Hz,2H),7.35(dd,J＝7.0,4.3Hz,1H),5.91(d,J＝2.3Hz,2H),4.70(bs,2H),2.41(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{16}N_8O_3$,计算值369.2,实测值369.2.

[0457] 实施例18:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈的合成

[0458] 

[0459] 类似实施例4地制备标题化合物，从而提供74mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(d,J＝1.1Hz,1H),8.59(d,J＝1.4Hz,1H),8.47(ddt,J＝8.0,1.9,1.2Hz,1H),8.16(t,J＝7.9Hz,1H),8.00(dq,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.91(d,J＝7.8Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.75(t,J＝7.9Hz,1H),7.61(d,J＝7.9Hz,1H),6.93(s,2H),5.99(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{13}F_3N_8$,计算值423.1,实测值423.2.

[0460] 实施例19:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

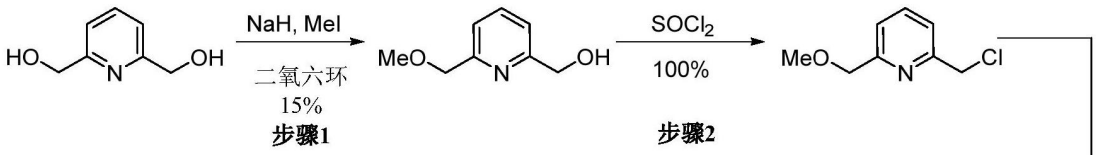


[0461]

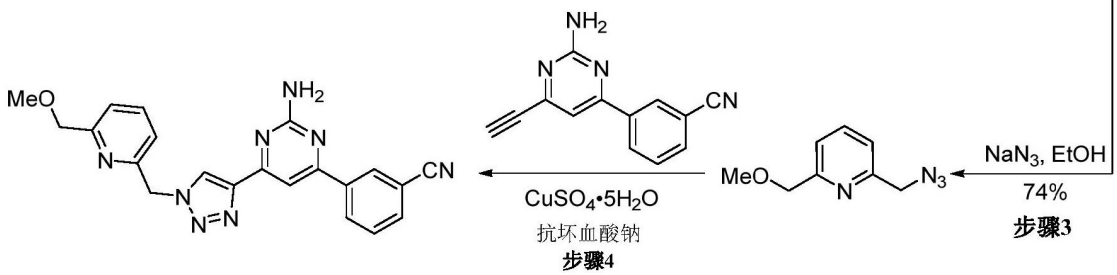
[0462] 步骤1:将二醇(696mg,5mmol)和DBU(0.9mL,6mmol)于二氯甲烷(15mL)中的混合物冷却至0℃。滴加DPPA(1.3mL,6mmol),所得的混合物在0℃下在搅拌15分钟并在室温下搅拌过夜。加入寅式盐(Celite)(5g),以及将混合物蒸发至干并通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc 90:10至60:40)纯化,从而提供所需的叠氮化物(83mg,10%)。

[0463] 步骤2:使用叠氮化物衍生物和m-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)苄腈(来自实施例4)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.59(dd,J=1.8,1.8Hz,1H),8.47(ddd,J=8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.00(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.85(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.75(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.46(d,J=7.8Hz,1H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),6.93(s,2H),5.81(s,2H),4.54(d,J=5.8Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{16}N_8O$,计算值385.2,实测值385.2.

[0464] 实施例20:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈



[0465]



[0466] 步骤1:在室温下在氮气氛围中,向于二氧六环(100mL)中的12g氢化钠(300mmol,60%分散于矿物油中,1e.q.)中加入2,6-吡啶二甲醇(41.8g,300mmol)于二氧六环(600mL)的悬浮液。该悬浮液搅拌15分钟。加入碘甲烷(42.6g,300mmol)并且将所得的混合物经2小时加热至50℃。TLC分析表明~50%的起始原料被转化。用水淬灭反应,之后用乙酸乙酯(500mL x 3)萃取。乙酸乙酯层用water(200mL)和盐水洗。乙酸乙酯溶液用硫酸钠干燥1小时,过滤并浓缩。所得的油状残留物通过硅胶柱纯化,用二氯甲烷/甲醇(从2%至5%的甲

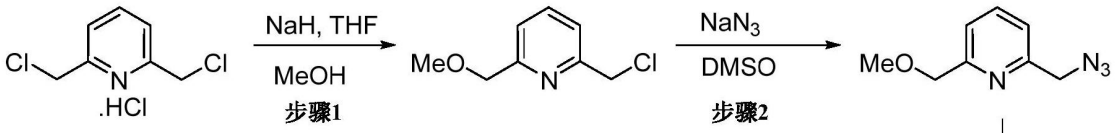
醇)洗脱,从而得到粉色油状的6.6g化合物1,以15%的收率。

[0467] 步骤2:于$SOCl_2$(30mL)中的步骤1的产物(3.4g,17.0mmol)在40℃下搅拌过夜。浓缩混合物,从而得到白色固体状的产物(3.6g,100%)。

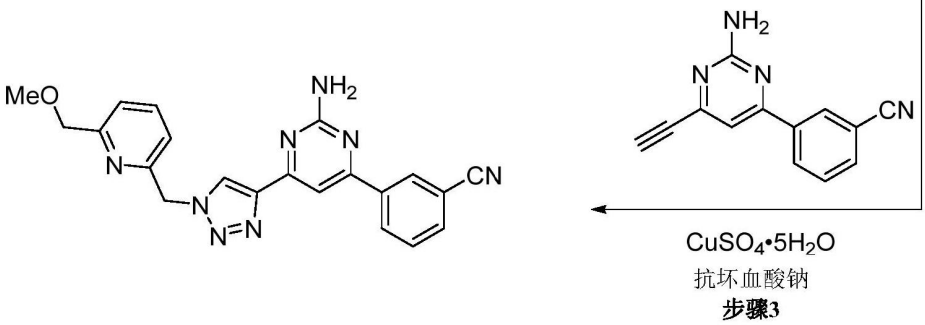
[0468] 步骤3:将EtOH中的步骤2的产物(1.16g,6.8mmol,1.0eq)和NaN_3(1.3g,20.3mmol,3.0eq)加热至回流过夜。浓缩该混合物以得到粗品,其在FCC(PE/EA=5/1)上纯化,从而得到白色固体状的产物(0.9g,74%)。

[0469] 步骤4:使用实施例1的一般步骤,合成标题化合物,从而提供64mg黄褐色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.59(td,J=1.8,0.6Hz,1H),8.47(ddd,J=8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.04-7.96(m,1H),7.86(t,J=7.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.77-7.69(m,1H),7.40-7.36(m,1H),7.25-7.19(m,1H),6.92(bs,2H),5.83(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{21}H_{18}N_8O$,计算值399.2,实测值399.3.

[0470] 上述标题化合物还可如下所示地获得。

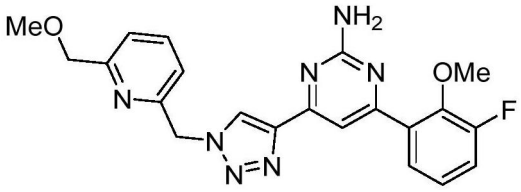


[0471]



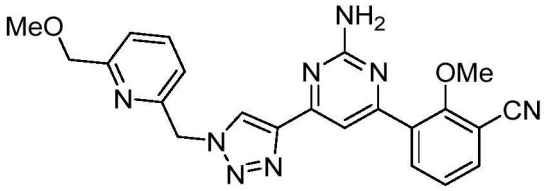
[0472] 实施例21:6-(3-氟代-2-甲氧基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0473]



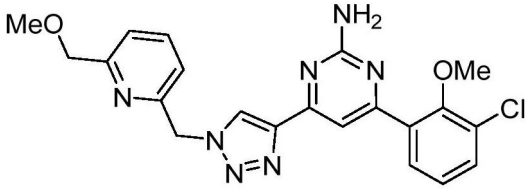
[0474] 与实施例20类似地制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.60(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.45-7.36(m,2H),7.28-7.18(m,2H),6.81(s,2H),5.81(s,2H),4.46(s,H),3.84(s,3H),3.35(s,3H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{21}H_{21}FN_7O_2$,计算值422.2,实测值422.3.

[0475] 实施例22:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲氧基苯甲腈

[0476] 

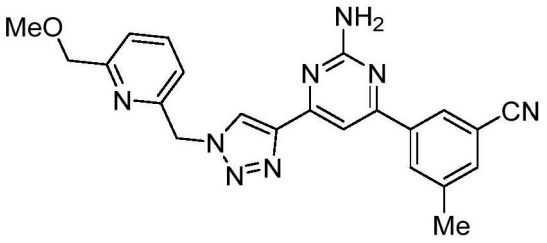
[0477] 起始自相应的叠氮化物和炔烃,与实施例20类似地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(s,1H),8.08(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.99(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.88(t,J=7.7Hz,1H),7.69(s,1H),7.47(t,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=7.9Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),5.86(s,2H),4.47(s,2H),3.88(s,3H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}N_8O_2$,计算值429.2,实测值429.3.

[0478] 实施例23:6-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0479] 

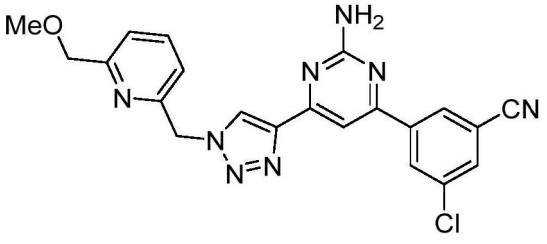
[0480] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=0.9Hz,1H),7.94-7.88(m,1H),7.73-7.62(m,2H),7.50-7.43(m,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.19-7.07(m,2H),5.71(s,2H),5.24(s,2H),4.58(s,2H),3.88-3.61(s,3H),3.48(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{20}ClN_7O_2$,计算值438.1,实测值438.3.

[0481] 实施例24:5-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-3-甲基苯甲腈

[0482] 

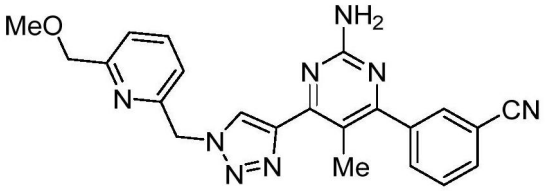
[0483] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.42-8.36(m,1H),8.32(d,J=0.8Hz,1H),7.86(t,J=7.8Hz,1H),7.83(s,1H),7.81(s,1H),7.39(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),6.92(s,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H),2.46(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0484] 实施例25:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-5-氯代苄腈

[0485] 

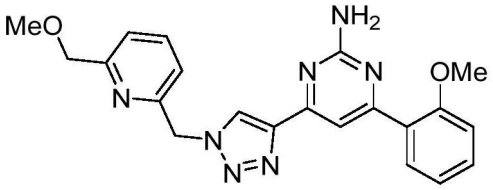
[0486] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.62(t,J=1.5Hz,1H),8.54(dd,J=2.1,1.6Hz,1H),8.22(dd,J=2.1,1.4Hz,1H),7.90-7.82(m,2H),7.42-7.36(m,1H),7.26-7.19(m,1H),7.00(s,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}ClN_8O$,计算值433.1,实测值433.2.

[0487] 实施例26:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-5-甲基-4-嘧啶基]苄腈

[0488] 

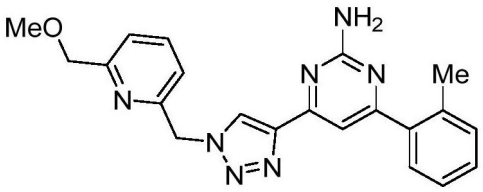
[0489] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.02(s,1H),7.97-7.92(m,1H),7.88(m,2H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),6.61(s,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H),2.37(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.2.

[0490] 实施例27:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(o-甲氧基苯基)-2-嘧啶基胺

[0491] 

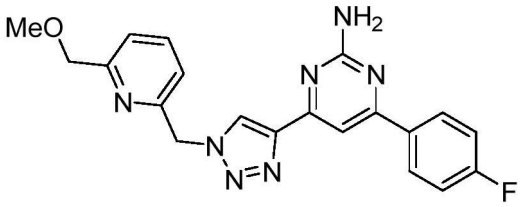
[0492] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(o-甲氧基基苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.27(s,1H),7.99(s,1H),7.83(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.69(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.44-7.36(m,2H),7.11-6.96(m,3H),5.71(s,2H),5.12(s,2H),4.58(s,2H),3.90(s,3H),3.49(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{21}N_7O_2$,计算值404.2,实测值404.2.

[0493] 实施例28:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(o-甲基苯基)-2-嘧啶基胺

[0494] 

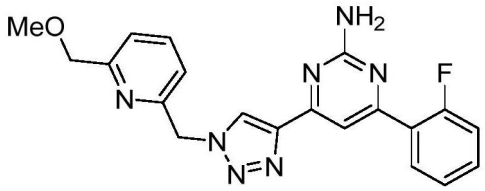
[0495] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(o-甲基苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),7.70(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.56(s,1H),7.50-7.38(m,2H),7.37-7.27(m,3H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),5.72(s,2H),5.19(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H),2.44(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{21}N_7O$,计算值388.2,实测值388.3.

[0496] 实施例29:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(p-氟代苯基)-2-嘧啶基胺

[0497] 

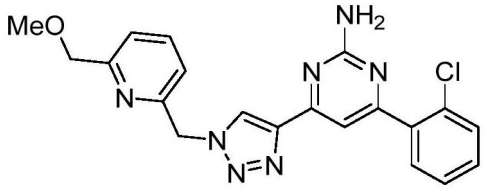
[0498] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(p-氟代苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),8.16-8.07(m,2H),7.88(s,1H),7.71(d,J=7.8,7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.21-7.13(m,2H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),5.73(s,2H),5.08(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{18}FN_7O$,计算值392.2,实测值392.2.

[0499] 实施例30:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(o-氟代苯基)-2-嘧啶基胺

[0500] 

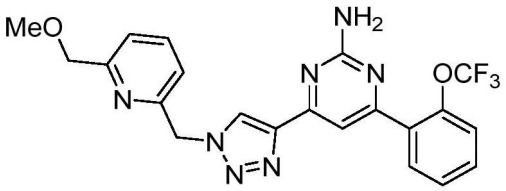
[0501] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(o-氟代苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),8.00(ddd,J=7.8,7.8,1.9Hz,1H),7.92(d,J=2.2Hz,1H),7.71(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.48-7.37(m,2H),7.27(ddd,J=7.8,7.8,1.2Hz,1H),7.17(ddd,J=11.3,8.3,1.1Hz,1H),7.0.9(d,J=8.3Hz,1H),5.72(s,2H),5.16(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{18}FN_7O$,计算值392.2,实测值392.3.

[0502] 实施例31:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(o-氯代苯基)-2-嘧啶基胺

[0503] 

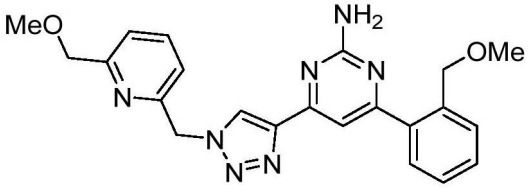
[0504] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(o-氯代苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地的制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(s,1H),7.74(s,1H),7.69(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.66-7.54(m,1H),7.54-7.45(m,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.40-7.34(m,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),5.72(s,2H),5.16(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{18}ClN_7O$,计算值408.1,实测值408.3.

[0505] 实施例32:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(o-三氟代甲氧基苯基)-2-嘧啶基胺

[0506] 

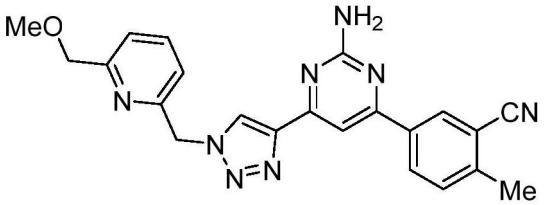
[0507] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-乙炔基-6-(o-三氟代甲氧基苯基)-2-嘧啶基胺(其以类似于实施例1的步骤1-3制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),7.83-7.80(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.71(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.52-7.36(m,4H),7.11(d,J=7.8Hz,1H),5.72(s,2H),5.15(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}F_3N_7O_2$,计算值458.1,实测值458.2.

[0508] 实施例33:4-[o-(甲氧基甲基)苯基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0509] 

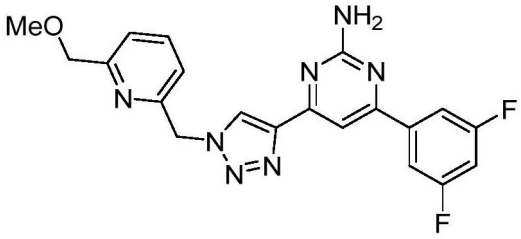
[0510] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和6-乙炔基-4-(o-(甲氧基甲基)苯基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.29(s,1H),7.70(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.65(s,1H),7.60-7.52(m,2H),7.51-7.34(m,3H),7.10(d,J=7.7Hz 1H),5.72(s,2H),5.12(s,2H),4.64(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),3.35(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{23}N_7O_2$,计算值418.2,实测值.

[0511] 实施例34:4-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲基苯甲腈

[0512] 

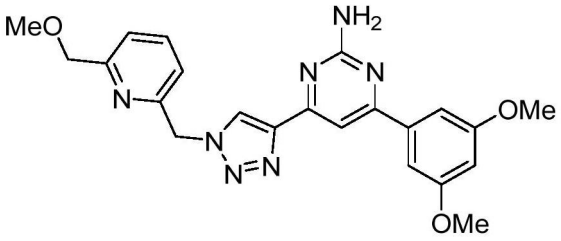
[0513] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)-2-甲基苯甲腈(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以类似实施例1步骤6的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(s,1H),8.32(s,1H),8.19(d,J=8.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.72(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.43(dd,J=8.0,8.0Hz,2H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),5.73(s,2H),5.17(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),2.62(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0514] 实施例35:6-(3,5-二氟代苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0515] 

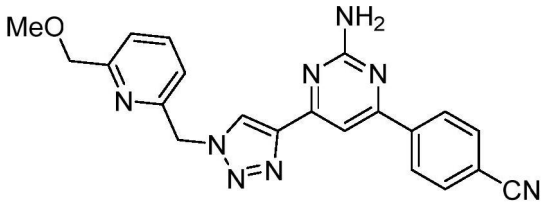
[0516] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-(3,5-二氟代苯基)-6-乙炔基-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),7.92-7.83(m,5H),7.51-7.42(m,1H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),7.26(d,J=7.6Hz,1H),6.95(bs,1H),5.86(s,1H),4.47(s,3H),3.35(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{17}F_2N_7O$,计算值410.1,实测值410.2.

[0517] 实施例36:6-(3,5-二甲氧基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0518] 

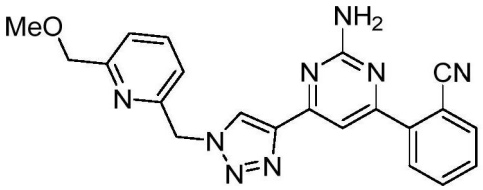
[0519] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和4-(3,5-二甲氧基苯基)-6-乙炔基-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1的步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(brs,1H),7.86(dd,J=7.7Hz,1H),7.70(s,1H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,2H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),6.82(brs,2H),6.67(s,1H),5.84(s,2H),4.47(s,2H),3.84(s,6H),3.35(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{23}N_7O_3$,计算值434.2,实测值434.3.

[0520] 实施例37:p-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0521] 

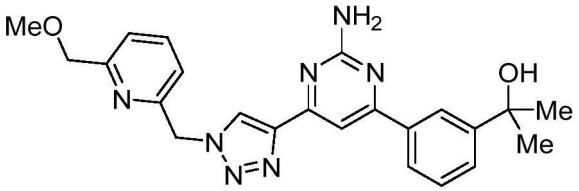
[0522] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.34-8.26(m,2H),8.03-7.90(m,1H),7.88-7.79(m,1H),7.76(s,1H),7.37(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.21(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),6.90(s,2H),5.81(s,2H),4.45(s,2H),3.35(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}N_8O$,计算值399.2,实测值399.3.

[0523] 实施例38:o-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0524] 

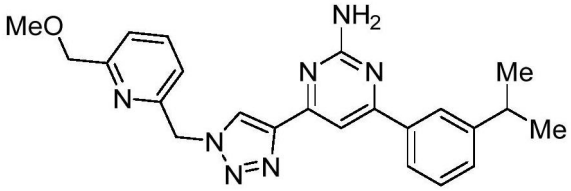
[0525] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),7.88(d,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.74-7.63(m,2H),7.55(d,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.8Hz,1H),5.72(s,2H),5.31(s,2H),4.58(s,2H),3.51-3.43(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}N_8O$,计算值399.2,实测值399.3.

[0526] 实施例39:2-{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基}-2-丙醇

[0527] 

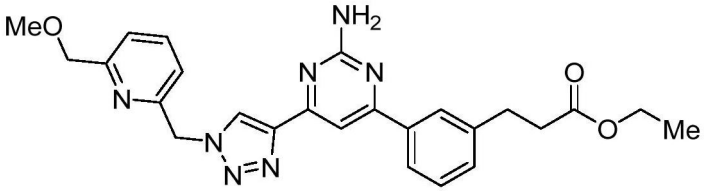
[0528] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.30(s,1H),8.24(s,1H),7.96(d,J=8.0Hz,1H),7.92(s,1H),7.70(dd,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.45(dd,J=8.0Hz,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),5.72(s,2H),5.30(s,1H),5.16(s,2H),4.58(s,1H),3.48(s,3H),1.64(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_7O_2$,计算值432.2,实测值432.2.

[0529] 实施例40:6-(m-异丙苯基(Cumenyl))-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0530] 

[0531] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(s,1H),7.96(s,1H),7.94-7.87(m,2H),7.71(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.49-7.33(m,3H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),5.73(s,2H),5.10(brs,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),3.00(h,J=6.9Hz,1H),1.31(d,J=6.9Hz,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{25}N_7O$,计算值416.2,实测值416.4.

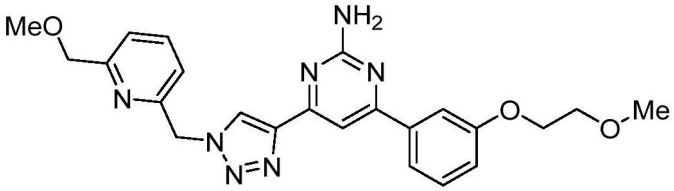
[0532] 实施例41:3-{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基}丙酸乙酯

[0533] 

[0534] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯

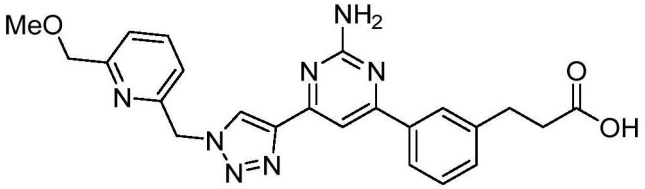
仿-d)δ8.29(s,1H),7.97(s,1H),7.96-7.91(m,1H),7.90(s,1H),7.71(dd,J=7.8Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),5.73(s,2H),5.10(brs,2H),4.59(s,2H),4.14(q,J=7.2Hz,2H),3.49(s,3H),3.04(t,J=7.9Hz,3H),2.68(t,J=7.9Hz,3H),1.24(t,J=7.2Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{27}N_7O_3$,计算值474.2,实测值474.3.

[0535] 实施例42:4-[m-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0536] 

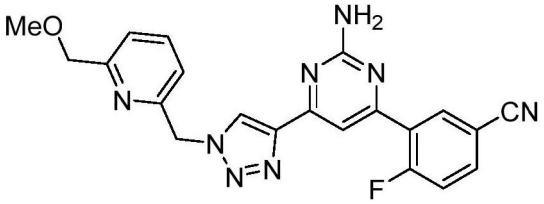
[0537] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(s,1H),7.89(s,1H),7.75-7.64(m,3H),7.50-7.29(m,2H),7.11(d,J=7.6Hz,1H)=,7.09-7.03(m,1H),5.72(s,2H),5.08(brs,2H),4.59(s,2H),4.32-4.18(m,2H),3.83-3.75(m,2H),3.50(s,3H),3.47(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{25}N_7O_3$,计算值448.2,实测值448.3.

[0538] 实施例43:3-{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基}丙酸

[0539] 

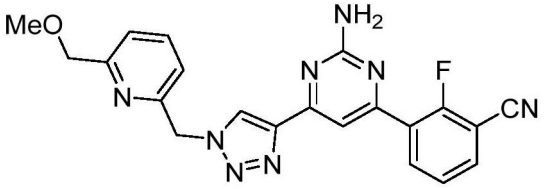
[0540] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.15(brs,1H),8.63(s,1H),7.98(s,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.84(dd,J=7.6Hz,1H),7.68(s,1H),7.47-7.30(m,3H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),6.74(s,1H),5.80(s,2H),4.45(s,2H),3.34(s,3H),2.90(t,J=7.6Hz,2H),2.58(t,J=7.6Hz,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{23}N_7O_3$,计算值446.2,实测值446.3.

[0541] 实施例44:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-4-氟代苄腈

[0542] 

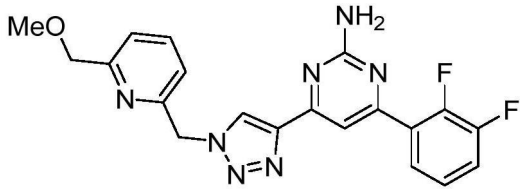
[0543] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.50-8.43(m,1H),8.14-8.03(m,1H),7.84(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.70-7.57(m,2H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),5.82(s,2H),4.45(s,2H),3.53(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}FN_8O$,计算值417.2,实测值417.3.

[0544] 实施例45:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-氟代苄腈

[0545] 

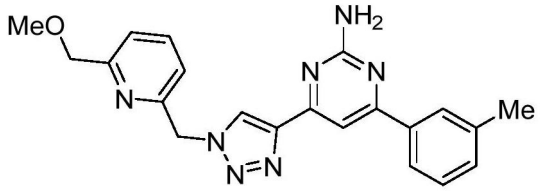
[0546] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,1H),8.29(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),8.07(ddd,J=7.6,7.6Hz,1H),7.84(dd,J=7.9,7.9Hz 1H),7.61(s,1H),7.56(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),6.94(s,2H),5.79(s,2H),4.44(s,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}FN_8O$,计算值417.2,实测值417.3.

[0547] 实施例46:6-(2,3-二氟代苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0548] 

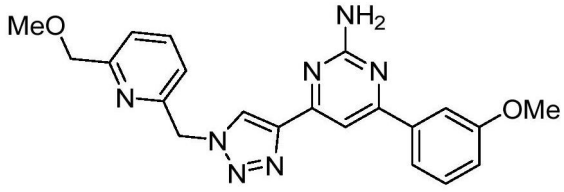
[0549] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),7.89-7.72(m,2H),7.63-7.49(m,2H),7.41-7.29(m,2H),7.21(d,J=7.8Hz,1H),6.99(brs,2H),5.81(s,2H),4.45(s,2H),3.55(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{17}F_2N_7O_2$,计算值410.1,实测值.

[0550] 实施例47:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(m-甲苯基)-2-嘧啶基胺

[0551] 

[0552] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供9mg黄褐色(yellow-brown)固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.25(s,1H),7.89-7.85(m,1H),7.83(d,J=7.2Hz,1H),7.65(t,J=7.7Hz,1H),7.37-7.33(m,1H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.26-7.22(m,1H),7.21(s,1H),7.07-7.03(m,1H),5.67(s,2H),5.13(s,2H),4.53(s,2H),3.44(s,3H),2.40-2.37(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{21}N_7O$,计算值388.1,实测值388.3.

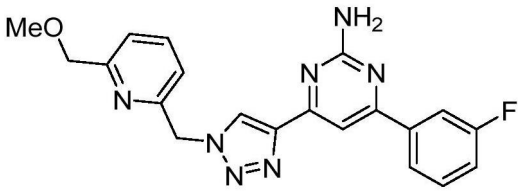
[0553] 实施例48:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(m-甲氧基苯基)-2-嘧啶基胺

[0554] 

[0555] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供37mg黄褐色(yellow-brown)固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.71-

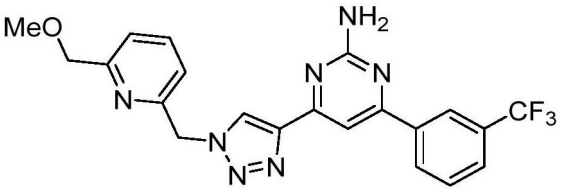
7.63(m,3H),7.48-7.34(m,2H),7.24-7.17(m,1H),7.09(ddd,J=8.2,2.7,0.9Hz,1H),6.80(bs,2H),5.81(s,2H),4.46(s,2H),3.84(s,3H),3.34(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{21}N_7O_2$,计算值404.2,实测值404.2.

[0556] 实施例49:6-(m-氟代苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0557] 

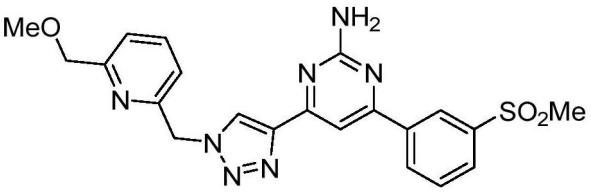
[0558] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。以提供32mg黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.01-7.98(m,1H),7.94(ddd,J=10.6,2.7,1.5Hz,1H),7.86(t,J=7.7Hz,1H),7.73(s,1H),7.58(td,J=8.0,6.0Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.26-7.20(m,1H),6.87(bs,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{18}FN_7O$,计算值392.2,实测值392.2.

[0559] 实施例50:6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-[m-(三氟甲基)苯基]-2-嘧啶基胺

[0560] 

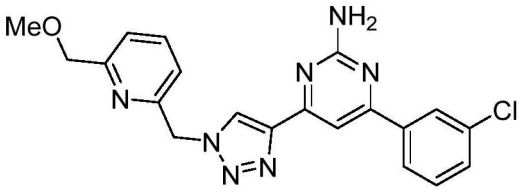
[0561] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供橘黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.48(d,J=2.1Hz,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),7.95-7.83(m,2H),7.79(d,J=11.5Hz,2H),7.67-7.52(m,2H),7.42-7.36(m,1H),7.25-7.18(m,1H),6.94(s,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}F_3N_7O$,计算值442.2,实测值442.2.

[0562] 实施例51:6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-[m-(甲磺酰基)苯基]-2-嘧啶基胺

[0563] 

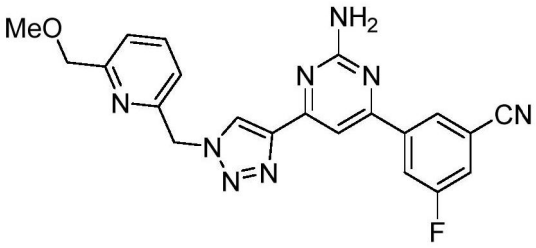
[0564] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供黄褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77-8.59(m,2H),8.49(ddd,J=7.9,1.8,1.1Hz,1H),8.08(ddd,J=7.8,1.9,1.1Hz,1H),7.90-7.76(m,3H),7.45-7.36(m,1H),7.31-7.17(m,1H),6.96(s,2H),5.83(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H),3.30(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{21}N_7O_3S$,计算值452.2,实测值452.2.

[0565] 实施例52:6-(m-氯代苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0566] 

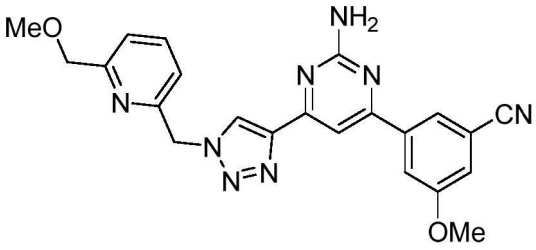
[0567] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供71mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.25-8.15(m,1H),8.10(dt,J＝7.4,1.6Hz,1H),7.86(t,J＝7.7Hz,1H),7.73(s,1H),7.66-7.50(m,2H),7.44-7.34(m,1H),7.30-7.16(m,1H),6.88(s,2H),5.82(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{18}ClN_7O$,计算值408.1,实测值408.2.

[0568] 实施例53:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-5-氟代苄腈

[0569] 

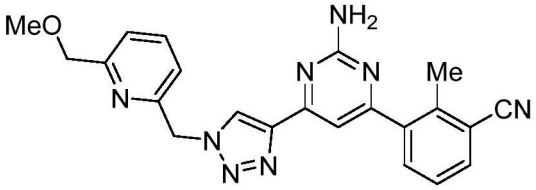
[0570] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供3mg白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33(s,1H),8.25(t,J＝1.2Hz,1H),8.15-8.05(m,1H),7.88(s,1H),7.73-7.71(m,1H),7.44-7.27(m,2H),7.13(d,J＝8.4Hz,1H),5.74(s,2H),5.16(bs,2H),4.60(s,2H),3.51(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}FN_8O$,计算值417.2,实测值417.3.

[0571] 实施例54:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-5-甲氧基苯甲腈

[0572] 

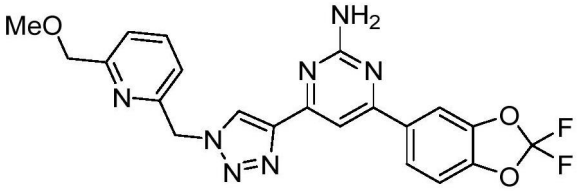
[0573] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供56mg白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.18(d,J＝1.2Hz,1H),7.99(d,J＝1.6Hz,1H),7.87-7.85(m,1H),7.81(s,1H),7.60-7.56(m,2H),7.39(d,J＝8Hz,1H),7.22(J＝8Hz,1H),6.92(bs,1H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.92(s,3H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O_2$,计算值429.2,实测值429.3.

[0574] 实施例55:6-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲基苯甲腈

[0575] 

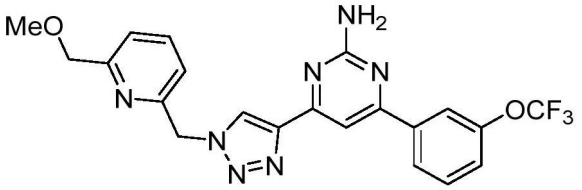
[0576] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供78mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.67(d,J＝0.8Hz,1H),7.94-7.81(m,2H),7.75(dd,J＝7.8,1.3Hz,1H),7.52(t,J＝7.8Hz,1H),7.39(d,J＝7.8Hz,1H),7.27(d,J＝0.9Hz,1H),7.21(d,J＝7.7Hz,1H),6.88(s,2H),5.81(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H),2.55(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3..

[0577] 实施例56:6-(2,2-二氟代-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0578] 

[0579] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供30mg黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.15(dd,J＝1.8,0.4Hz,1H),8.07(dd,J＝8.5,1.8Hz,1H),7.86(t,J＝7.8Hz,1H),7.73(s,1H),7.56(dd,J＝8.5,0.4Hz,1H),7.43-7.35(m,1H),7.22(dd,J＝7.7,0.9Hz,1H),6.84(s,2H),5.82(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}F_2N_7O_3$,计算值454.1,实测值454.3.

[0580] 实施例57:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(m-三氟代甲氧基苯基)-2-嘧啶基胺

[0581] 

[0582] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供100mg白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.20-8.17(m,1H),8.12(s,1H),8.12(bs,1H),7.86(t,J＝8Hz,1H),7.76(s,1H),7.66(t,J＝8Hz,1H),7.56-7.54(m,1H),7.39(d,J＝3.2Hz,1H),7.22(d,J＝3.2Hz,1H),6.90(bs,2H),5.83(s,2H),4.47(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}F_3N_7O_2$,计算值458.2,实测值458.3.

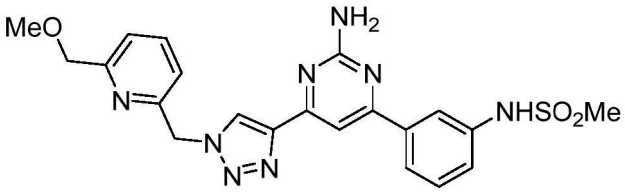
[0583] 实施例58:{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基}(二甲胺基)甲醛(formaldehyde)

[0584]

[0585] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供48mg棕褐色

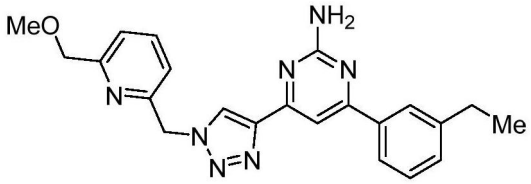
固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(dd,J=3.7,1.1Hz,1H),8.23-8.12(m,2H),7.86(td,J=7.8,4.1Hz,1H),7.74(dd,J=3.6,1.1Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.39(dd,J=7.8,3.5Hz,1H),7.22(dd,J=7.7,3.5Hz,1H),6.82(d,J=3.5Hz,2H),5.82(d,J=3.6Hz,2H),4.47(d,J=3.8Hz,2H),3.35(dd,J=3.7,1.1Hz,3H),3.02(s,3H),2.94(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{24}N_8O_2$,计算值445.2,实测值445.3.

[0586] 实施例59:{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基氨基羟次磺酸基(hydroxysulfeno)}甲烷

[0587] 

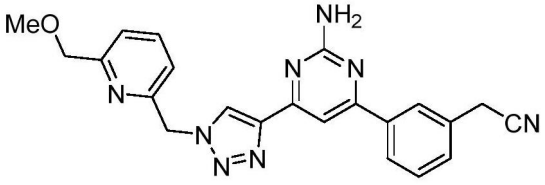
[0588] 类似实施例1地由3-(甲磺酰基氨基)苯基硼酸起始制备标题化合物。1H NMR(400MHz,D_2O)δ8.65(m,1H),8.16-7.94(m,1H),7.68-7.04(m,8H),5.79(m,2H),3.31(m,3H),3.19(m,1H),2.95(m,3H);LC-MS保留时间2.28min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{23}N_8O_3S$,计算值467.2,实测值467.2

[0589] 实施例60:6-(m-乙基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0590] 

[0591] 类似实施例1地由3-乙基苯基硼酸起始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),8.04(s,1H),7.99(d,J=7.1Hz,1H),7.92-7.81(m,2H),7.53-7.43(m,2H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),5.86(s,2H),4.45(s,2H),3.33(s,2H),2.71(q,J=7.6Hz,2H),1.23(td,J=7.6,1.0Hz,3H);LC-MS保留时间2.66min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{24}N_7O$,计算值402.2,实测值402.3.

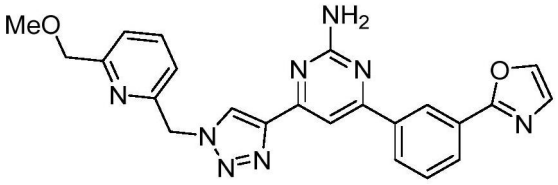
[0592] 实施例61:{m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苯基}乙腈

[0593] 

[0594] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供103mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=1.1Hz,1H),8.14(s,1H),8.09(d,J=7.7Hz,1H),7.90-7.79(m,1H),7.72(d,J=1.1Hz,1H),7.59-7.47(m,2H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),6.82(s,2H),5.82(s,2H),4.47(s,2H),4.16(s,2H),3.35(d,J=1.2Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

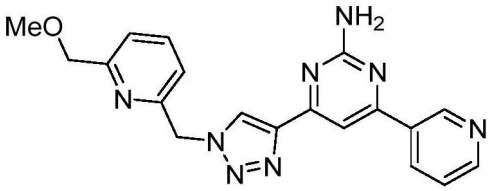
[0595] 实施例62:6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-

[m-(1,3-噁唑(oxazol)-2-基)苯基]-2-嘧啶基胺

[0596] 

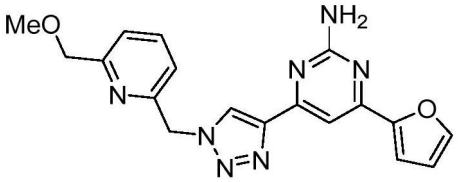
[0597] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供110mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J＝1.8Hz,1H),8.73-8.67(m,1H),8.32-8.24(m,2H),8.13(d,J＝7.7Hz,1H),7.91-7.82(m,1H),7.78(d,J＝2.0Hz,1H),7.71(dt,J＝8.6,4.3Hz,1H),7.47-7.43(m,1H),7.39(d,J＝7.8Hz,1H),7.23(d,J＝7.8Hz,1H),6.91(s,2H),5.83(d,J＝2.0Hz,2H),4.47(d,J＝2.0Hz,2H),3.35(q,J＝1.4Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_2$，计算值441.2，实测值441.3.

[0598] 实施例63:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(3-吡啶基)-2-嘧啶基胺

[0599] 

[0600] 使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和6-乙炔基-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶基胺(其类似于实施例1步骤1-3地被制备)并以与实施例1步骤6类似的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.32(d,J＝2.4Hz,1H),8.71(dd,J＝4.8,1.7Hz,1H),8.37(ddd,J＝8.0,2.3,1.7Hz,1H),8.31(s,1H),7.92(s,1H),7.71(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.46-7.39(m,2H),7.11(d,J＝7.8Hz,1H),5.73(s,2H),5.15(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{19}H_{18}N_8O$，计算值375.2，实测值375.3.

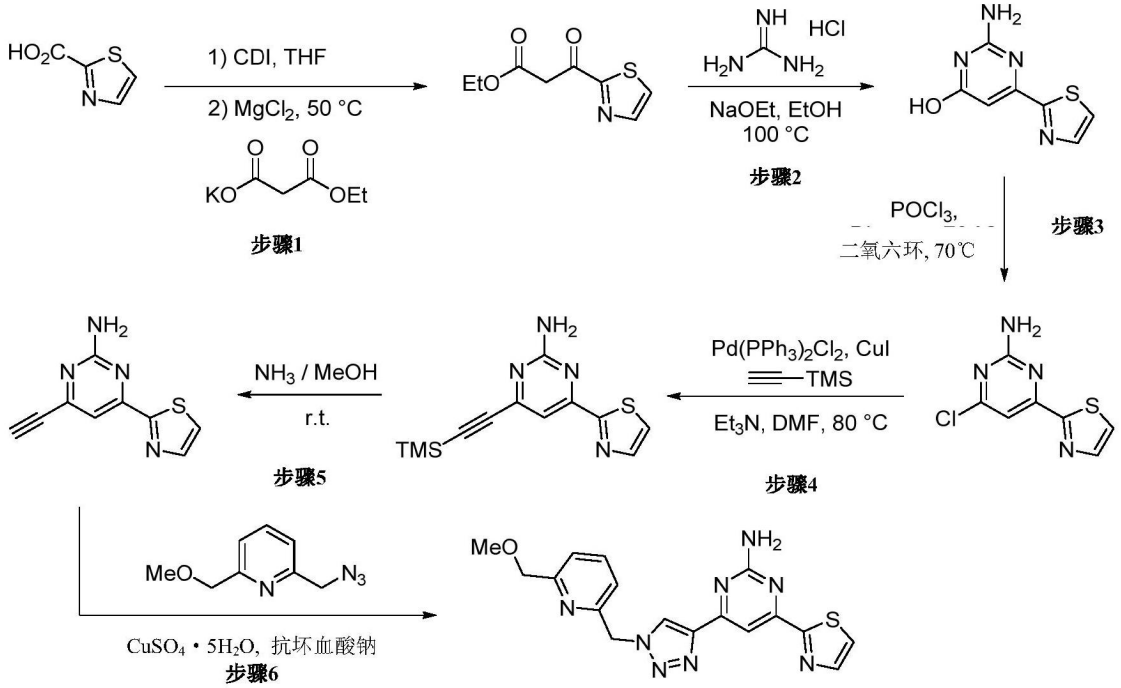
[0601] 实施例64:6-(2-呋喃基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0602] 

[0603] 用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和6-乙炔基-4-(2-呋喃基)-2-嘧啶基胺以类似实施例1步骤6的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.27(s,1H),7.80(s,1H),7.71(t,J＝7.8Hz,1H),7.61(dd,J＝1.8,0.8Hz,1H),7.43-7.39(m,1H),7.20(dd,J＝3.5,0.8Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),6.57(dd,J＝3.5,1.8Hz,1H),5.73(s,2H),5.08(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{18}H_{17}N_7O_2$，计算值364.1，实测值364.2.

[0604] 实施例65:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(1,3-噻唑-2-基)-2-嘧啶基胺

[0605]



[0606] 步骤1:在0℃下,向噻唑酸衍生物(6.46g,50.0mmol)和THF(100mL)的溶液中一次性加入CDI(9.72g,60.0mmol)。混合物在室温下搅拌4小时。在不同的烧瓶中,将丙二酸单乙酯钾盐(ethyl potassium malonate)(25.5g,150mmol)、$MgCl_2$(14.3g,150mmol)和THF(100mL)的混合物在75℃下搅拌4小时。两个反应完成后,将含活化的酸的衍生物在室温下加入至其他烧瓶中。合并的反应混合物在50℃下搅拌16小时。将该混合物冷却至室温并加入2M $HCl_{(aq)}$(100mL)。该混合物用乙酸乙酯(2x 150mL)萃取,用饱和$NaHCO_3$盐水洗涤并通过硅胶塞过滤,从而提供期望棕色油状的β-酮酯(-ketoester)产物(9.11g;91%)。

[0607] 步骤2:向胍盐酸盐(1.91g,20.0mmol)和乙醇(40mL)的溶液中加入乙醇钠(1.36g,20.0mmol)。混合物在室温下搅拌10分钟,在那时加入上述的the aboveβ-酮酯(3.98g,20.0mmol)。混合物在100℃下搅拌16小时。冷却至室温后,加入己烷(100mL)。通过过滤收集沉淀的固体,从而提供黄色固体状的期望产物(2.88g,74%)。

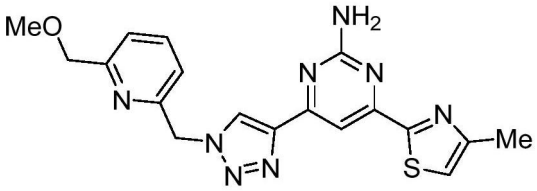
[0608] 步骤3:步骤2产物(2.88g,14.8mmol)与$POCl_3$(13.8mL,148mmol)于二氧六环(59mL)中的混合物在70℃下搅拌两小时。之后冷却该混合物,倒在冰(75g)上,用饱和$NaHCO_3$中和,用乙酸乙酯(2x 150mL)萃取,并用Na_2SO_4干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至5%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而以提供棕色固体状的期望产物氯代嘧啶衍生物(1.29g;41%)。

[0609] 步骤4和5:将步骤3产物(1.29g;6.07mmol)、三甲基硅基乙炔(2.59mL,18.2mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(428mg;0.61mmol),碘化铜(I)(116mg,0.61mmol)、三乙胺(3mL)和DMF(3mL)的混合物在80℃下搅拌12小时。除去挥发物,并通过硅胶色谱法(0至100%EtOAc的己烷溶液)纯化粗产物,从而提供炔烃衍生物。其被溶解于MeOH(30mL)中,加入氨(4.3mL,7M的MeOH溶液),并将混合物在室温下搅拌30分钟。除去挥发物,并通过硅胶色谱法(0至50%EtOAc的CH_2Cl_2/己烷(1:1)溶液)纯化粗产物,从而提供橘黄色固体状的期望产物(254mg;21%)。

[0610] 步骤6:以类似实施例1,步骤6中的方式合成该产物:灰白色固体(34mg,30%)。^1H

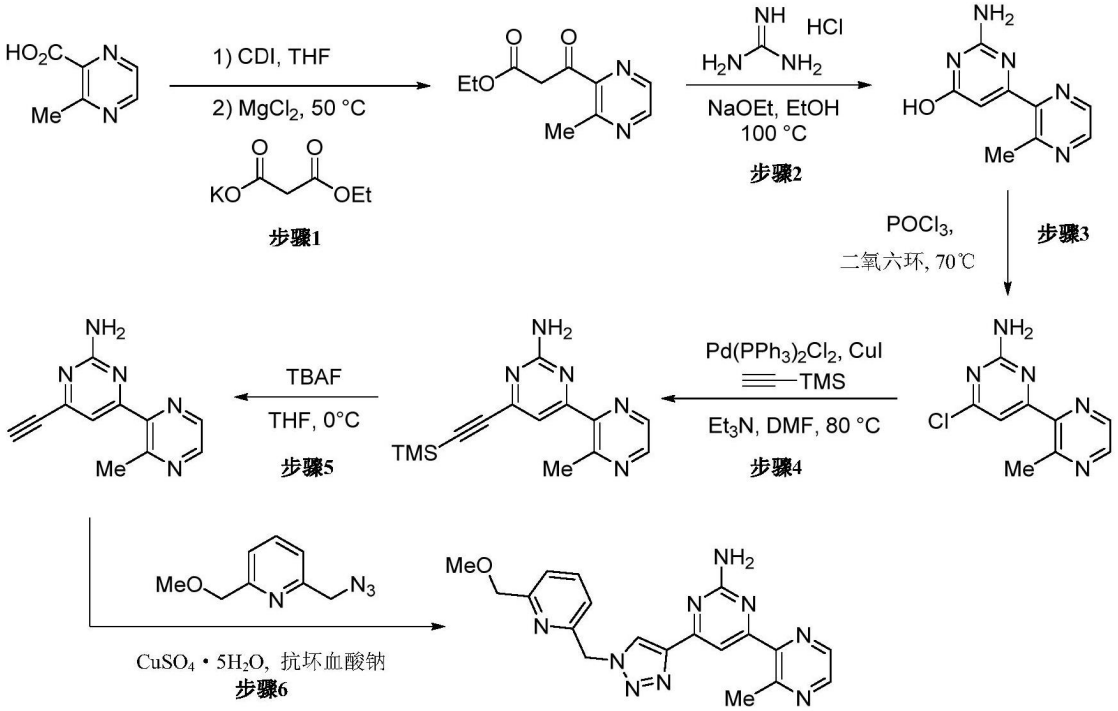
NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.85(s,1H),8.13(s,1H),8.05(s,1H),7.97-7.85(m,2H),7.43(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),5.87(s,2H),4.49(s,2H),3.36(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{17}N_8OS$,计算值381.1,实测值381.2.

[0611] 实施例66:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-2-嘧啶基胺

[0612] 

[0613] 类似上述实施例65地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(s,1H),8.13(s,1H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.44-7.36(m,1H),7.14-7.09(m,1H),7.07(t,J=0.9Hz,1H),5.72(s,2H),5.32(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H),2.54(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{18}H_{18}N_8OS$,计算值395.1,实测值395.2.

[0614] 实施例67:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(3-甲基-2-吡嗪基)-2-嘧啶基胺

[0615] 

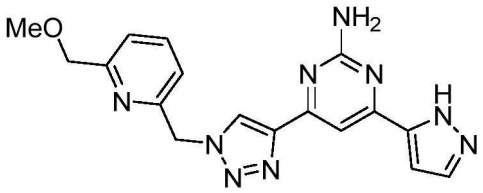
[0616] 步骤1-4:以类似实施例65的方式合成TMS炔烃衍生物:棕色固体(193mg,1.3%(4步))。

[0617] 步骤5:在0℃下,向TMS炔烃衍生物(193mg,0.682mmol)于THF(3.4mL)的溶液中滴加TBAF(3.4mL,0.750mmol,1M于THF中)。混合物在0℃下搅拌15分钟。浓缩混合物并通过硅胶色谱法(0至5%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供棕色固体状的期望产物(93mg;65%)。

[0618] 步骤6:以类似实施例1,步骤6中的方式合成该产物:灰白色固体(7mg,6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),8.70-8.62(m,2H),7.93-7.83(m,1H),7.76(s,1H),7.40(d,J=7.9Hz,1H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),5.85(s,2H),4.47(s,2H),3.34(s,3H),2.80

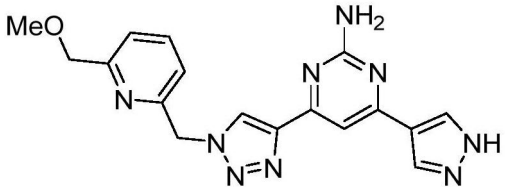
(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{19}H_{20}N_9O$,计算值390.2,实测值390.2.

[0619] 实施例68:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(2H-吡唑-3-基)-2-嘧啶基胺

[0620] 

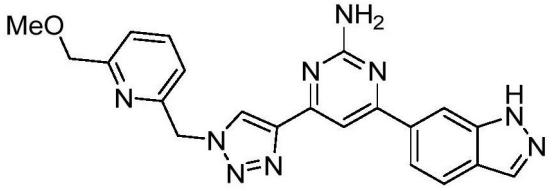
[0621] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供92mg黄褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),7.90-7.81(m,2H),7.77(s,1H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),6.82(t,J=2.1Hz,1H),6.68(bs,2H),5.80(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{17}N_9O$,计算值364.2,实测值364.3.

[0622] 实施例69:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(1H-吡唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0623] 

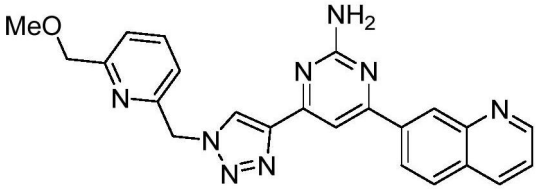
[0624] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃并制备标题化合物,从而提供2.4mg黄褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),8.45(s,1H),8.09(s,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.49(s,1H),7.38(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),7.20(d,J=7.7Hz,1H),6.57(s,2H),5.81(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{17}N_9O$,计算值364.2,实测值364.2.

[0625] 实施例70:6-(1H-吲哚-6-基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0626] 

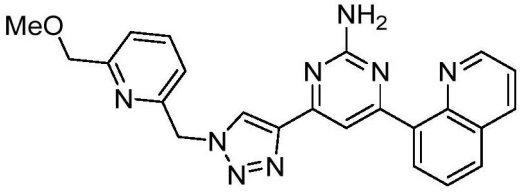
[0627] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.23(s,1H),8.50(s,1H),8.22(s,1H),8.08(s,1H),8.01-7.85(m,3H),7.43(d,J=7.9Hz,1H),7.36(d,J=7.9Hz,1H),5.93(s,2H),4.48(s,2H),3.33(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{19}N_9O$,计算值414.2,实测值414.3.

[0628] 实施例71:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(7-喹啉基)-2-嘧啶基胺

[0629] 

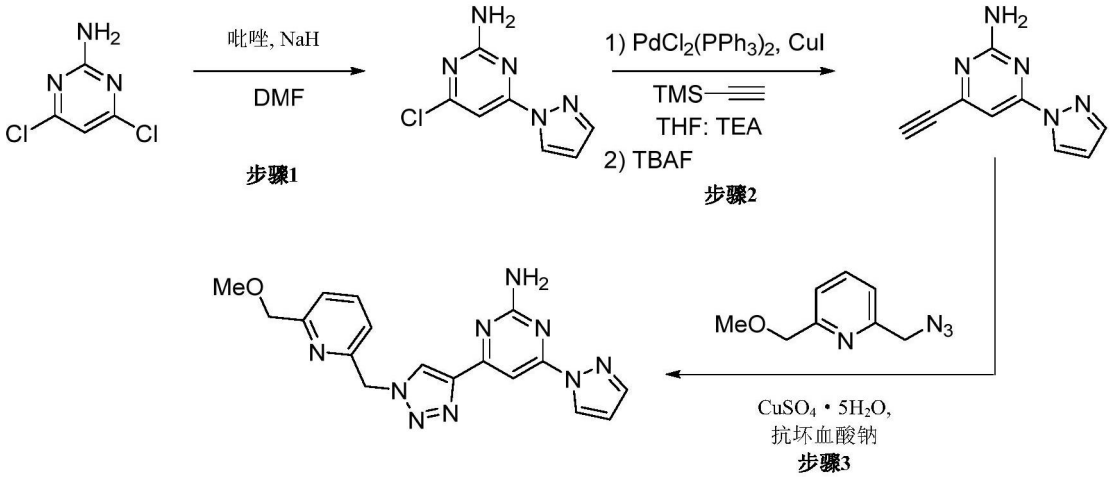
[0630] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供61mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ8.99(dd,J＝4.3,1.9Hz,1H),8.79(s,1H),8.73(d,J＝1.5Hz,1H),8.45(d,J＝8.2Hz,1H),8.38-8.31(m,1H),8.13(d,J＝8.2Hz,1H),7.94-7.80(m,2H),7.66-7.54(m,1H),7.40(d,J＝7.7Hz,1H),7.24(d,J＝7.6Hz,1H),6.90(s,2H),5.84(s,2H),4.52-4.41(m,2H),3.36(d,J＝1.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O$,计算值425.2,实测值425.3.

[0631] 实施例72:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(8-喹啉基)-2-嘧啶基胺

[0632] 

[0633] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物，从而提供31mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ8.98(dt,J＝4.2,1.5Hz,1H),8.65(d,J＝1.2Hz,1H),8.49(dd,J＝8.4,1.8Hz,1H),8.21-8.09(m,2H),7.93(d,J＝1.2Hz,1H),7.89-7.79(m,1H),7.75(ddd,J＝8.2,7.2,1.1Hz,1H),7.62(ddd,J＝8.3,4.2,1.1Hz,1H),7.39(d,J＝7.8Hz,1H),7.21(d,J＝7.8Hz,1H),6.73(s,2H),5.82(s,2H),4.47(s,2H),3.36(d,J＝1.1Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O$,计算值425.2,实测值425.3.

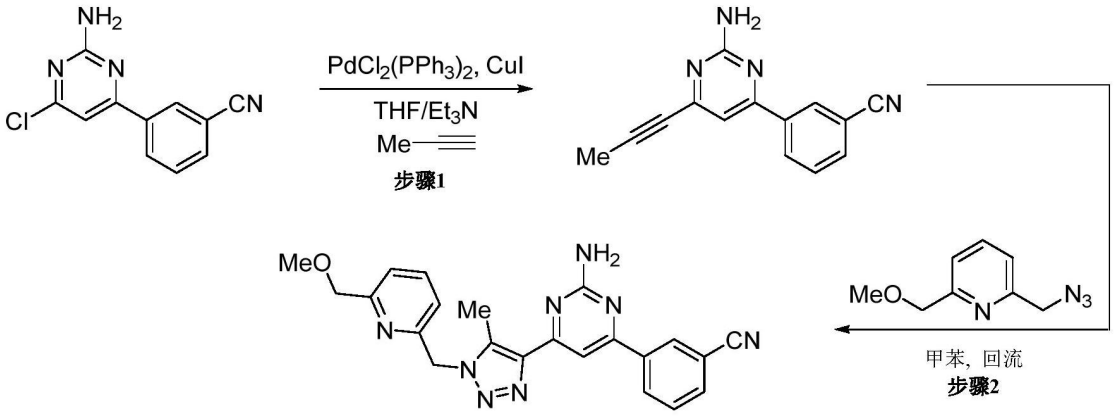
[0634] 实施例73:4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(1H-吡唑-1-基)-2-嘧啶基胺

[0635] 

[0636] 步骤1:将NaH(60％分散于矿物油中,840mg,21mmol,1.05当量)悬浮于DMF(80mL)中,并在冰/水浴中冷却该悬浮液。加入吡唑(1.43g,21mmol,1.05当量)。在45分钟之后,加入固体二氯嘧啶(3.26g,20mmol,1当量)并移去冰浴。2小时之后,加入水,并过滤反应混合物,从而提供2.99g淡黄色固体状的标题化合物。

[0637] 步骤2和3:类似实施例1,获得30mg黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),8.52(dd,J=2.7,0.7Hz,1H),7.90(dd,J=1.7,0.7Hz,1H),7.85(t,J=7.8Hz,1H),7.68(s,1H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),7.22(d,J=7.7Hz,1H),7.01(s,2H),6.62(dd,J=2.7,1.6Hz,1H),5.81(s,2H),4.46(s,2H),3.35(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{17}N_9O$,计算值364.2,实测值364.2.

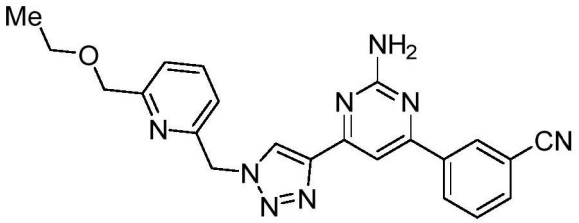
[0638] 实施例74:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0639] 

[0640] 步骤1.以类似实施例1的步骤2的方式通过使用丙炔作为试剂来制备该炔烃,从而提供产物。

[0641] 步骤2:在密封管中,将叠氮化物衍生物(18mg,0.1mmol)和炔烃(23mg,0.1mmol)于甲苯(1mL)中的混合物加热至120℃经20小时。混合物冷却至室温,蒸发至干并通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc 70:30至0:100)纯化,从而提供期望产物(4mg,10%)连同其区域异构体(2mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.47(ddd,J=1.7,1.7,0.6Hz,1H),8.32(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.75(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.67(dd,J=7.8.7.8Hz,1H),7.60(ddd,J=7.8,7.8,0.6Hz,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),6.89(d,J=7.8Hz,1H),5.69(s,2H),5.09(s,2H),4.57(s,2H),3.49(s,3H),2.71(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

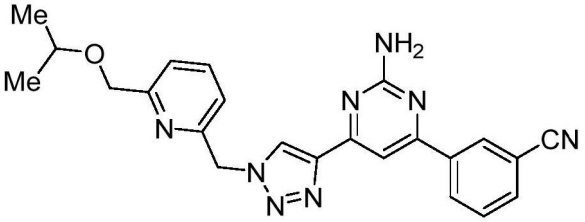
[0642] 实施例75:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(乙氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0643] 

[0644] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.63(s,1H),8.50(d,J=7.9Hz,1H),8.06(d,J=7.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.90(t,J=7.8Hz,1H),7.79(t,J=7.7Hz,1H),7.43(d,J=7.9Hz,1H),7.28(d,J=7.3Hz,1H),5.88(s,2H),4.51(s,2H),3.54(q,J=7.0Hz,2H),1.16(t,J=7.0Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

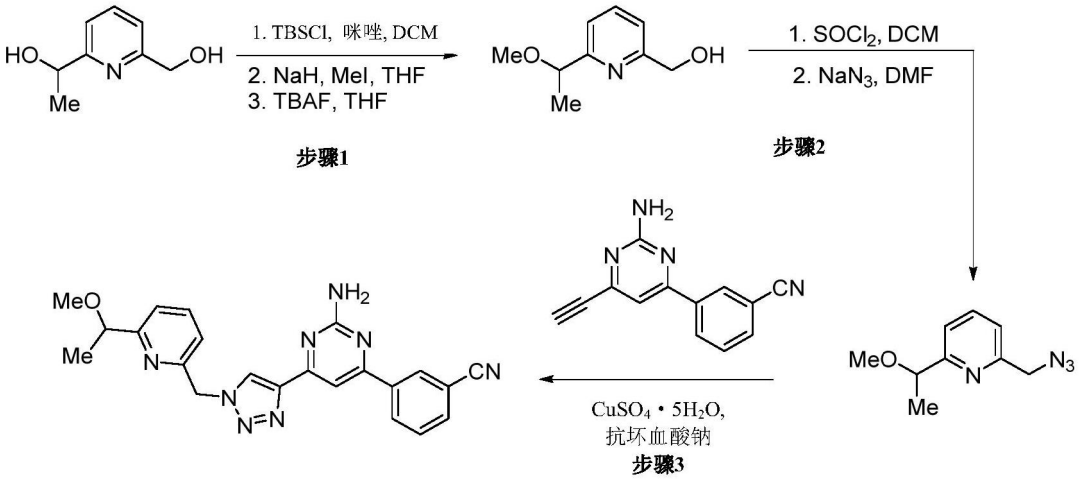
[0645] 实施例76:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(异丙氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三

唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0646] 

[0647] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.93(s,1H),8.64(s,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),8.06(d,J=7.7Hz,1H),7.97(d,J=3.4Hz,1H),7.93-7.86(m,1H),7.82-7.76(m,1H),7.44(d,J=7.8Hz,1H),7.29(d,J=7.3Hz,1H),5.88(s,2H),4.52(s,2H),3.74-3.62(m,1H),1.14(d,J=6.1Hz,6H).ESI MS [M+H]$^+$对于$C_{23}H_{23}N_8O$,计算值427.2,实测值427.3.

[0648] 实施例77:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0649] 

[0650] 步骤1:将二醇(700mg,4.6mmol)溶解于CH_2Cl_2(10mL)中。加入咪唑(640mg,9.4mmol)和TBSCl(754mg,5mmol)并搅拌混合物至起始二醇完全转化。将粗混合物直接置于硅胶柱上(Hex/EtOAc 95:5),从而提供单保护的醇(794mg,65%)。来自上述步骤的被TBS保护的醇(794mg,3mmol)被溶解于THF(6mL)中并加入NaH(60%于矿物油中,144mg,3.6mmol),搅拌10分钟并加入碘甲烷(374μL,6mmol)。起始醇完全转化后,用饱和的NH_4Cl淬灭混合物并在常规处理后,通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc 95:5)残留物纯化,从而提供期望的醚(800mg,96%)。

[0651] 将上述TBS衍生物(800mg,2.8mmol)溶解于THF(5mL)中,并将溶液冷却至0℃,届时滴加TBAF的溶液(1M于THF中,3mL)。反应完成后,混合物用饱和的NH_4Cl淬灭并在在常规处理后,残留物通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc 90:10至0:40)纯化,从而提供期望的伯醇提供(475mg,定量)。

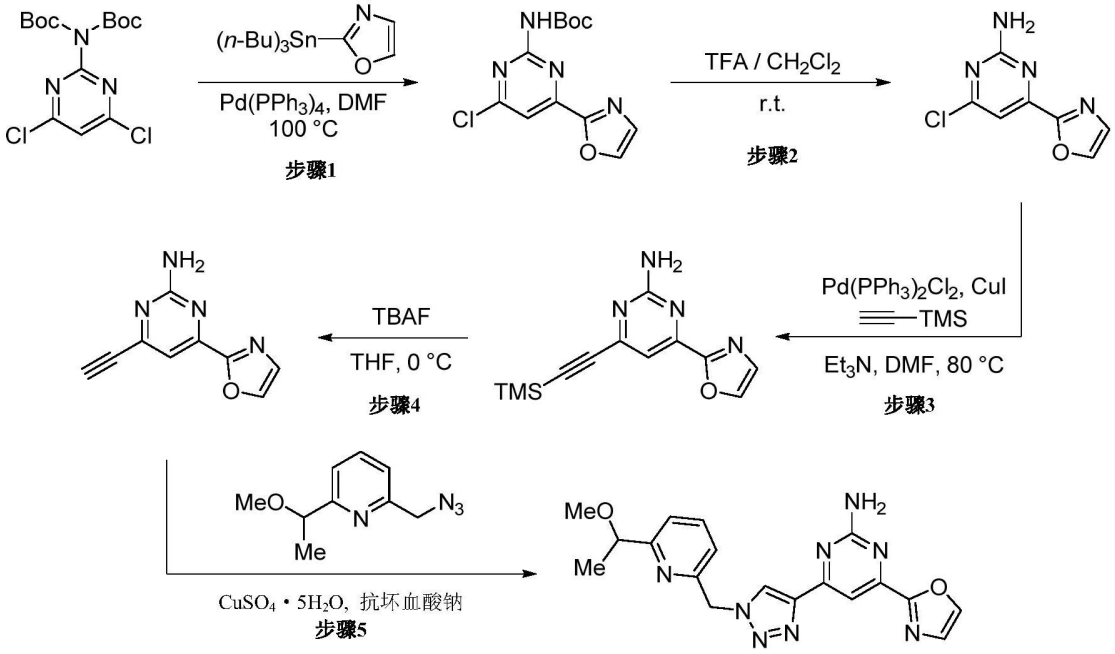
[0652] 步骤2:将步骤1获得的醇(475mg,2.8mmol)溶解于CH_2Cl_2(3mL)中并加入$SOCl_2$(397μL,2当量,5.6mmol)。搅拌所得的溶液至起始醇完全转化,届时将混合物蒸发至干。不经进一步纯化直接使用所得的残留物。将所得的原料溶解于DMF(5mL)中,并加入叠氮化钠(273mg,4.2mmol)。所得的混合物在50℃下搅拌8小时,之后冷却至室温。使粗品在水和二氯甲烷之间分配。将有机层蒸发至干,并通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc90:10)纯化残余物,以提

供期望的叠氮化物(200mg,2个步骤37%)。

[0653] 步骤3:以类似实施例1步骤6的方式使用叠氮化物衍生物和m-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)苄腈(来自实施例4)来合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(s,1H),8.39-8.24(m,2H),7.92(s,1H),7.82-7.66(m,2H),7.61(dd,J=7.8,7.8Hz1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=7.8Hz,1H),5.74(s,2H),5.14(s,2H),4.49-4.36(m,1H),3.33(s,3H),1.47(d,J=6.9Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0654] 实施例78:4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-2-嘧啶基胺

[0655]

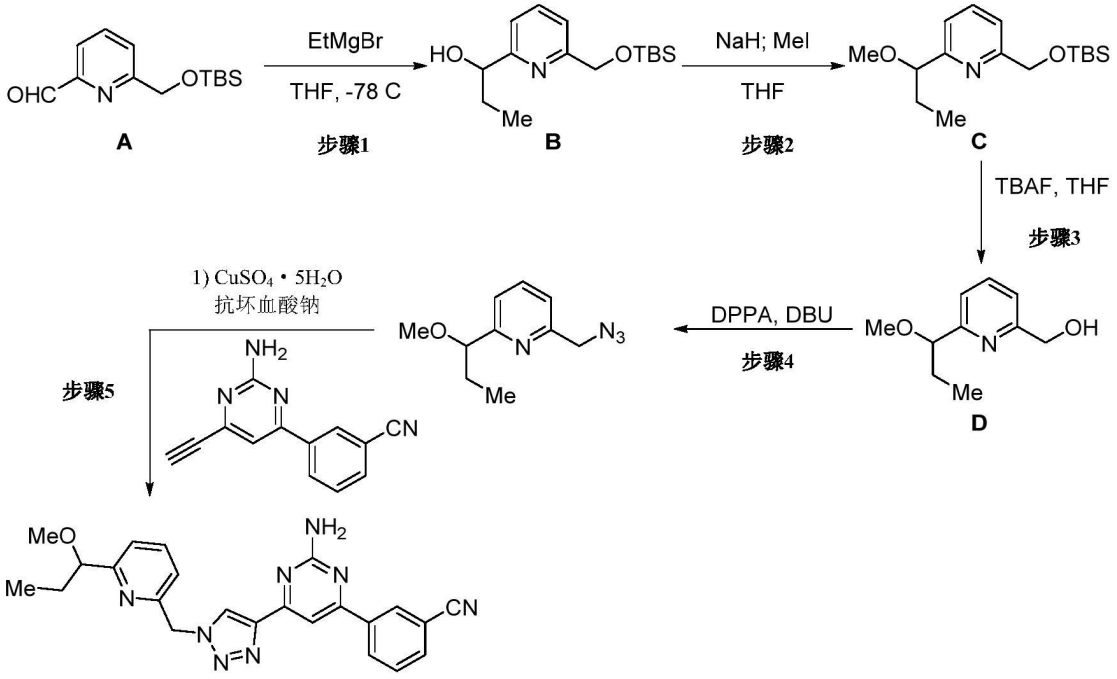


[0656] 步骤1和2:在100℃下,搅拌嘧啶衍生物(3.64g,10.0mmol)、2-(三-n-丁基甲锡烷基(butylstannyl))噁唑(2.10mL,10.0mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(1.16g;1.00mmol)于DMF(20mL)中的混合物5小时。将混合物冷却至室温并加入乙酸乙酯(200mL)。有机物用盐水(4x 200mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至30%EtOAc的己烷溶液)纯化,以提供期望的产物。向其中加入TFA(1mL)和CH_2Cl_2(5mL)并在室温下搅拌混合物10分钟。混合物用饱和$NaHCO_3$中和,用乙酸乙酯稀释并用Na_2SO_4干燥,以提供黄色固体状的期望产物(322mg;8%)。

[0657] 步骤3和4:以类似实施例65的方式合成最终炔烃:棕色固体(63mg,21%,2步)。

[0658] 步骤5:以类似实施例1,步骤6的方式合成产物:黄色固体(13mg,10%).^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.37(s,1H),7.87(t,J=7.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.54(s,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=7.7Hz,1H),5.85(s,2H),4.35(q,J=6.4Hz,1H),3.19(s,3H),1.32(d,J=6.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{18}H_{19}N_8O_2$,计算值379.2,实测值379.3.

[0659] 实施例79:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-甲氧基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0660] 

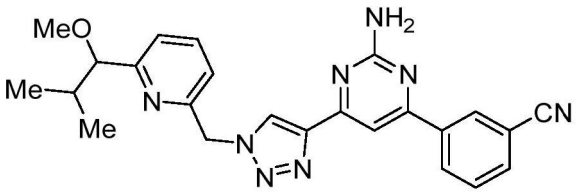
[0661] 步骤1:使醛A(1.0g,4mmol)于THF(20mL)中的溶液在干燥的冰/丙酮浴中冷却。沿烧瓶侧面加入EtMgBr(3M于THF中,2mL,6mmol,1.5当量)。1.5小时之后,用NH_4Cl淬灭反应并用EtOAc萃取。将有机层浓缩到Celite®上,并通过快速色谱法在SiO_2上纯化,以提供白色固体状的醇B(537mg)。

[0662] 步骤2:向醇B(537mg,1.9mmol)于THF(8mL)中的溶液中加入NaH(60%分散于矿物油中,99mg,2.5mmol,1.3当量)。30分钟后,加入MeI(0.18mL,2.9mmol,1.5当量)。反应混合物搅拌过夜并用H_2O淬灭,用过MTBE萃取、干燥和浓缩,以提供黄色油状的醚C(559mg)。

[0663] 步骤3:向醚C(1.9mmol)于THF(2mL)的溶液中加入TBAF(1M于THF中,2mL)。1.5小时之后,浓缩反应混合物,以及粗残余物通过快速色谱法在SiO_2上纯化,以提供无色油状的醇D(299mg)。

[0664] 步骤4和5:使用实施例1的过程,合成标题化合物,从而提供81mg棕褐色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(dd,J=5.4,1.9Hz,1H),8.58(q,J=3.1,1.7Hz,1H),8.54-8.40(m,1H),8.06-7.94(m,1H),7.91-7.69(m,3H),7.35(t,J=7.1Hz,1H),7.17(t,J=6.6Hz,1H),6.90(s,2H),5.84(d,J=6.0Hz,2H),4.13(t,J=6.3Hz,1H),3.19(dd,J=5.4,1.8Hz,3H),1.75-1.62(m,2H),0.86-0.70(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8O$,计算值427.2,实测值427.3.

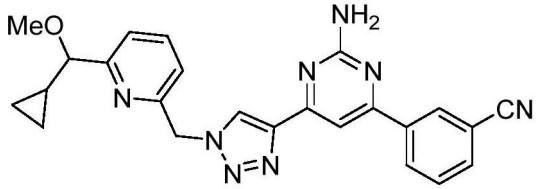
[0665] 实施例80:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0666] 

[0667] 类似实施例79地制备标题化合物,从而提供86mg棕褐色固体。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(d,J=2.0Hz,1H),8.58(t,J=2.0Hz,1H),8.47(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),

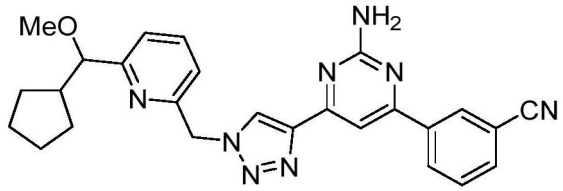
8.04-7.96(m,1H),7.90-7.79(m,2H),7.74(td,J=7.9,2.0Hz,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.18(dd,J=7.5,1.8Hz,1H),6.89(s,2H),5.83(d,J=1.7Hz,2H),3.92(dd,J=6.2,2.0Hz,1H),3.20-3.14(m,3H),1.95(dt,J=12.2,7.3Hz,1H),0.80(dd,J=6.8,2.0Hz,3H),0.71(dd,J=6.8,2.0Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O$,计算值441.2,实测值441.5.

[0668] 实施例81:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(环丙基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0669] 

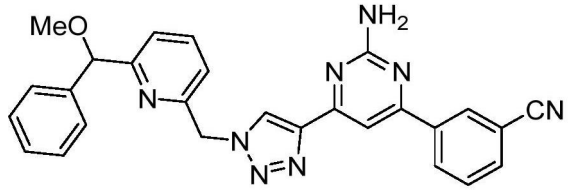
[0670] 类似实施例79地制备标题化合物,从而提供87mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.69(m,1H),8.58(q,J=1.8Hz,1H),8.50-8.44(m,1H),8.02-7.96(m,1H),7.89-7.79(m,2H),7.79-7.71(m,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=7.3Hz,1H),6.90(s,2H),5.84(d,J=3.0Hz,2H),3.67(dd,J=7.9,3.1Hz,1H),3.22-3.15(m,3H),1.11-1.02(m,1H),0.55-0.36(m,2H),0.25(ddd,J=37.8,9.0,4.6Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O$,计算值439.2,实测值439.3.

[0671] 实施例82:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(环戊基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0672] 

[0673] 类似实施例79地制备标题化合物,从而提供81mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(d,J=1.1Hz,1H),8.61-8.58(m,1H),8.51-8.42(m,1H),8.01-7.97(m,1H),7.89-7.79(m,2H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=7.7Hz,1H),6.89(s,2H),5.84(s,2H),4.01-3.93(m,1H),3.13(s,3H),2.16(q,J=7.9Hz,1H),1.60(d,J=8.8Hz,1H),1.52-1.09(m,7H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O$,计算值467.2,实测值467.3.

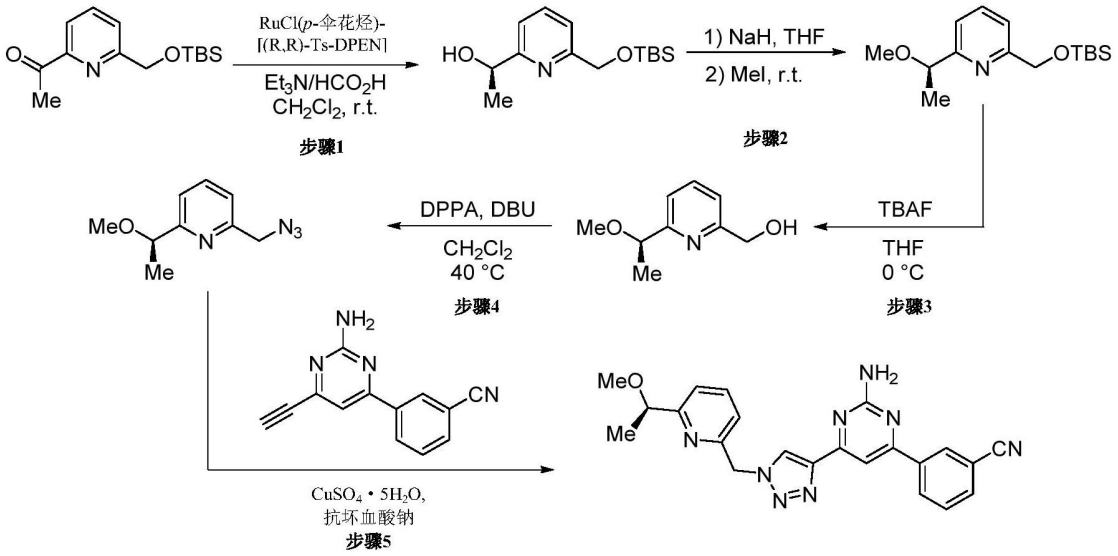
[0674] 实施例83:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基苯基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0675] 

[0676] 类似实施例79地制备标题化合物,从而提供90mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.65(m,1H),8.60(t,J=2.0Hz,1H),8.52-8.45(m,1H),8.00(ddd,J=7.8,2.7,1.5Hz,1H),7.88-7.80(m,2H),7.75(td,J=7.9,2.0Hz,1H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.34(dd,J=7.2,1.8Hz,2H),7.26(tt,J=7.4,1.4Hz,2H),7.23-7.12(m,2H),6.91(s,2H),5.85-5.76(m,2H),5.32(d,J=1.9Hz,1H),3.33-3.31(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{22}N_8O$,

计算值475.2,实测值475.3.

[0677] 实施例84:m-{6-[1-({6-[(R)-1-甲氧基乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}苄腈

[0678] 

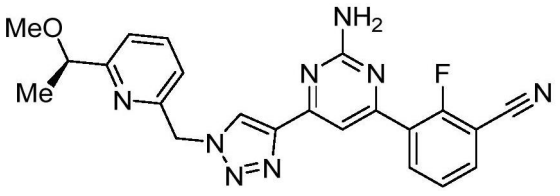
[0679] 步骤1:在0℃下向三乙基胺(13.6mL)中滴加甲酸(8.0mL)。在加入铜(2.68g,10.0mmol)、RuCl(p-伞花烃(cymene))-[(R,R)-Ts-DPEN](129mg,0.200mmol)和CH_2Cl_2(2.6mL)之前,对混合物进行脱气。混合物在室温下搅拌14小时,用饱和$NaHCO_{3\,(aq)}$淬灭,用EtOAc(200mL)稀释,用盐水洗涤,并用Na_2SO_4干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至5%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供棕色油状的期望产物(896mg;33%)。

[0680] 步骤2:在0℃下向步骤2产物(1.14g,4.26mmol)于THF(21mL)中的溶液中一次性加入NaH(204mg,5.11mmol,60%于油中)。混合物在室温下搅拌15分钟,冷却至0℃,并滴加碘甲烷(265μL,4.26mmol)。混合物在室温下搅拌2小时并浓缩至硅胶上。粗产物通过硅胶色谱法(0至30%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(803mg;67%)。

[0681] 步骤3-4:以类似实施例79的方式合成叠氮化物,且获得无色油状的产物(373mg,68%(2步))。

[0682] 步骤5:以类似实施例1,步骤6的方式合成产物:灰白色固体(97mg,79%)。以类似实施例1步骤6的方式合成所述化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.62-8.56(m,1H),8.52-8.43(m,1H),8.04-7.97(m,1H),7.90-7.82(m,2H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=8.2Hz,1H),7.18(d,J=6.7Hz,1H),5.85(s,2H),4.34(q,J=6.5Hz,1H),3.19(s,3H),1.32(d,J=6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0683] 实施例85:3-{6-[1-({6-[(R)-1-甲氧基乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}-2-氟代苄腈

[0684] 

[0685] 以类似实施例84的方式由相应的炔烃合成所述化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.35-8.26(m,1H),8.14-8.05(m,1H),7.91-7.82(m,1H),7.68-7.62(m,1H),

7.62-7.53(m,1H),7.39(d,J＝7.6Hz,1H),7.18(d,J＝7.0Hz,1H),5.84(s,2H),4.39-4.30(m,1H),3.19(s,3H),1.32(d,J＝6.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}FN_8O$,计算值431.2,实测值431.3.

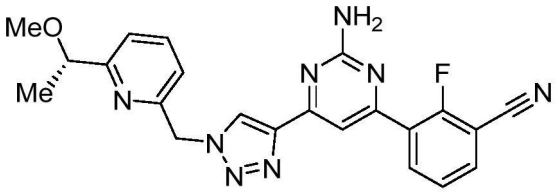
[0686] 实施例86:m-{6-[1-({6-[(S)-1-甲氧基乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}苄腈

[0687] 4

[0688] 合成:除了在步骤2中使用RuCl(p-伞花烃)-[(S,S)-Ts-DPEN]作为催化剂之外,以类似实施例84的方式合成叠氮化物,。

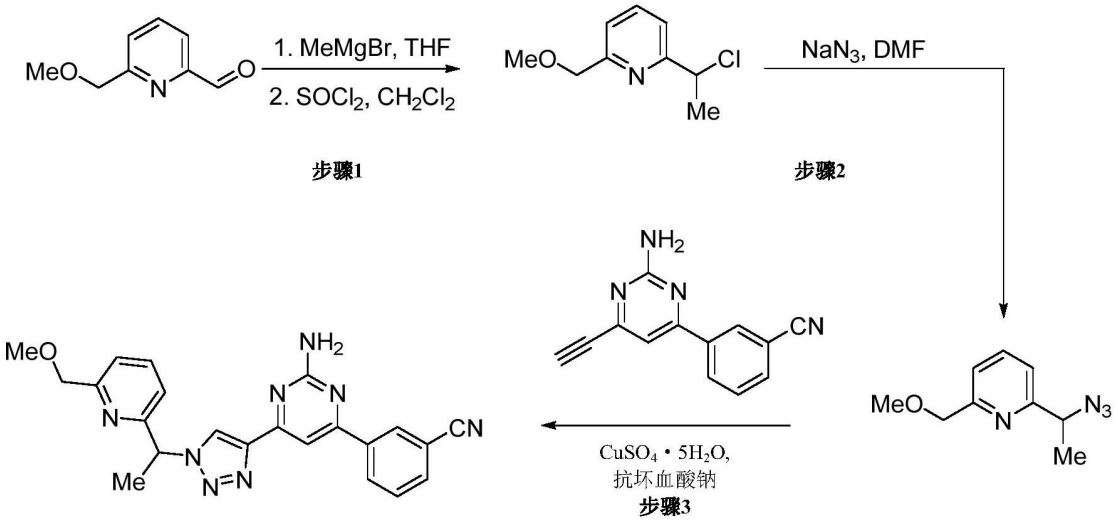
[0689] 步骤6:以类似实施例1,步骤6的方式合成该产物:灰白色固体(96mg,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.63-8.57(m,1H),8.53-8.44(m,1H),8.04-7.99(m,1H),7.92-7.82(m,2H),7.80-7.73(m,1H),7.39(d,J＝8.2Hz,1H),7.19(d,J＝7.9Hz,1H),5.85(s,2H),4.38-4.30(m,1H),3.19(s,3H),1.32(d,J＝6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0690] 实施例87:3-{6-[1-({6-[(S)-1-甲氧基乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}-2-氟代苄腈

[0691] 

[0692] 以类似实施例86的方式由相应的炔烃合成所述化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.31(td,J＝7.8,1.8Hz,1H),8.13-8.06(m,1H),7.87(t,J＝7.8Hz,1H),7.65(d,J＝2.4Hz,1H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.40(d,J＝7.8Hz,1H),7.19(d,J＝7.3Hz,1H),5.85(s,2H),4.35(q,J＝6.5Hz,1H),3.19(s,3H),1.32(d,J＝6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}FN_8O$,计算值431.2,实测值431.2.

[0693] 实施例88:m-[2-氨基-6-(1-{1-[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]乙基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[0694] 

[0695] 步骤1.将醛(756mg,5.0mmol)于THF(10mL)的溶液冷却至-78℃。滴加MeMgBr(3N于

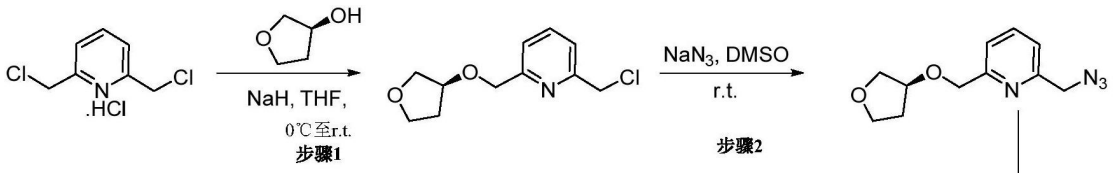
Et_2O中,2mL,1.2当量)。经2小时将所得的混合物缓慢地加热至0℃并且随后用饱和的NH_4Cl溶液淬灭。在常规处理(H_2O/EtOAc)后,有机物用硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。残留物通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc 90:10至60:40)纯化,从而提供相应的醇(635mg,76%)。

[0696] 将步骤1获得的醇(600mg,3.6mmol)溶解于CH_2Cl_2(4mL)中并加入$SOCl_2$(525μL,2当量,7.4mmol)。搅拌所得的溶液至起始醇完全转化,届时将混合物蒸发至干。不经进一步纯化直接使用所得的残留物。

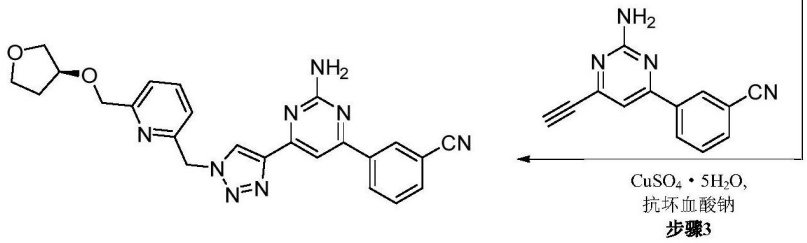
[0697] 步骤2:将步骤1中获得的原料溶解于DMF(7mL)中并加入叠氮化钠(325mg,5mmol)。所得的混合物在80℃下搅拌8小时,之后冷却至室温。使粗品在水和二氯甲烷之间分配。有机层蒸发至干,并通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc 90:10)纯化残留物,从而提供期望的叠氮化物(580mg,经2步骤84%)。

[0698] 步骤3:以类似实施例1步骤6的方式使用叠氮化物衍生物和m-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)苄腈(来自实施例4)来合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.47-8.43(m,1H),8.40(s,1H),8.30(ddd,J=8.0,1.8,1.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.75(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.69(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.60(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.12(d,J=7.8Hz,1H),5.18(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H),2.03(d,J=7.2Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.3.

[0699] 实施例89:m-(6-{1-[(6-{[(S)-四氢呋喃-3-基氧基]甲基}-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-氨基-4-嘧啶基)苄腈



[0700]

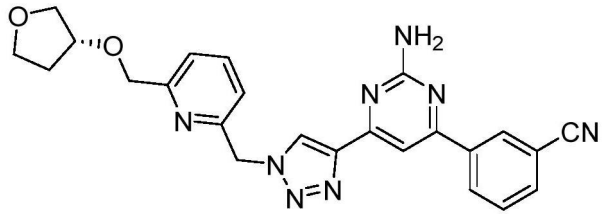


[0701] 步骤1.向0℃下搅拌下的3(S)-羟基四氢呋喃(440mg,5mmol)于干燥的THF(20mL)中的溶液中分5次批加入NaH(60%,400mg,10mmol)。在该温度下搅拌30min。获得灰色悬浮液,在0℃下向该反应混合物中一次性加入2,6-双(氯代甲基)吡啶盐酸盐(1.06g,5mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。将其冷却至0℃,用饱和的NH_4Cl水溶液淬灭,用MTBE(10mL)稀释,分层,水层用MTBE萃取,并合并有机物,干燥(Na_2SO_4),过滤并在旋蒸上浓缩。将油状残余物溶于二氯甲烷,通过快速柱(ISCO,40g柱,5-60%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,以得到无色液体状的纯化合物(480mg,42%)。

[0702] 步骤2:将上述产物(480mg,2.1mmol)溶解于干燥的DMSO(2mL),加入NaN_3(164mg,2.53mmol)并在室温下搅拌2小时。LCMS指示反应完成,用水(15mL)稀释,用MTBE(3×15mL)萃取,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在旋蒸上浓缩。油状残余物在高度真空下干燥,以提供产物(455mg,92%)。

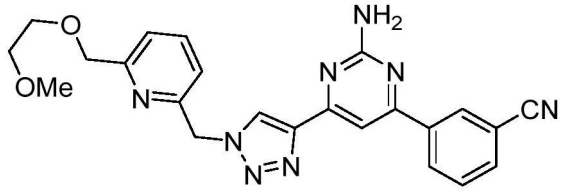
[0703] 步骤3:类似实施例1步骤6地由上述叠氮化物和相应的炔制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=1.1Hz,1H),8.60(t,J=1.5Hz,1H),8.48(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),8.01(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.87(t,J=7.7Hz,1H),7.83(d,J=0.8Hz,1H),7.75(t,J=7.9Hz,1H),7.41(dd,J=7.8,1.0Hz,1H),7.25(d,J=7.3Hz,1H),6.99(s,2H),5.84(s,2H),4.52(d,J=1.8Hz,2H),4.30-4.21(m,1H),3.79-3.70(m,2H),3.70-3.61(m,2H),1.97-1.92(m,2H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[0704] 实施例90:m-(6-{1-[(6-{[(R)-四氢呋喃-3-基氧基甲基}-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-氨基-4-嘧啶基)苄腈

[0705] 

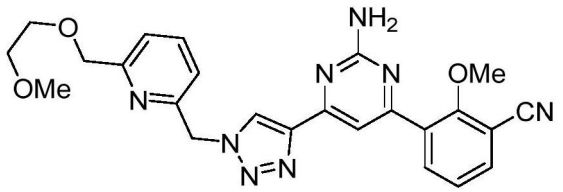
[0706] 类似实施例89地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(t,J=1.2Hz,1H),8.60(dt,J=1.8,1.0Hz,1H),8.48(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),8.01(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.87(t,J=7.8Hz,1H),7.84(d,J=1.1Hz,1H),7.76(t,J=7.9Hz,1H),7.41(dd,J=7.8,0.9Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.04(s,2H),5.84(s,2H),4.53(d,J=1.8Hz,2H),4.31-4.19(m,1H),3.83-3.58(m,4H),1.97-1.92(m,2H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[0707] 实施例91:m-{2-氨基-6-[1-({6-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈

[0708] 

[0709] 类似实施例89地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.59(td,J=1.8,0.6Hz,1H),8.47(ddd,J=8.0,1.8,1.2Hz,1H),8.00(ddd,J=7.7,1.7,1.1Hz,1H),7.87(t,J=7.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.77-7.71(m,1H),7.43-7.39(m,1H),7.25-7.21(m,1H),6.93(s,2H),5.83(s,2H),4.54(s,2H),3.66-3.57(m,2H),3.52-3.43(m,2H),3.24(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8O_2$,计算值443.2,实测值443.3.

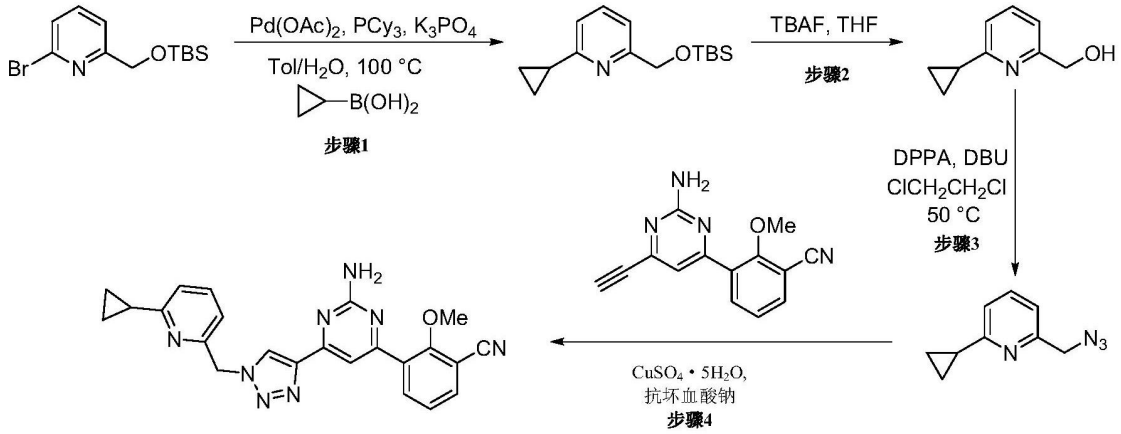
[0710] 实施例92:3-{2-氨基-6-[1-({6-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}-2-甲氧基苯甲腈

[0711] 

[0712] 类似实施例89地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(s,1H),8.01(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.91(s,1H),7.78-7.62(m,2H),7.48(d,J

=8.0Hz,1H),7.35-7.26(m,1H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),5.71(s,2H),5.12(s,2H),4.70(s,2H),3.94(m,3H),3.77-3.71(m,2H),3.65-3.59(m,2H),3.41(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O_3$,计算值473.2,实测值473.3.

[0713] 实施例93:3-(2-氨基-6-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-甲氧基苯甲腈

[0714] 

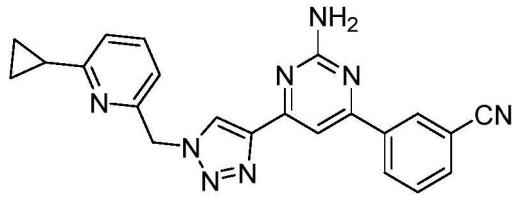
[0715] 步骤1:向2-溴-吡啶衍生物(14g,46.4mmol)、环丙基-硼酸(8g,93mmol)、K_3PO_4(34.5g,162.4mmol)和PCy_3(1.3g,4.64mmol)于210mL的20:1甲苯/H_2O中的混合物中加入Pd(OAc)$_2$(516mg,2.3mmol)。在N_2中在100℃下,反应混合物搅拌12小时。加入饱和的NH_4Cl(50mL)以淬灭反应并用EtOAc(2x70mL)萃取水层。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并且不经进一步纯化被带至下一步。

[0716] 步骤2:将来自前一步骤的粗TBS-醚溶解于100mLTHF中并滴加46.4mL1M TBAF于THF中的溶液。在15min后,加入50mL饱和的NH_4Cl以淬灭反应并用EtOAc(2x70mL)萃取水层。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,从而获得期望的醇(6.3g,2步91%).

[0717] 步骤3:以类似实施例1中步骤5的方式合成叠氮化物:无色油状(6.2g,85%)。

[0718] 步骤4:以类似实施例1中步骤6的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.04(d,J=7.9Hz,1H),7.93(d,J=7.5Hz,1H),7.66(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.42(dd,J=7.5,7.5Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,1H),5.73(s,2H),3.83(s,3H),2.09-2.02(m,1H),0.93-0.88(m,2H),0.82-0.78(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O$,计算值425.2,实测值425.3

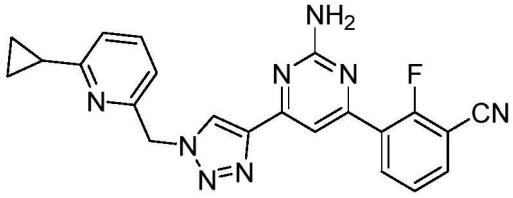
[0719] 实施例94:m-(2-氨基-6-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[0720] 

[0721] 类似实施例93地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.49-8.39(m,1H),8.35-8.23(m,2H),7.93-7.81(m,1H),7.80-7.68(m,1H),7.63-7.45(m,2H),7.14-7.03(m,1H),7.02-6.89(m,1H),5.63(s,2H),5.25(s,2H),2.08-1.95(m,

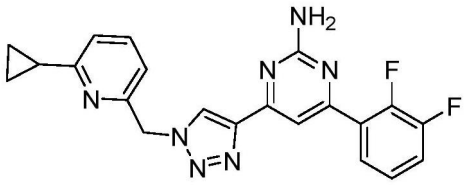
1H),1.05-0.92(m,4H);LC-MS保留时间3.15min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]$^-$对于$C_{22}H_{19}N_8$,计算值395.2,实测值395.3.

[0722] 实施例95:3-(2-氨基-6-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-氟代苄腈

[0723] 

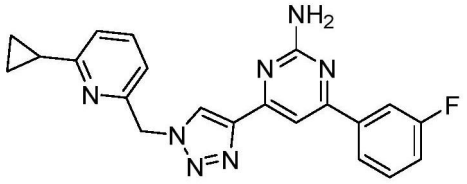
[0724] 类似实施例93地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38-8.18(m,2H),7.91-7.82(m,1H),7.76-7.64(m,1H),7.57-7.46(m,1H),7.42-7.31(m,1H),7.14-7.04(m,1H),7.00-6.91(m,1H),5.62(s,2H),5.29(s,2H),2.09-1.95(m,1H),1.07-0.89(m,4H);LC-MS保留时间3.15min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]对于$C_{22}H_{18}FN_8$,计算值413.2,实测值413.3.

[0725] 实施例96:4-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-6-(2,3-二氟代苯基)-2-嘧啶基胺

[0726] 

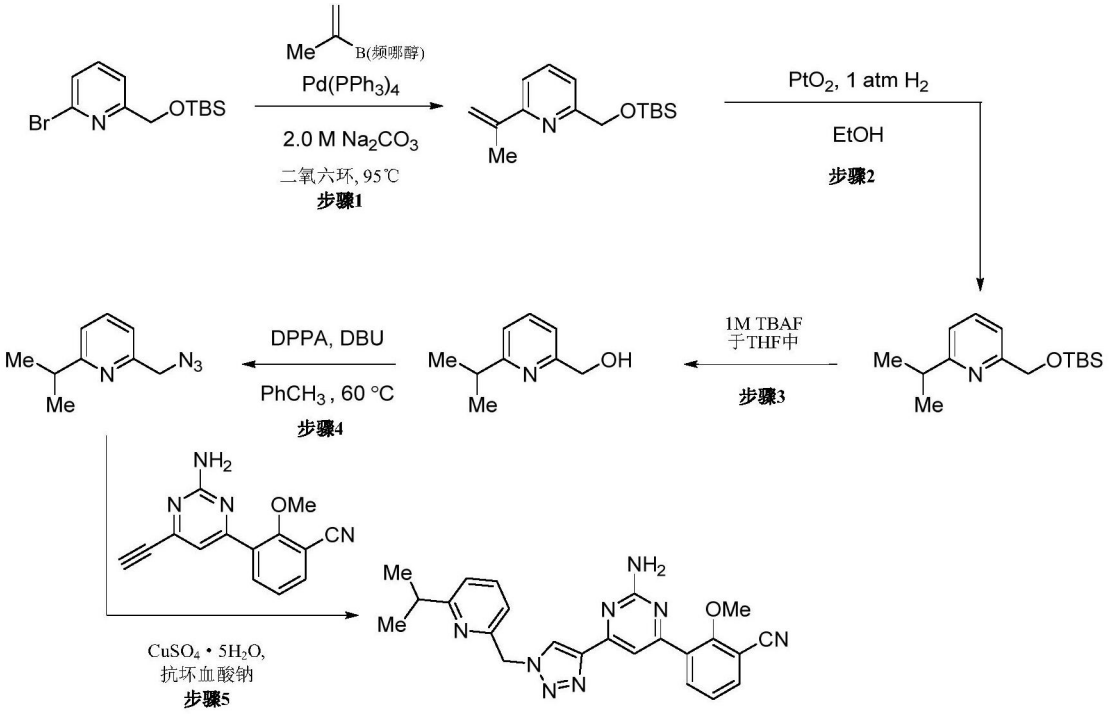
[0727] 类似实施例93地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(s,1H),7.87(s,1H),7.78-7.69(m,1H),7.52(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.32-7.13(m,2H),7.09(d,J=7.8Hz,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),5.62(s,2H),5.19(brs,2H),2.08-1.98(m,1H),1.05-0.94(m,4H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{17}F_2N_7$,计算值406.2,实测值406.3.

[0728] 实施例97:4-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-6-(m-氟代苯基)-2-嘧啶基胺

[0729] 

[0730] 类似实施例93地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)8.60(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.89(d,J=12Hz,1H),7.77(s,1H),7.64(t,J=8Hz,1H),7.52(q,J=8Hz,1H),7.25(t,J=8Hz,1H),7.17(d,J=4Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),5.72(s,1H),2.09-2.02(m,1H),0.98-0.91(m,4H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{18}FN_7$,计算值388.4,实测值388.3.

[0731] 实施例98:3-(2-氨基-6-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-甲氧基苯甲腈

[0732] 

[0733] 步骤1:使2-溴-6-({[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)硅基]氧基}甲基)吡啶(2.8g,9.2mmol,1.0当量)和异丙基硼酸频哪醇酯(2.3g,13.9mmol,1.5当量)于二氧六环(37mL,0.25M)的溶液和2.0MNa_2CO_3水溶液(14mL,3.0当量)用N_2喷射10分钟。这之后,加入$Pd(PPh_3)_4$(717mg,0.46mmol,0.05当量)并将反应混合物加热至95℃经过18h。这之后,反应混合物用CH_2Cl_2(100mL)稀释,转移至分液漏斗中并用H_2O(100mL)洗涤。收集有机相并用CH_2Cl_2(2x 100mL)萃取水相。用$MgSO_4$干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。所得的油通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷s→1:9EtOAc:己烷)纯化,以得到无色油状的标题化合物(2.2g,收率90%)。

[0734] 步骤2:来自步骤1的异丙基吡啶(2.2g,8.4mmol,1.0当量)于甲醇(20mL,0.5M)中的溶液和醋酸(0.1mL)用N_2喷射5分钟并且随后加入PtO_2(117mg,0.52mmol,0.05当量)。悬浮液用H_2气球喷射10分钟且之后反应在H_2氛围(气球)中搅拌20h。完成后,反应混合物通过寅式盐过滤,用甲醇(2x 10mL)洗滤饼,并真空浓缩滤液。所得的油不经进一步纯化用于后续步骤。

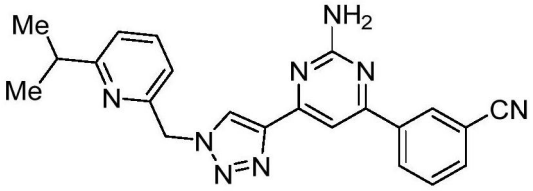
[0735] 步骤3:将来自上一步骤的中间体置于1.0M TBAF的THF(20mL,2.0当量)溶液中并将溶液在室温下搅拌45分钟。之后将反应混合物直接加载至SiO_2并通过柱色谱法(0:1MeOH:CH_2Cl_2→1:9MeOH:CH_2Cl_2)纯化,以获得无色油状的(6-异丙基-2-吡啶基)甲醇(1.1g,收率87%)。

[0736] 步骤4:向(6-异丙基-2-吡啶基)甲醇(1.1g,7.0mmol,1.0当量)于甲苯(14mL,0.5M)的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(1.8mL,8.4mmol,1.2当量),随后加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(1.3mL,8.4mmol,1.2当量)。将所得的混合物加热至60℃经1.5h。之后将反应混合物直接加载至SiO_2并通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷→1:19EtOAc:己烷)纯化,以获得无色油状的2-(叠氮基甲基)-6-异丙基吡啶(890mg,收率72%)。

[0737] 步骤5:以类似实施例1中步骤6的方式合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.71(s,1H),8.05(d,J=7.8Hz,1H)7.94(d,J=7.7Hz,1H),7.80-7.75(m,1H),7.63(s,1H),7.43(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.9Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),5.81(s,2H),

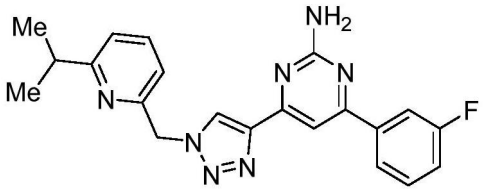
3.03-2.96(m,1H),1.19(d,J＝6.9Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8O$,计算值427.2,实测值427.3

[0738] 实施例99:m-(2-氨基-6-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[0739] 

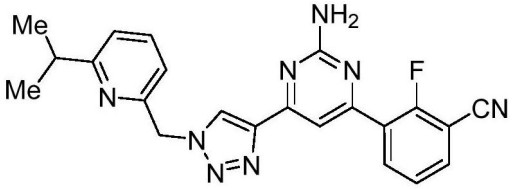
[0740] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.82(s,1H),8.54(s,1H),8.45(d,J＝8.1Hz,1H),7.94-7.86(m,overlap,3H),7.74(dd,J＝8.0,8.0Hz,1H),7.39(d,J＝8.0Hz,1H),7.28,J＝8.0Hz,1H),5.86(s,2H),3.10(sept,7.0Hz,1H),1.29(d,J＝7.0Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8$,计算值397.2,实测值397.3

[0741] 实施例100:6-(m-氟代苯基)-4-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-嘧啶基胺

[0742] 

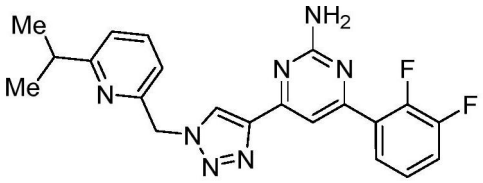
[0743] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD-d_4)8.65(s,1H),7.94(d,J＝8.0Hz,1H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.73-7.78(m,3H),7.53(d,J＝8Hz,1H),7.27(d,J＝8Hz,1H),7.16(d,J＝4Hz,1H),7.20(dt,J＝8,4Hz,1H),7.1(d,J＝8.0Hz,1H),5.79(s,2H),3.04-3.07(m,1H),1.28(d,J＝4Hz,6H)..ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{20}FN_7$,计算值390.4,实测值390.3.

[0744] 实施例101:3-(2-氨基-6-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-氟代苄腈

[0745] 

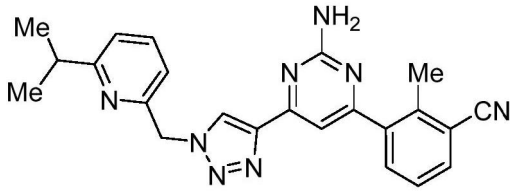
[0746] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.59(d,J＝0.8Hz,1H),8.45-8.36(m,1H),7.98(dddd,J＝7.7,6.0,1.8,0.8Hz,1H),7.85(dd,J＝2.7,0.8Hz,1H),7.74(td,J＝7.8,0.7Hz,1H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.25(d,J＝7.8Hz,1H),7.15(dd,J＝7.6,0.9Hz,1H),6.30(s,2H),5.80(s,2H),3.03(hept,J＝6.8Hz,1H),1.24(dd,J＝6.9,0.8Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{19}FN_8$,计算值415.2,实测值415.3.

[0747] 实施例102:6-(2,3-二氟代苯基)-4-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-嘧啶基胺

[0748] 

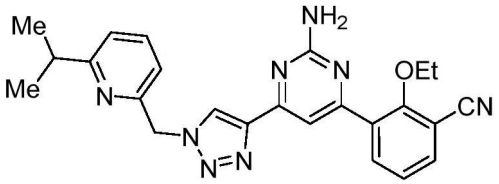
[0749] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.72(s,1H),7.89-7.87(s,2H),7.79(t,J＝7.9Hz,1H),7.51(q,J＝8.6Hz,1H),7.39-7.34(m,1H),7.29(d,J＝7.8Hz,1H),7.21(d,J＝7.7Hz,1H),5.85(s,2H),3.07(p,J＝7.2Hz,1H),1.25(dd,J＝6.9,1.2Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{19}F_2N_7$,计算值408.2,实测值408.3.

[0750] 实施例103:6-(2-氨基-6-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-甲基苯甲腈

[0751] 

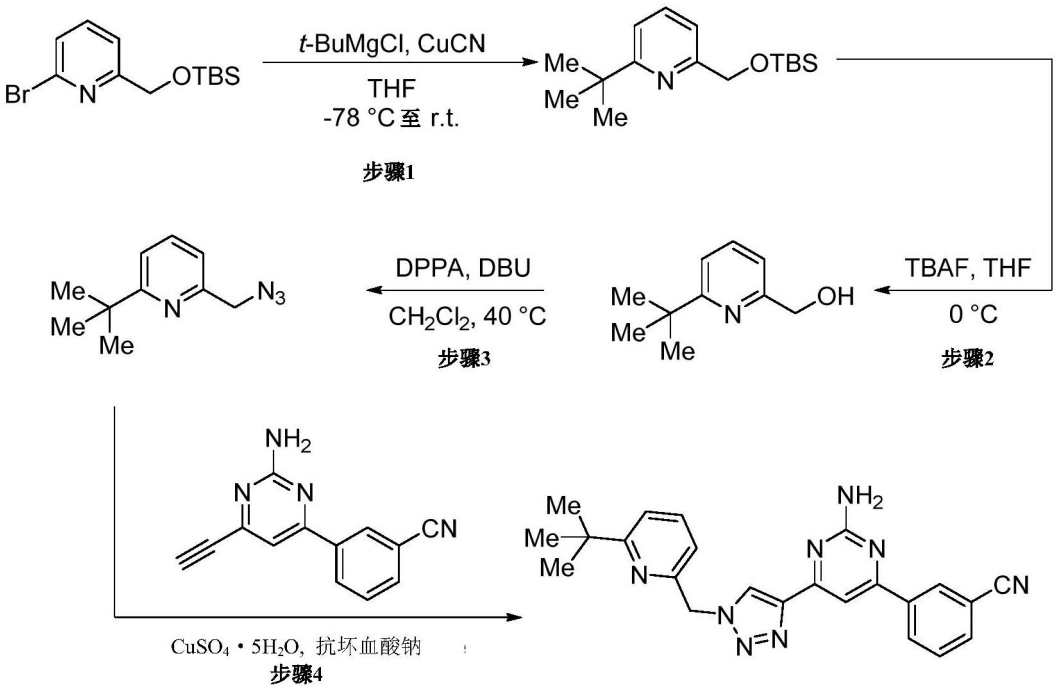
[0752] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.58(s,1H),7.86-7.70(m,3H),7.53(td,J＝7.8,0.7Hz,1H),7.44(d,J＝0.9Hz,1H),7.26(d,J＝7.8Hz,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,1H),6.22(s,2H),5.80(s,2H),3.04(p,J＝6.9Hz,1H),1.25(dd,J＝6.9,0.9Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8$,计算值411.2,实测值411.3.

[0753] 实施例104:3-(2-氨基-6-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)-2-乙氧基苄腈

[0754] 

[0755] 类似实施例98地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.72(d,J＝1.7Hz,1H),8.25-8.18(m,1H),8.05(d,J＝1.8Hz,1H),7.89(dd,J＝7.7,2.0Hz,1H),7.82-7.73(m,1H),7.47(td,J＝7.7,1.8Hz,1H),7.28(d,J＝7.8Hz,1H),7.22(d,J＝7.9Hz,1H),5.84(d,J＝1.7Hz,3H),4.16(q,J＝8.0Hz,2H),3.05(p,J＝6.6Hz,1H),1.38(td,J＝7.0,1.8Hz,4H),1.25(dd,J＝6.9,1.9Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O$,计算值441.2,实测值441.3.

[0756] 实施例105:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

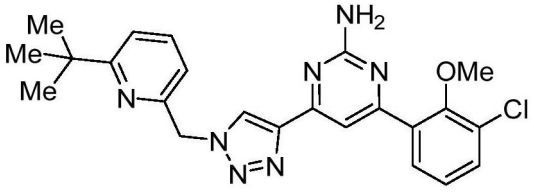
[0757] 

[0758] 步骤1:在-78℃下,向CuCN(2.24g,25.0mmol)于TH F(50mL)中的悬浮液中加入t-BuMgC l(50.0mL,50.0mmol,1M于THF中)。混合物在-78℃下搅拌30分钟。滴加溴吡啶衍生物(1.51g,5.00mmol)并且混和物在-78℃下搅拌2小时。将混合物温热至室温经14小时,并加入NH_3(50mL,25%的水溶液),接着加入50mL乙酸乙酯。混合物在室温下搅拌30分钟并过滤除去任何固体。有机相用盐水和$MgSO_4$干燥并通过硅基塞,用乙酸乙酯洗脱。浓缩有机相,以提供黄色油状的期望产物,该产物直接用于下一步骤。

[0759] 步骤2-3:以类似实施例79的方式合成叠氮化物。无色油状(253mg,27%,3步)。

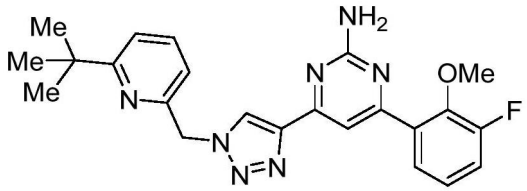
[0760] 步骤4:以类似实施例1,步骤6的方式合成产物:黄色固体(86mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),8.63(s,1H),8.50(d,J=8.7Hz,1H),8.05(d,J=7.7Hz,1H),7.95(s,1H),7.84-7.73(m,2H),7.53-7.33(m,1H),7.14(dd,J=7.7,0.9Hz,1H),5.88(s,2H),1.25(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{23}N_8$,计算值411.2,实测值411.3.

[0761] 实施例106:6-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0762] 

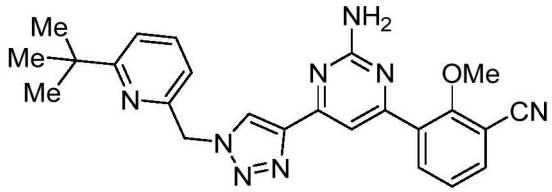
[0763] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(d,J=2.3Hz,1H),7.92(d,J=2.3Hz,1H),7.66(dd,J=7.8,1.9Hz,1H),7.62-7.55(m,1H),7.49-7.42(m,1H),7.31-7.24(m,1H),7.19-7.11(m,1H),7.01(d,J=7.6Hz,1H),5.68(s,2H),5.23(s,2H),3.75(s,2H),1.34(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{24}ClN_7O$,计算值450.2,实测值450.3.

[0764] 实施例107:6-(3-氟代-2-甲氧基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0765] 

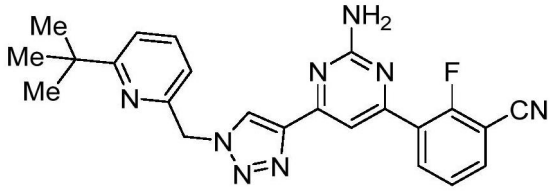
[0766] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(s,1H),7.79-7.71(m,1H),7.65-7.57(m,2H),7.45-7.36(m,2H),7.28-7.19(m,1H),7.07(d,J=7.4Hz,1H),6.80(s,2H),5.80(s,2H),3.85(s,3H),1.26(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{25}FN_7O$,计算值434.2,实测值434.4.

[0767] 实施例108:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲氧基苯甲腈

[0768] 

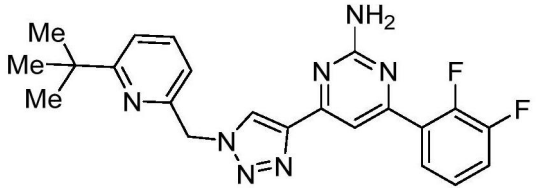
[0769] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.07(dd,J=7.9,1.7Hz,1H),7.99-7.95(m,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.66(s,1H),7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=8.5Hz,1H),5.83(s,2H),3.86(s,3H),1.26(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{25}N_8O$,计算值441.2,实测值441.3.

[0770] 实施例109:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-氟代苄腈

[0771] 

[0772] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.31(td,J=7.8,1.8Hz,1H),8.13-8.07(m,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.66(d,J=2.4Hz,1H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.1Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.84(s,2H),1.25(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}FN_8$,计算值429.2,实测值429.3.

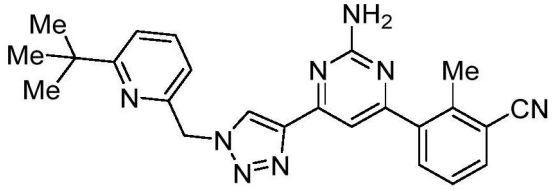
[0773] 实施例110:6-(2,3-二氟代苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0774] 

[0775] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.38(s,1H),7.87(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.60(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.29(d,

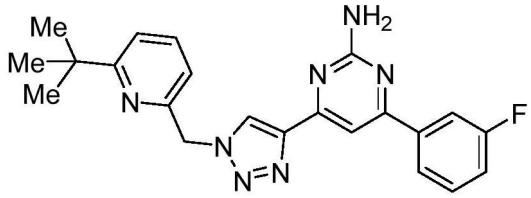
J＝8.0Hz,1H),7.28-7.13(m,2H),7.02(d,J＝7.8Hz,1H),5.69(s,2H),5.17(brs,2H),1.35(s,9H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}F_2N_7$,计算值422.2,实测值422.3.

[0776] 实施例111:6-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲基苯甲腈

[0777] 

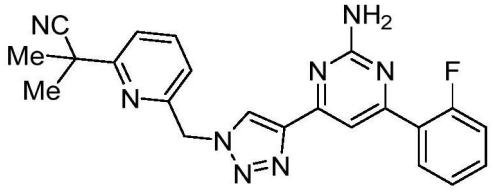
[0778] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供73mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.70(s,1H),7.90(dt,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.75(td,J＝7.8,1.2Hz,2H),7.52(t,J＝7.7Hz,1H),7.46-7.33(m,1H),7.28(d,J＝1.2Hz,1H),7.07(d,J＝7.6Hz,1H),6.90(s,2H),5.81(s,2H),2.55(d,J＝1.1Hz,3H),1.26(d,J＝1.3Hz,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8$,计算值425.2,实测值425.4.

[0779] 实施例112:6-(m-氟代苯基)-4-(1-{[6-叔-丁基)2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基胺

[0780] 

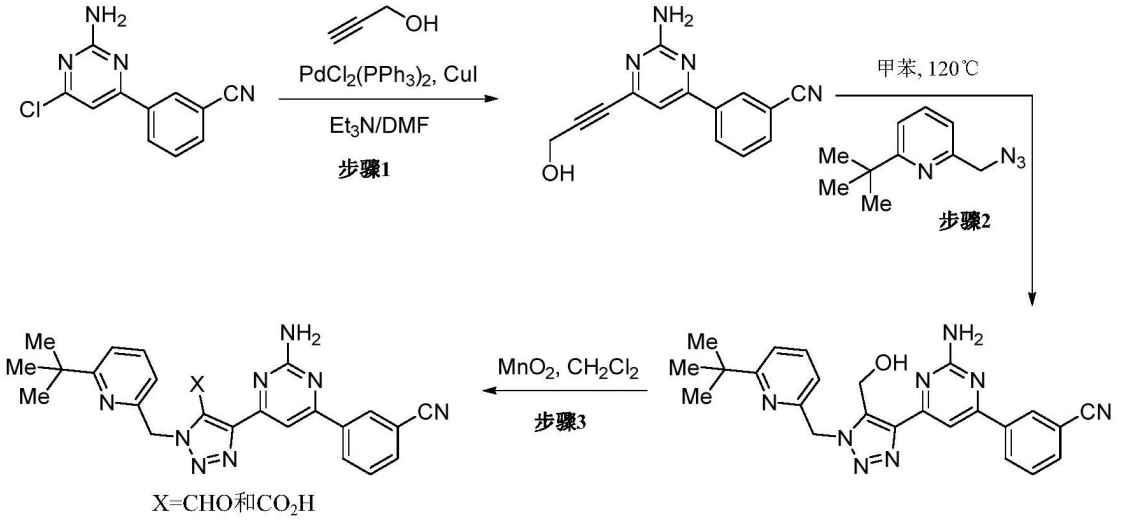
[0781] 类似实施例105地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)8.64(s,1H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.84(d,J＝8.0Hz,1H),7.74(s,1H),7.67(t,J＝8Hz,1H),7.47(q,J＝8Hz,1H),7.34(d,J＝8Hz,1H),7.20(dt,J＝8,4Hz,1H),7.1(d,J＝8.0Hz,1H),5.75(s,2H),1.28(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{22}FN_7$,计算值404.4,实测值404.4.

[0782] 实施例113:2-[6-({4-[2-氨基-6-(o-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-甲基丙腈(methylpropiononitrile)

[0783] 

[0784] 类似实施例1地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.34(s,1H),8.01(ddd,J＝7.8,7.8,1.9Hz,1H),7.92(d,J＝2.2Hz,1H),7.74(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.55(d,J＝7.8Hz,1H),7.48-7.42(m,1H),7.31-7.22(m,1H),7.22-7.14(m,2H),5.74(s,2H),5.30(s,2H),5.14(brs,2H),1.74(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{17}FN_8$,计算值415.2,实测值415.2.

[0785] 实施例114:5-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-3-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-3H-1,2,3-三唑-4-羧酸



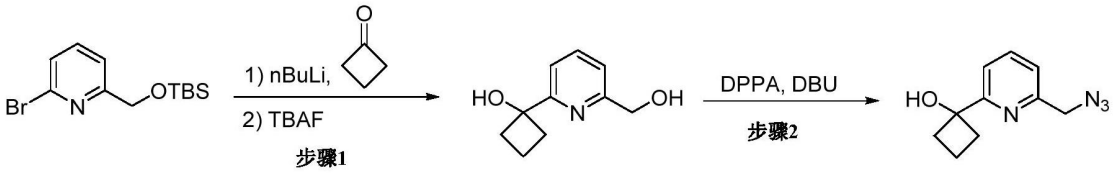
[0786]

[0787] 步骤1.将氯化物(500mg,2.17mmol)和炔丙醇(0.5mL)于DMF(3mL)中的混合物和Et_3N(5mL)脱气5分钟。加入$PdCl_2$(dppf)(79mg,5mol%)和CuI(41mg,10mol%)并将混合物加热至75℃经1小时。常规处理之后通过硅胶纯化((己烷/CH_2Cl_2)(1:1)/EtOAc 100:0至0:100),提供期望的炔烃(210mg,39%)。

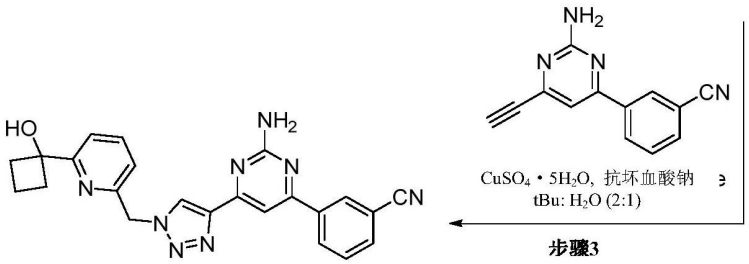
[0788] 步骤2:将炔衍生物(70mg)和叠氮化物衍生物(60mg,1.1eq.)的混合物在甲苯中加热至120℃经过30小时。在真空中除去过量的溶剂并通过快速柱纯化,以提供m-{2-氨基-6-[5-(羟基甲基)-1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈.^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.42(s,1H),8.35-8.25(m,1H),8.02(s,1H),7.76(d,J=7.8Hz,1H),7.64-7.53(m,2H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=7.8Hz,1H),6.63(brs,1H),5.73(s,2H),5.23(s,2H),5.07(brs,2H),1.24(s,9H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O$,计算值441.2,实测值441.4.

[0789] 步骤3:将m-{2-氨基-6-[5-(羟基甲基)-1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈(35mg,0.08mmol)置于CH_2Cl_2(3mL)中并加入MnO_2(1.05g)。将所得的混合物在室温下搅拌24小时。寅式盐过滤,随后通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/EtOAc 90:10至20:80)纯化提供了相应的醛(15mg,43%)和酸(11mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.71(s,1H),8.63(d,J=7.9Hz,1H),8.29(s,1H),8.02(d,J=7.9Hz,1H),7.84(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.71(dd,J=7.9,7.9Hz,2H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),7.20(brs,2H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),6.31(s,2H),1.18(s,9H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[0790] 实施例115:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-羟基环丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈



[0791]



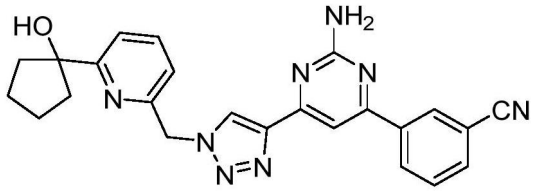
[0792] 步骤1:使圆底烧瓶装入2.0g(6.7mmol)市售的2-溴-吡啶衍生物。向该烧瓶中加入13.0mL干燥的THF并在N_2中冷却至-78℃。在-78℃下向反应中滴加2.7mL nBuLi(2.5M于THF中)并搅拌30min。之后一次性加入环丁酮(0.58mL,7.9mmol)并将反应温热至室温经过2h(LCMS显示形成期望的加成产物)。将反应混合物冷却回到0℃并加入6.7mL TBAF(1M于THF中)。在将反应在0℃搅拌15min之后,加入50.0mL饱和的NH_4Cl水溶液来淬灭反应。水层用EtOAc(2x 50mL)萃取,用Na_2SO_4干燥并浓缩。原料通过硅胶色谱法纯化,以获得期望的吡啶-二醇(570mg,2步48%)。

[0793] 步骤2:在室温下,向来自步骤1的二醇(570.0mg,3.2mmol)于CH_2Cl_2(4.0mL)中的溶液中加入二苯基磷酰基叠氮化物(0.8mL,3.8mmol)和DBU(0.6mL,3.8mmol)。在N_2中在室温下将反应混合物搅拌10h。在移除CH_2Cl_2后,将残余物再溶解于EtOAc中,并且随后用H_2O(2x 25mL)洗涤。将有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩。原料通过硅胶色谱法纯化,以获得期望的叠氮化物(450mg,69%)。

[0794] 步骤3:类似实施例1(步骤6)地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.43(td,J=1.8,0.6Hz,1H),8.33(s,1H),8.29(ddd,J=8.0,1.8,1.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.81-7.72(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.16(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),5.74(s,2H),5.37(s,2H),5.03(s,1H),2.68-2.38(m,4H),2.18-2.07(m,1H),1.93-1.75(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O$,计算值425.2,实测值425.3.

[0795] 实施例116:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

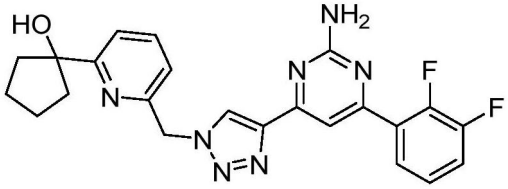
[0796]



[0797] 类似实施例115地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(td,J=1.7,0.6Hz,1H),8.36-8.28(m,2H),7.91(s,1H),7.80-7.69(m,2H),7.61(td,J=7.8,0.6Hz,1H),7.39(dd,J=8.0,0.9Hz,1H),7.13(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),5.76(s,2H),5.18(s,2H),4.70(s,1H),2.10-1.78(m,8H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O$,计算值439.2,实测值439.3.

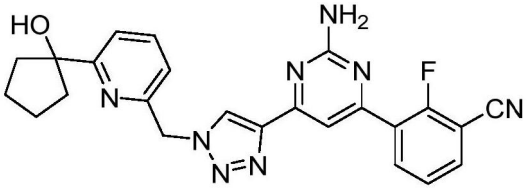
[0798] 实施例117:1-[6-({4-[2-氨基-6-(2,3-二氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三

唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环戊醇

[0799] 

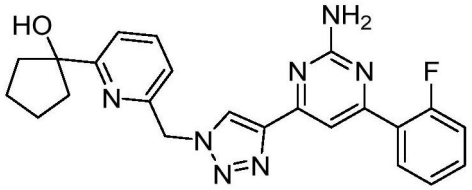
[0800] 类似实施例115地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(s,1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.78-7.71(m,1H),7.71(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.30-7.22(m,1H),7.22-7.14(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.74(s,2H),5.16(s,2H),2.12-1.79(m,8H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}F_2N_7O$,计算值450.2,实测值450.3.

[0801] 实施例118:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-氟代苄腈

[0802] 

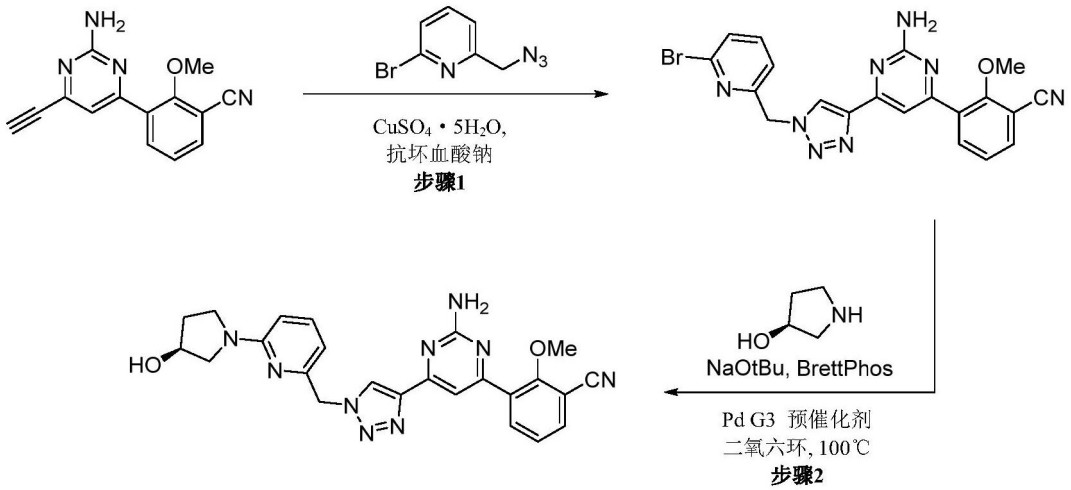
[0803] 类似实施例115地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.34(s,1H),8.33-8.22(m,1H),7.92-7.85(m,1H),7.81-7.61(m,2H),7.47-7.34(m,2H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.24(s,2H),4.63(brs,1H),2.13-1.61(m,8H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}FN_8O$,计算值457.2,实测值:457.4.

[0804] 实施例119:1-[6-({4-[2-氨基-6-(o-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环戊醇

[0805] 

[0806] 类似实施例115地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.29(s,1H),8.01(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.94(s,1H),7.71(dd,J=7.4,7.4Hz,1H),7.44(s,1H),7.37(d,J=7.7Hz,1H),7.22-7.14(m,1H),7.10(d,J=7.4Hz,1H),5.75(s,2H),5.10(s,2H),4.68(brs,1H),2.12-1.77(m,8H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}FN_7O$,计算值432.2,实测值432.3.

[0807] 实施例120:3-{6-[1-({6-[(S)-3-羟基-1-吡咯烷基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}-2-甲氧基苯甲腈

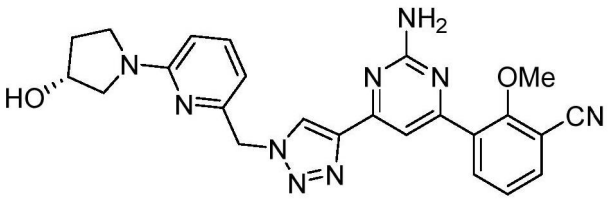


[0808]

[0809] 步骤1:使8mL配有磁力搅拌的玻璃小瓶装入叠氮化物(96.2mg,0.451mmol)、炔烃(113mg,0.451mmol)、$CuSO_4 \cdot 5H_2O$(6mg,22.6μmol,5mol%)、抗坏血酸钠(17.9mg,90.3μmol,20mol%)和2:1的tBuOH/H_2O(1.81mL,0.25M)。将所得的混合物加热至55℃下经过2h。完成后,将反应混合物冷却至室温并用CH_2Cl_2(3mL)稀释。分离相且水相再用CH_2Cl_2(3mL)萃取。将合并的有机萃取物真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以提供米黄色(beige)固体状的产物(176mg,收率84%)。

[0810] 步骤2:使1-打兰(dram)的配有磁力搅拌的小瓶装入溴吡啶底物(20.0mg,43.1μmol,1.0当量)、(S)-3-羟基吡咯烷(4.50mg,51.7μmol,1.2当量)、NaOtBu(8.30mg,86.2μmol,2.0当量)、Pd G3预催化剂(300μg,0.431μmol,1mol%)、BrettPhos(200μg,0.431μmol,1mol%)、和二氧六环(100μL,0.45M)。通过排气并用N_2回填(3x)使所得的混合物脱气,以及随后在100℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并通过寅式盐过滤。将滤液真空浓缩并且粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以提供灰白色固体状的产物(5mg,收率25%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),8.03-7.97(m,1H),7.90(s,1H),7.70-7.63(m,1H),7.46-7.35(m,1H),7.32-7.26(m,1H),6.50(d,J=7.2Hz,1H),6.32(d,J=8.5Hz,1H),5.52(s,2H),5.16(s,2H),4.67-4.55(m,1H),3.94(s,3H),3.65-3.50(m,4H),2.22-2.06(m,2H);LC-MS保留时间2.32min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]对于$C_{24}H_{24}N_9O_2$,计算值470.2,实测值470.3.

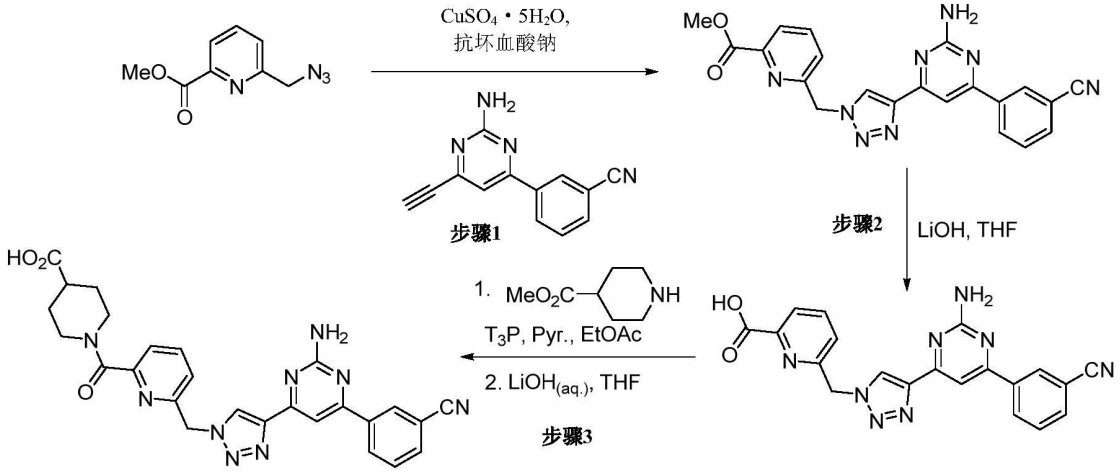
[0811] 实施例121:3-{6-[1-({6-[(R)-3-羟基-1-吡咯烷基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}-2-甲氧基苯甲腈

[0812] 

[0813] 类似实施例120地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.38(s,1H),8.01(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.89(s,1H),7.72-7.64(m,1H),7.45-7.38(m,1H),7.31-7.26(m,1H),6.50(d,J=7.1Hz,1H),6.32(d,J=8.4Hz,1H),5.52(s,2H),5.16(s,2H),4.65-4.59(m,1H),3.93(s,3H),3.64-3.51(m,4H),2.20-2.07(m,2H);LC-MS保留时间2.32min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]对于$C_{24}H_{24}N_9O_2$,计算值470.2,实测值

470.4.

[0814] 实施例122:1-{[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]羰基}-4-哌啶羧酸

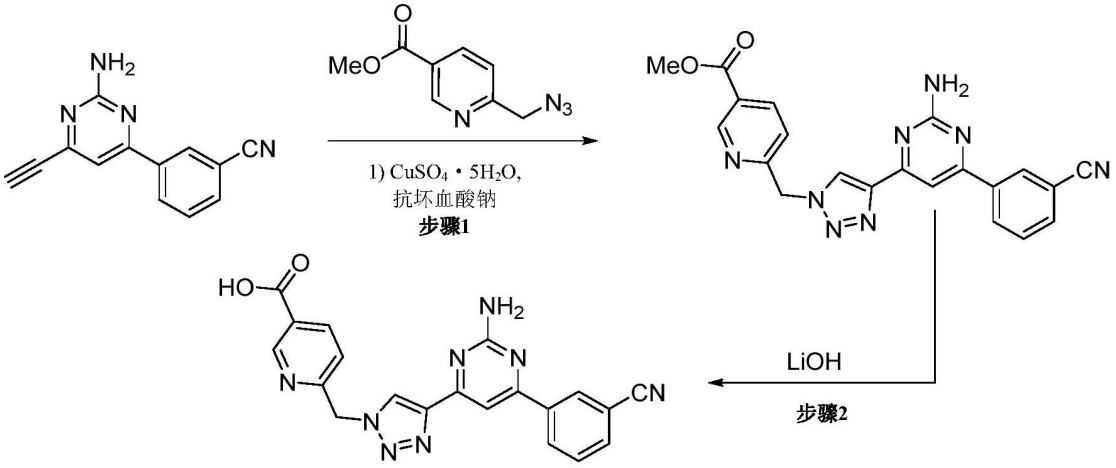
[0815] 

[0816] 步骤1.以类似实施例1的步骤6的方式进行环加成,从而收获6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶羧酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.59(dt,J=1.8,1.0Hz,1H),8.48(ddd,J=8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.09-8.03(m,2H),8.00(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.82(s,1H),7.78-7.72(m,1H),7.55(dd,J=6.5,2.3Hz,1H),6.95(s,2H),5.94(s,2H),3.88(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{16}N_8O_2$,计算值413.1,实测值413.2

[0817] 步骤2:在室温下,向6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶羧酸甲酯(10mg,0.024mmol)于t-BuOH(0.2mL)和H_2O(0.1mL)中的溶液中加入LiOH•H_2O(1.5mg,0.036mmol,1.5当量)。将混合物搅拌过夜并用MTBE洗涤。反应通过加入1M HCl(约50μL)来淬灭,EtOAc萃取,并浓缩,获得9.7mg黄褐色固体状的化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(td,J=1.8,0.6Hz,1H),8.49(ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz,1H),8.13-7.99(m,3H),7.89(s,1H),7.84-7.71(m,1H),7.55(dd,J=6.8,2.1Hz,1H),5.95(s,2H),5.36(bs,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{14}N_8O_2$,计算值399.1,实测值399.2

[0818] 步骤3:将上述的酸(30mg,0.075mmol)、胺(50mg,0.15mmol),吡啶(0.5mL)和T_3P(0.2mL)的混合物在50℃下搅拌一小时。将混合物直接置于硅胶上来纯化(100:0至95:5的CH_2Cl_2:MeOH),以提供酰胺(35mg,90%)。水解该酯,获得标题酸(23mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.63(s,1H),8.58(s,1H),8.50(d,J=8.0Hz,1H),7.98(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.94-7.86(m,1H),7.89(s,1H),7.75(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),6.30(brs,1H),5.91(s,2H),4.48-4.39(m,1H),3.84-3.75(m,1H),3.15-2.95(m,2H),2.69-2.57(m,1H),2.06-1.84(m,3H),1.73-1.59(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{23}N_9O_3$,计算值510.2,实测值510.3.

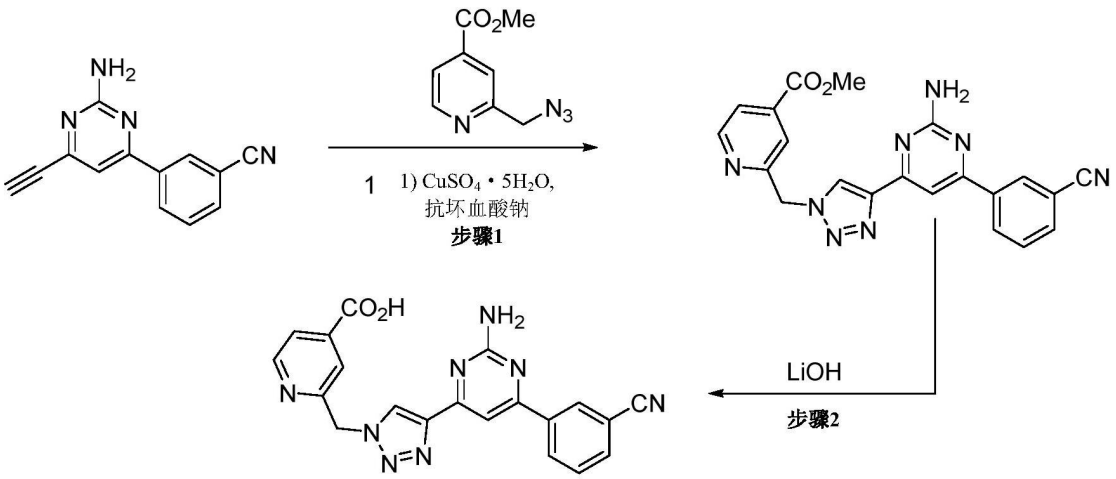
[0819] 实施例123:6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)烟酸

[0820] 

[0821] 步骤1.类似实施例122地合成6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)烟酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.22(dd,J=2.1,0.9Hz,1H),8.46(s,1H),8.40(s,1H),8.32(dd,J=8.1,2.1Hz,2H),7.91(s,1H),7.77(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),5.81(s,2H),5.23(s,2H),3.96(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{16}N_8O_2$,计算值413.1,实测值413.2.

[0822] 步骤2:6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)烟酸甲酯的皂化提供了标题化合物:^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.10-8.94(m,1H),8.81(s,1H),8.61(s,1H),8.49(d,J=8.1Hz,1H),8.33(dd,J=8.1,2.2Hz,1H),8.02(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.76(t,J=7.9Hz,1H),7.49(d,J=8.2Hz,1H),5.98(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{14}N_8O_2$,计算值399.1,实测值399.2.

[0823] 实施例124:2-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)异烟酸

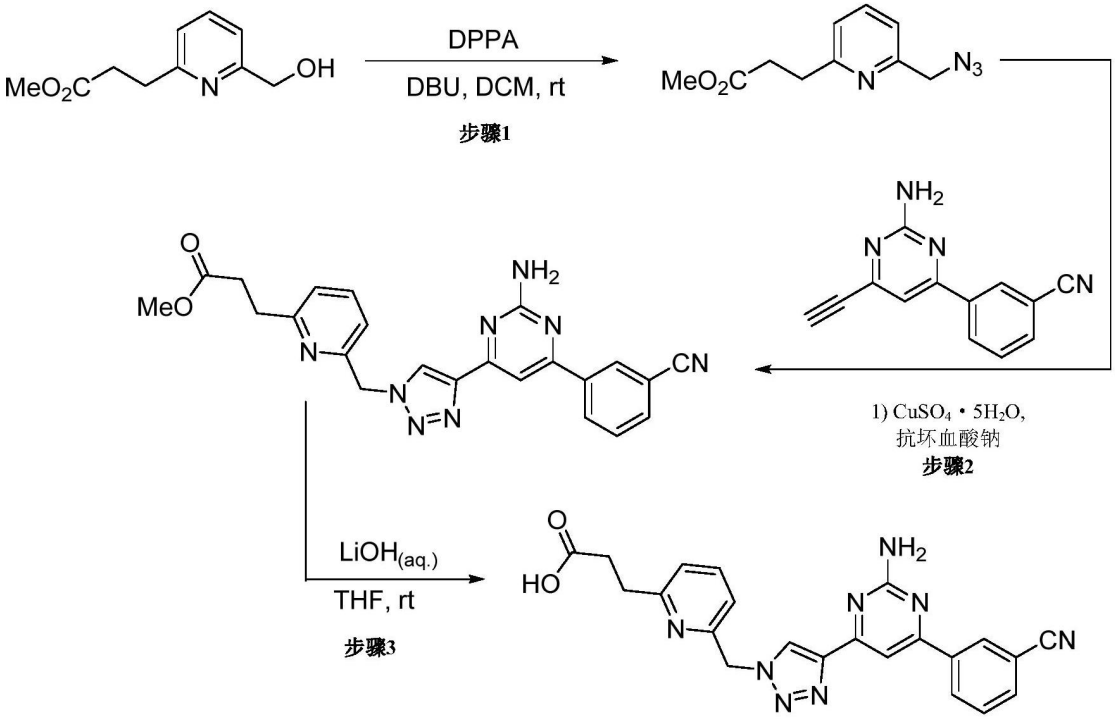
[0824] 

[0825] 步骤1.类似实施例122地合成2-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)异烟酸甲酯,从而提供88mg的棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83-8.71(m,2H),8.59(t,J=1.6Hz,1H),8.47(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),8.00(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.88(t,J=1.2Hz,1H),7.84-7.80(m,2H),7.74(t,J=7.9Hz,1H),6.93(s,2H),5.98(s,2H),3.90(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{16}N_8O_2$,计算值413.1,实测值413.2.

[0826] 步骤2:2-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)异烟酸甲酯的皂化提供了标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.88(s,1H),8.75(d,J=

5.0Hz,1H),8.62(t,J=1.7Hz,1H),8.50(d,J=8.0Hz,1H),8.04(d,J=7.7Hz,1H),7.90(s,1H),7.85(s,1H),7.84-7.71(m,2H),6.00(s,2H),5.44(bs,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{14}N_8O_2$,计算值399.1,实测值399.2.

[0827] 实施例125:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙酸

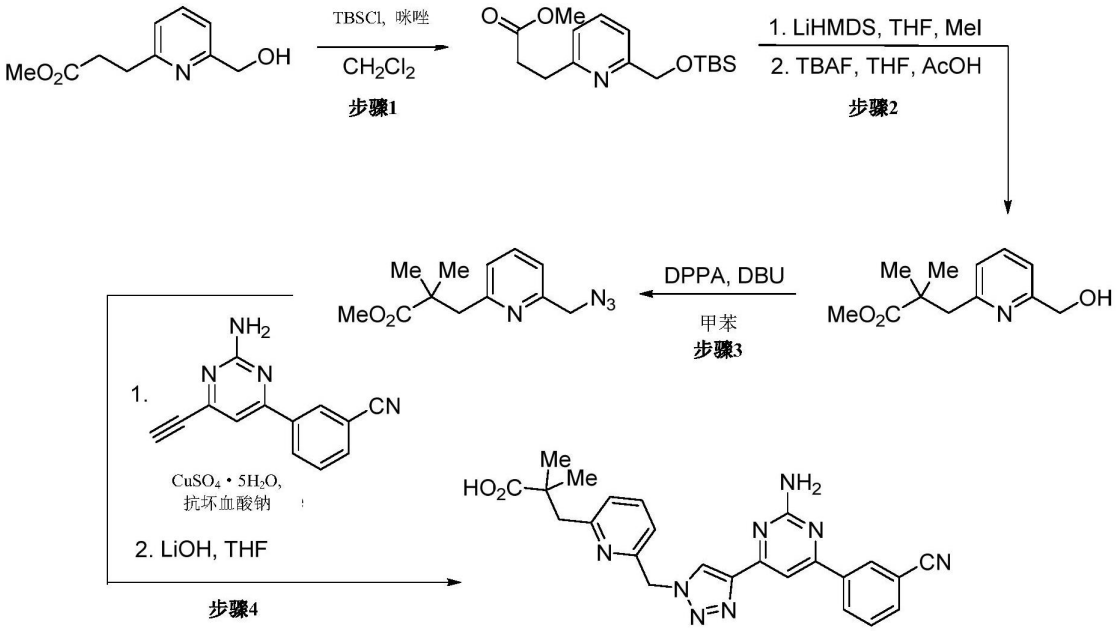
[0828] 

[0829] 步骤1:叠氮化物衍生物的合成类似于实施例1的步骤5。在硅胶色谱法(90:10至70:30的己烷/EtOAc)之后,500mg(2.6mmol)醇提供了期望的叠氮化物(265mg,46%)。

[0830] 步骤2:类似实施例1的步骤6地进行叠氮化物和炔烃衍生物的环加成,以提供3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(ddd,J=1.7,1.7,0.6Hz,1H),8.35(s,1H),8.32(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.76(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.71-7.52(m,2H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.08(m,J=8.0Hz,1H),5.67(s,2H),5.16(s,2H),3.66(s,3H),3.14(t,J=7.3Hz,2H),2.83(t,J=7.3Hz,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_2$,计算值441.2,实测值441.3.

[0831] 步骤3:向甲酯(45mg,0.1mmol)于THF(1mL)中的溶液中加入LiOH(0.2mL,1M)的水溶液。将所得的混合物在室温下大力搅拌6小时。之后通过加入醋酸(过量)来淬灭并蒸发至二氧化硅上。残留物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/MeOH 100:0至90:10)纯化,以提供3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙酸(40mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.60(s,1H),8.48(d,J=8.0Hz,1H),8.02(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.77(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,1H),5.82(s,1H),2.96(t,J=7.2Hz,2H),2.64(t,J=7.2Hz,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{18}N_8O_2$,计算值427.2,实测值427.2.

[0832] 实施例126:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2,2-二甲基丙酸

[0833] 

[0834] 步骤1.将TBSCl(723mg,4.8mmol)加入至醇(781mg,4mmol)和咪唑(465mg,8mmol)于CH_2Cl_2(15mL)中的混合物中。在起始原料完全转化后,加入二氧化硅并将所得的混合物蒸发至干。通过硅胶色谱法(95:5至80:20的己烷/EtOAc)纯化,提供浅黄色油状的硅基醚(1.14g,92%)。

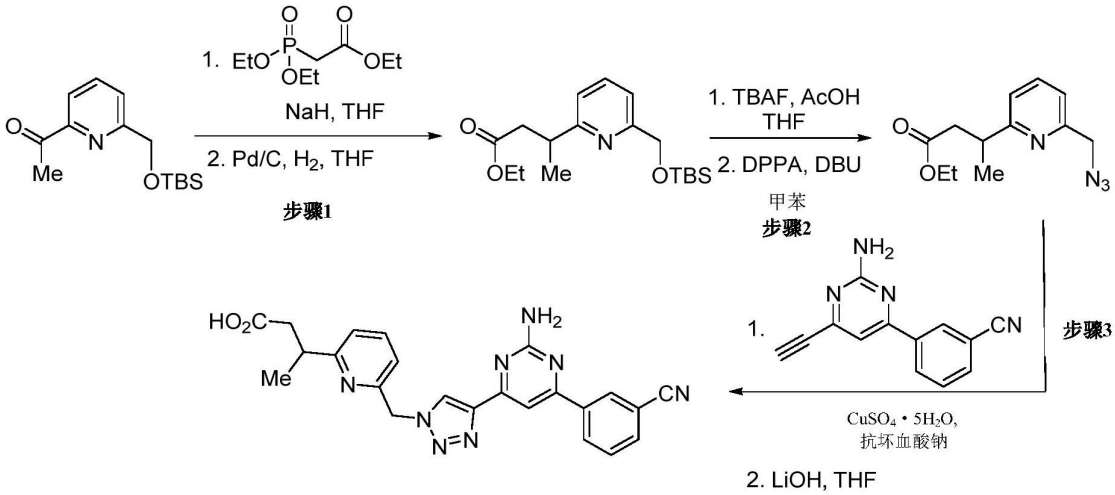
[0835] 步骤2:将酯(1.5g,5mmol)于THF(8mL)中的混合物在-78℃下用LiHMDS(1M于THF中,12mL)进行处理。将溶液在该温度下搅拌20分钟并加入MeI(13mmol)。将混合物由-78℃搅拌至室温过夜。在常规处理后,残余物通过硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)纯化,从而产生二烷基化的酯(350mg,21%)。将硅基醚(350mg,1.05mmol)溶解于THF(2mL)中并加入醋酸(20μL)随后加入TBAF(1M于THF中,2mL)。将混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残余物通过硅胶色谱法(95:5至70:30的CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc)纯化,以提供伯醇(95mg,40%)。

[0836] 步骤3:叠氮化物衍生物的合成类似于实施例1的步骤5(100mg,94%)。

[0837] 步骤4:以类似实施例1的步骤6的方式进行环加成并类似实施例125地水解后续的酯提供了标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(s,1H),8.62(s,1H),8.58(d,J=7.9Hz,1H),7.90-7.99(m,2H),7.70-7.82(m,2H),7.36(d,J=7.9Hz,2H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),6.27(brs,2H),5.79(s,2H),2.63(s,2H),1.30(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[0838] 实施例127:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丁酸

[0839]



[0840] 步骤1:将膦酸酯(1.48g,6.6mmol)于THF(10mL)中的混合物用NaH(60%于矿物油中,264mg,6.6mmol)进行处理并在10分钟后加入酮(1.59g,6mmol)于THF(2mL)中的溶液。将所得的混合物搅拌过夜;加入寅式盐并将混合物蒸发至干,以及之后通过硅胶色谱法(95:5至80:20的己烷/EtOAc)纯化,以提供α,β-不饱和的酯的Z:E混合物(1.22g,61%)。

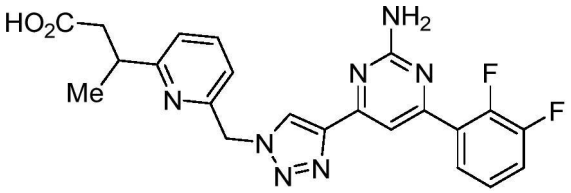
[0841] 将Pd/C(10%.60mg)加入至脱气的α,β-不饱和的酯(660mg,1.96mmol)于THF(10mL)中的溶液中。将悬浮液放置于$H_{2(g)}$中并搅拌4小时。通过寅式盐过滤并蒸发溶剂至干,得到变稠的烷烃(660mg,定量)。

[0842] 步骤2:叠氮化物衍生物的合成类似于实施例79(468mg,两个步骤96%)。

[0843] 步骤3:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.04(brs,1H),8.68(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=8.0Hz,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(dd,J=7.8,7.8Hz,,2H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.8Hz,1H),6.88(s,2H),5.79(s,2H),3.33-3.19(m,1H),2.67(dd,J=15.8,7.2Hz,1H),2.44(dd,J=15.8,7.3Hz,1H),2.52-2.38(m,4H),1.16(d,J=7.0Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_2$,计算值441.2,实测值:441.3.

[0844] 实施例128:3-[6-({4-[2-氨基-6-(2,3-二氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丁酸

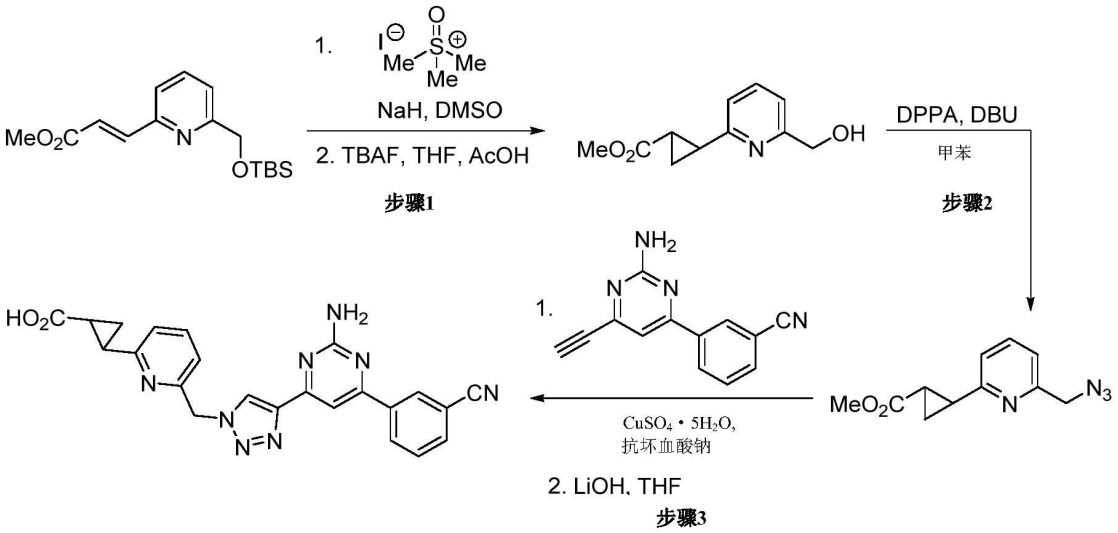
[0845]



[0846] 以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.61(s,1H),7.93-7.85(m,1H),7.84(s,1H),7.75(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.53-7.41(m,1H),7.38-7.31(m,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=7.8Hz,1H),6.27(brs,2H),5.80(s,2H),3.40(qt,J=7.0,6.6Hz,1H),2.85(dd,J=15.8,7.7Hz,1H),2.59(dd,J=15.8,6.8Hz,1H),2.08(s,2H),1.29(dd,J=7.0Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{21}F_2N_7O_2$,计算值452.2,实测值452.3.

[0847] 实施例129:2-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环丙烷羧酸

[0848]

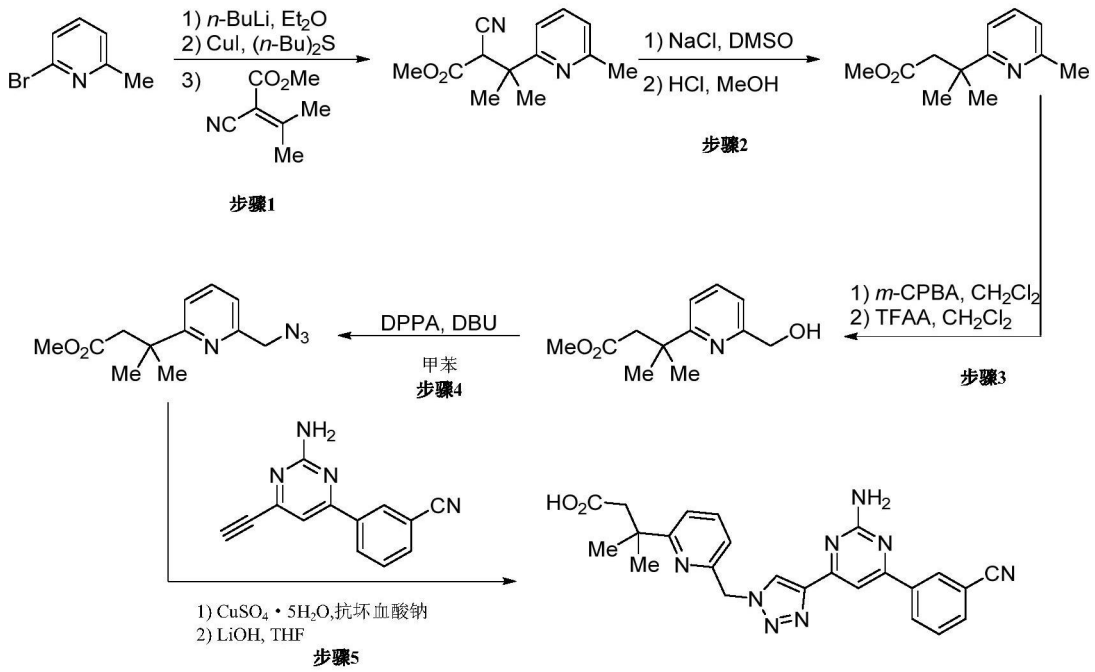


[0849] 步骤1:将Me_3SOI(1.93g,8.75mmol)于DMSO(8mL)中的溶液用NaH(60%于矿物油中,320mg,8mmol)进行处理。在加入α,β-不饱和的酯(1.5g,4.9mmol)于DMSO(4mL)中的溶剂之前,将所得的混合物搅拌30分钟。在进行处理(EtOAc/H_2O)前,将获得的混合物在50℃下搅拌2小时。将有机物经蒸发后获得的残余物通过硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)纯化,以产生环丙基衍生物(500mg,顺/反异构体65:35的混合物,32%)。将硅基醚(500mg,3.1mmol)溶解于THF(3mL)中并加入醋酸(40μL)随后加入TBAF(1M于THF中,3mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残留物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc 95:5至50:50)纯化,以提供伯醇(320mg,65:35的顺/反异构体的混合物,定量)。

[0850] 步骤2:叠氮化物衍生物的合成类似于实施例1的步骤5(275mg,76%,65:35的异构体混合物)。

[0851] 步骤3:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.33(brs,1H),8.66(s,1H),8.57(s,1H),8.45(dd,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.10(dt,J=8.0Hz,1H),6.88(brs,2H),5.75(s,2H),2.59-2.51(m,1H),1.94-1.84(m,1H),1.43-1.28(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{18}N_8O_2$,计算值439.2,实测值:439.3.

[0852] 实施例130:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0853] 

[0854] 步骤1:将n-丁基锂(144mL,360mmol,2.5M于己烷中)于乙醚(120mL)中的溶液冷却至-78℃并滴加2-溴-6-甲基吡啶(41.0mL,360mmol)。将反应混合物温热至0℃并在该温度下搅拌15分钟。在不同的烧瓶中,使二丁基硫醚(54.5mL,312mmol)和碘化铜(I)(34.3g,180mmol)合并,并搅拌混合物5分钟至均匀。加入醚(240mL),将溶液冷却至0℃,并滴加来自前面的吡啶溶液。在0℃下,将混合物搅拌另外的20分钟,届时加入丙烯酸脂(16.7g,120mmol)于乙醚(120mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温超过14小时。混合物用饱和的氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(2x200mL)萃取、用盐水洗涤和用硫酸钠干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至20%EtOAc于己烷中)纯化,以提供棕色油状的期望迈克尔加成产物(16.44g;59%)。

[0855] 步骤2:将步骤1产物(16.44g,70.8mmol)、氯化钠(1.24g,21.2mmol)、水(1.42mL)和DMSO(71mL)的混合物在160℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却,加入MTBE(500mL),有机相用水(4x 400mL)洗涤,并用硫酸钠干燥。将原料溶解于3.0M盐酸甲醇(236mL)并在50℃下搅拌60h。将反应混合物用碳酸氢钠$_{(s)}$慢慢淬灭、过滤、并浓缩。粗产物通过硅胶色谱法(7.5%EtOAc于己烷中)纯化,从而提供无色油状的期望产物(8.73g;59%)。

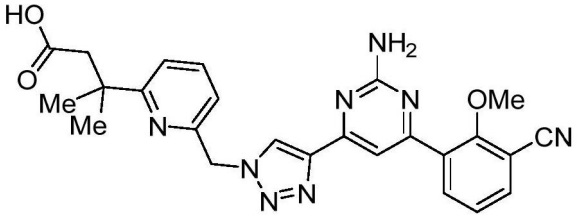
[0856] 步骤3:在0℃下,向步骤2产物(8.73g,42.1mmol)于二氯甲烷(168mL)中的溶液中经超过5分钟缓慢加入m-CPBA(19.9g,84.2mmol,75%于水中),为固体。将反应混合物在0℃下搅拌1小时并在室温下搅拌14小时。有机层用0.1M的NaOH溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。将原料再溶解于二氯甲烷(84mL)中,冷却至0℃,并滴加TFAA(59mL)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和的Na_2CO_3溶液慢慢淬灭并用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。原料通过硅胶色谱法(0至75%EtOAc的己烷溶液)纯化,以提供红色油状的期望产物(5.55g;59%)。

[0857] 步骤4:向步骤3产物(5.55g,24.9mmol)、DPPA(6.42g,29.8mmol)和甲苯(25mL)的混合物中加入DBU(4.46mL,29.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌14小时。混合通过硅胶色谱法(0至20%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(5.53g;89%)。

[0858] 步骤5:以类似实施例125的方式进行的环加成和水解反应,以提供标题化合物以

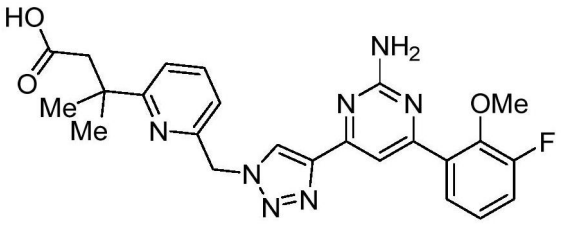
提供白色固体状的标题化合物(33mg,24%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.86(br s,1H),8.69(s,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J=8.3Hz,1H),8.00(d,J=7.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.79-7.69(m,2H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.91(s,2H),5.80(s,2H),2.65(s,2H),1.32(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{23}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[0859] 实施例131:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0860] 

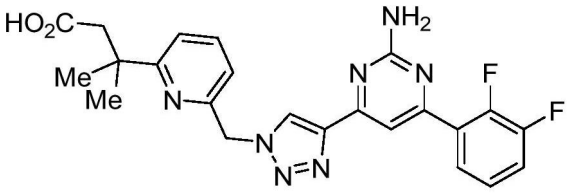
[0861] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.10-8.04(m,1H),7.97-7.90(m,1H),7.67-7.61(m,2H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.35(d,J=8.0Hz,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),6.90(s,2H),5.76(s,2H),3.85(s,3H),2.31(s,2H),1.32(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_3$,计算值485.2,实测值485.3.

[0862] 实施例132:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氟代-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0863] 

[0864] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.87(br s,1H),8.63(s,1H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.45-7.40(m,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.23(td,J=8.0,5.1Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),6.79(s,2H),5.79(s,2H),3.84(s,3H),2.66(s,2H),1.33(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{25}FN_7O_3$,计算值478.2,实测值478.2.

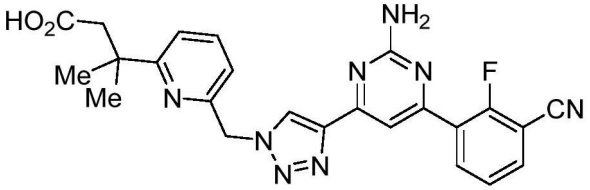
[0865] 实施例133:3-[6-({4-[2-氨基-6-(2,3-二氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0866] 

[0867] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.61(s,1H),7.93-7.85(m,1H),7.84(s,1H),7.79(dd,J=7.8,7,8Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.40-7.29(m,1H),7.21(d,J=7.8Hz,1H),6.26(s,2H),5.81(s,2H),2.70(s,2H),1.44(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$,计算值466.2,实测值466.3.

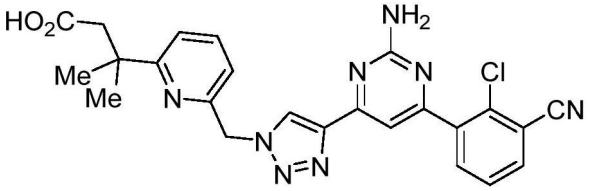
[0868] 实施例134:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-

三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0869] 

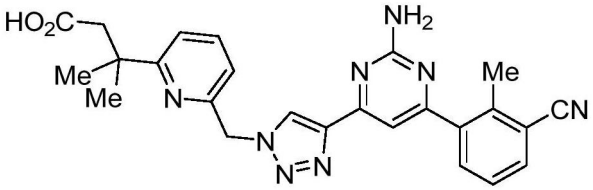
[0870] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.79(brs,1H),8.66(s,1H),8.34-8.24(m,1H),8.07(ddd,J=7.7,6.0,1.9Hz,1H),7.73(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.61(d,J=2.5Hz,1H),7.56(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,2H),7.04(d,J=7.8Hz,1H),6.95(s,2H),5.78(s,2H),2.63(s,2H),1.30(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}FN_8O_2$,计算值471.2,实测值471.2.

[0871] 实施例135:3-[6-({4-[2-氨基-6-(2-氯-3-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0872] 

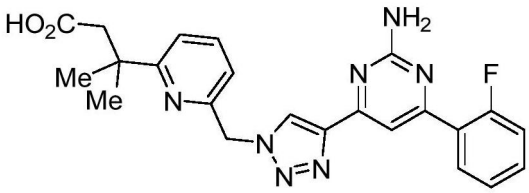
[0873] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ10.71(brs,1H),8.62(s,1H),7.99(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.94(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.78(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.69(dd,J=7.8Hz,1H),7.60(s,1H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),7.21(d,J=7.6Hz,1H),6.37(brs,2H),5.80(s,2H),2.81(s,2H),1.43(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}ClN_8O_2$,计算值489.1,实测值489.2.

[0874] 实施例136:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基甲苯基(cyanotolyl))-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0875] 

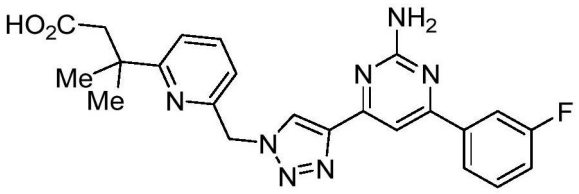
[0876] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供73mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.81(s,1H),8.66(d,J=0.7Hz,1H),7.89(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.41-7.35(m,1H),7.27(d,J=0.5Hz,1H),7.05(d,J=7.7Hz,1H),6.87(s,2H),5.79(s,2H),2.65(s,2H),2.55(s,3H),1.33(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[0877] 实施例137:3-[6-({4-[2-氨基-6-(o-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0878] 

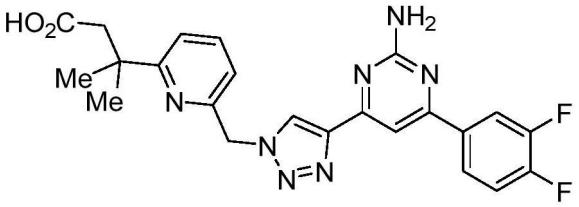
[0879] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.59(d,J=1.1Hz,1H),8.12(tt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.87(dd,J=2.4,1.2Hz,1H),7.78(td,J=7.9,1.1Hz,1H),7.55(dd,J=8.2,7.1Hz,1H),7.46(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),7.39-7.24(m,2H),7.21(dt,J=7.6,1.0Hz,1H),6.22(s,2H),5.80(s,2H),3.31(s,2H),2.05(p,J=2.2Hz,1H),1.44(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}FN_7O_2$,计算值448.2,实测值448.3.

[0880] 实施例138:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0881] 

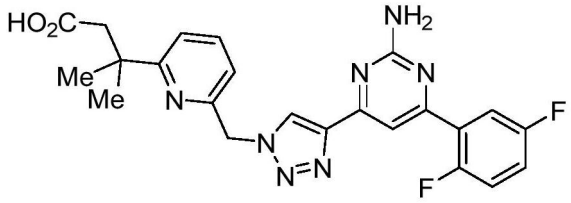
[0882] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.98(s,1H),8.14-8.06(m,1H),8.06-7.97(m,2H),7.80(td,J=7.9,1.3Hz,1H),7.71-7.60(m,1H),7.50-7.37(m,2H),7.33-7.26(m,1H),6.67(s,1H),5.87(d,J=1.2Hz,2H),2.79(s,2H),1.41(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}FN_7O_2$,计算值448.2,实测值448.3.

[0883] 实施例139:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3,4-二氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0884] 

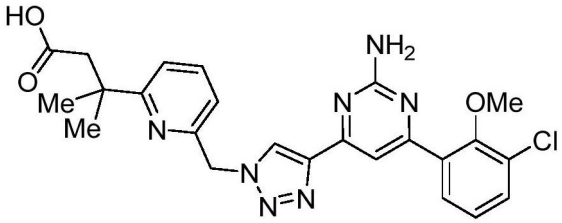
[0885] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.95(d,J=1.3Hz,1H),8.25(ddt,J=11.7,7.8,1.8Hz,1H),8.21-8.12(m,1H),7.97(d,J=1.5Hz,1H),7.80(td,J=7.9,1.5Hz,1H),7.56(dtd,J=10.1,8.5,1.4Hz,1H),7.46(dt,J=8.0,1.2Hz,1H),7.33-7.25(m,1H),5.86(s,2H),2.08-2.01(m,3H),1.41(d,J=1.4Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$,计算值466.2,实测值466.3.

[0886] 实施例140:3-[6-({4-[2-氨基-6-(2,5-二氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0887] 

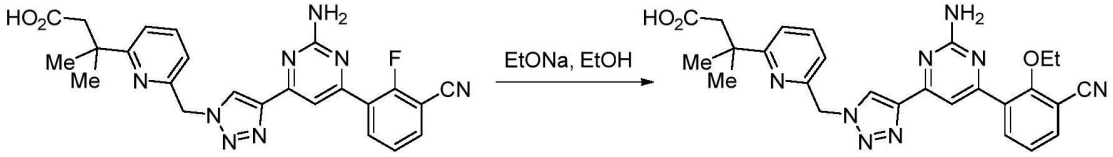
[0888] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.75(s,1H),7.98-7.85(m,2H),7.79(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.50-7.42(m,1H),7.43-7.34(m,2H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),5.83(s,2H),2.80(s,2H),1.43(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}F_2N_7O_2$,计算值466.2,实测值466.2.

[0889] 实施例141:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0890] 

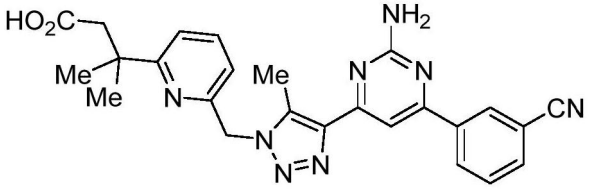
[0891] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.57(s,1H),7.89(s,1H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.60(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.47(dd,J=8.0,1.7Hz,1H),7.42-7.38(m,1),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.14(t,J=7.9Hz,1H),5.78(s,2H),5.65(s,2H),3.73(s,3H),2.82(s,2H),1.50(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}ClN_7O_3$,计算值494.2,实测值494.2.

[0892] 实施例142:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-乙氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0893] 

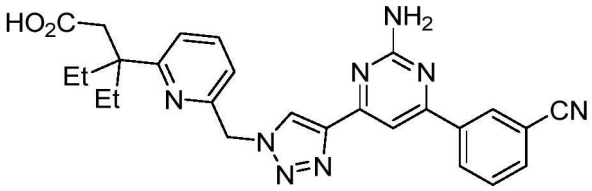
[0894] 将3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸(22mg,0.044mmo)置于EtOH(1mL)中并加入过量的EtONa。将反应在45℃下搅拌过夜且之后用过量乙酸淬灭。在蒸发溶剂后,残余物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/MeOH,100:0至90:10)纯化,以提供期望的化合物(14mg,60%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.61(s,1H),8.20(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.99(s,1H),7.85(dd,J=7.7Hz,J=1.8Hz,1H),7.79(dd,J=7.9,7.7Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.23(dd,J=7.7Hz,2H),6.27(brs,2H),5.80(s,2H),4.11(q,J=7.0Hz,1H),2.80(s,2H),1.43(s,6H),1.37(t,J=7.0Hz,3H).MS[M-H]-对于$C_{26}H_{26}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

[0895] 实施例143:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-5-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[0896] 

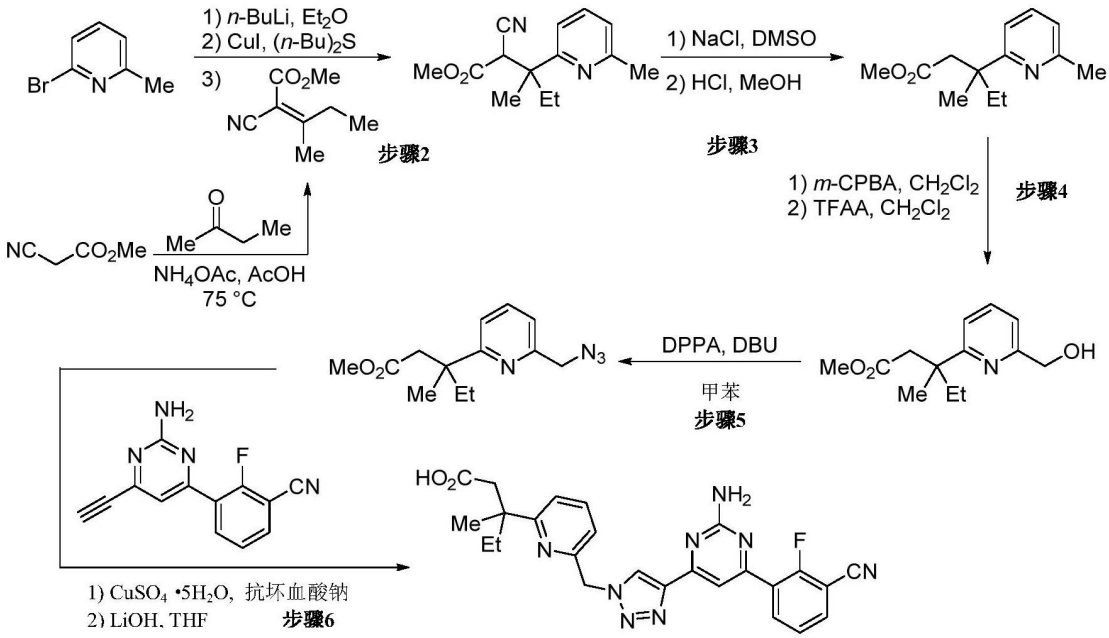
[0897] 如实施例114和125地分布进行环加成和水解反应,从而提供标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),8.02(d,J=7.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.71(m,2H),7.35(d,J=7.9Hz,1H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),5.77(s,2H),2.74(s,3H),2.58(s,2H),1.24(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[0898] 实施例144:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-乙基戊酸

[0899] 

[0900] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.62(s,1H),8.49(d,J=7.9Hz,1H),8.05(d,J=7.7Hz,1H),7.96(s,1H),7.82-7.73(m,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),5.86(s,2H),2.66(s,2H),1.75(q,J=7.2Hz,4H),0.54(t,J=7.2Hz,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.3.

[0901] 实施例145:3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基戊酸

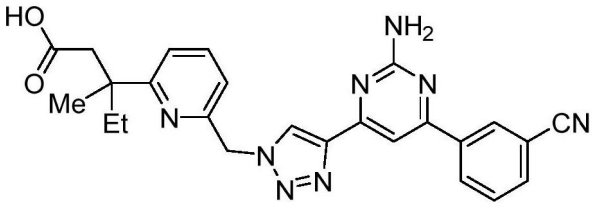
[0902] 

[0903] 步骤1:将氰基乙酸甲酯(24.8g,250mmol)、2-丁酮(112mL,1.25mol)、乙酸铵(1.93g,25.0mmol)和醋酸(2.86mL,50.0mmol)在75℃下搅拌4小时。在减压下将过量的2-丁酮移除并将原料溶解于MTBE。将有机相用饱和的$NaHCO_{3(aq)}$洗涤并用Na_2SO_4干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至30%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(23.53g;61%)。

[0904] 步骤2-5:以类似实施例130的方式合成叠氮化物:无色油状(3.77g,25%,4步)。

[0905] 步骤6:类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供灰白色固体(24mg,23%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.35-8.28(m,1H),8.11-8.05(m,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.64-7.61(m,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=7.7Hz,1H),6.98(s,2H),5.78(s,2H),2.57(d,J=14.6Hz,1H),2.35(d,J=14.6Hz,1H),1.80-1.70(m,1H),1.70-1.57(m,1H),1.34(s,3H),0.50(t,J=8.0Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}FN_8O_2$,计算值487.2,实测值487.3.

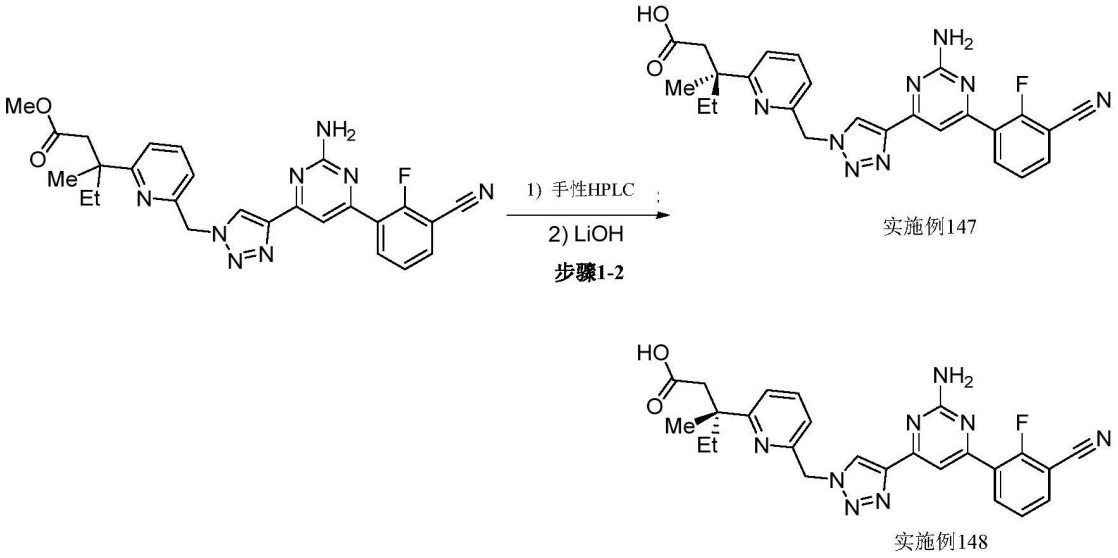
[0906] 实施例146:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基戊酸

[0907] 

[0908] 类似实施例130地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.65-8.58(m,1H),8.51-8.45(m,1H),8.03(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.88(s,1H),7.76(td,J=7.8,1.4Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.83(s,2H),2.81(d,J=15.2Hz,1H),2.50(d,J=15.2Hz,1H),1.71(dq,J=14.6,7.3Hz,1H),1.60(dq,J=14.3,7.3Hz,1H),1.35(s,3H),0.53(t,J=7.4Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[0909] 实施例147:(S)-3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基戊酸;和

[0910] 实施例148:(R)-3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基戊酸

[0911] 

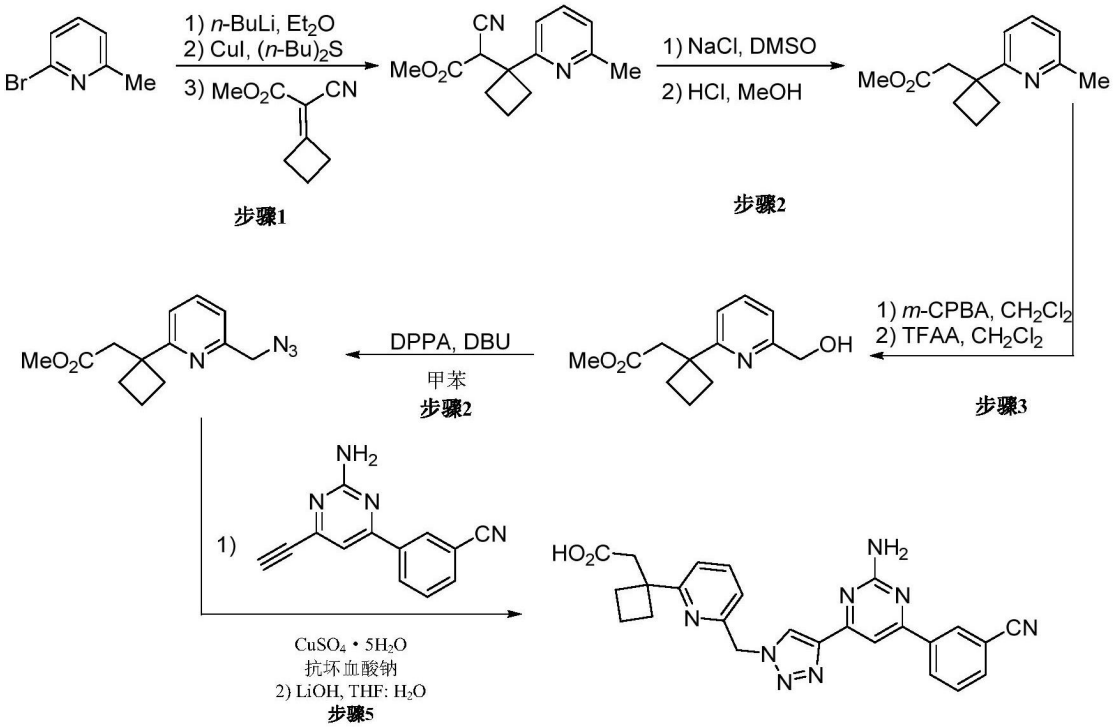
[0912] 步骤1:通过手性HPLC(AD-H;乙醇+0.5%DEA/CO_2)拆分由实施例145获得的3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基戊酸酯,从而提供白色固体状的期望的手性酯。对映体147A(170mg,45%)和对映体148B(174mg,46%)。.

[0913] 步骤2:类似实施例125地水解对映体酯(147A和148B),获得了标题化合物(实施例147和148)。

[0914] 实施例147:白色固体(86mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.83(br s,1H),8.66(s,1H),8.31(td,J=7.8,1.8Hz,1H),8.12-8.05(m,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.62(d,J=1.8Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.96(s,2H),5.80(s,2H),2.79(d,J=15.1Hz,1H),2.50(d,J=15.1Hz,1H),1.79-1.66(m,1H),1.66-1.55(m,1H),1.35(s,3H),0.53(t,J=7.4Hz,3H).ESI MS[M-H]$^-$对于$C_{25}H_{22}FN_8O_2$,计算值485.2,实测值485.2.

[0915] 实施例148:白色固体(89mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(br s,1H),8.66(s,1H),8.35-8.27(m,1H),8.13-8.04(m,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.62(d,J=2.4Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.33(d,J=7.7Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.96(s,2H),5.80(s,2H),2.79(d,J=15.1Hz,1H),2.50(d,J=15.0Hz,1H),1.78-1.66(m,1H),1.66-1.55(m,1H),1.35(s,3H),0.53(t,J=7.4Hz,3H).ESI MS[M-H]$^-$对于$C_{25}H_{22}FN_8O_2$,计算值485.2,实测值485.3.

[0916] 实施例149:{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸

[0917] 

[0918] 步骤1:在N_2中在78℃下,向n-BuLi(2.5M于己烷中,5.4mL,13.5mmol,1.5当量)于Et_2O(4.5mL)中的溶液中缓慢滴加2-溴-6-甲基吡啶(1.5mL,13.5mmol,1.5当量)。在不同的烧瓶中,在N_2中,将二丁基硫醚(2.6mL,13.5mmol,1.5当量)和CuI(1.3g,6.8mmol,0.75当量)合并,搅拌15分钟,并且随后被置于Et_2O(11.3mL)中并冷却至0℃。在15分钟后,将2-溴-6-甲基吡啶的溶液慢慢地插管至含二丁基硫醚和CuI烧瓶中。将所得的混合物在0℃下搅拌20分钟。这之后,在0C下,将氰基环丁亚基乙酸甲酯(methyl cyanocyclobutylideneacetate)(1.4g,9.0mmol,1.0当量)于Et_2O(9.0mL)中的溶液加入至反应混合物中。在加入完成后,将反应温热至室温。在20h后,将反应混合物冷却至0C并通过加入饱和的NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭。双相混合物用EtOAc(560mL)稀释并并转移至分液漏斗中。收集有机相并用EtOAc(2x 30mL)萃取水相。合并的有机萃取物用$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。所得的残余物通过柱色谱法(1:9EtOAc:己烷→2:3EtOAc:己烷)纯化,以得到氰基[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯(535mg,收率24%)。

[0919] 步骤2:将氰基[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯(535mg,2.2mmol,1.0当量)和NaCl(38mg,0.65mmol,0.3当量)于DMSO(2.2mL,1.0M)和H_2O(45μL)中的溶液加热至160℃经过3.5h。这之后,将反应混合物冷却至室温并用MTBE(10mL)和H_2O(10mL)稀释。收集

有机相并用MTBE(2x 10mL)萃取水相。将合并的有机萃取物用Na_2SO_4干燥，并真空浓缩。所得的残余物通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷→2:3EtOAc:己烷)纯化，从而得到[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙腈(161mg,收率39%)。

[0920] 将[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙腈(161mg,0.86mmol,1.0当量)于3M HCl的甲醇(2.9mL,0.3M)中的溶液加热至60℃经过8.5h。这之后，将反应混合物真空浓缩。将所得的残余物置于CH_2Cl_2(10mL)中并用1:1的H_2O:饱和的$NaHCO_3$水溶液(10mL)洗涤。收集有机相，其用Na_2SO_4干燥并真空浓缩，冷却至室温并用MTBE(10mL)和H_2O(10mL)稀释。收集有机相并用MTBE(2x 10mL)萃取水相。所得的残余物通过柱色谱法(1:9的EtOAc:己烷→2:3的EtOAc:己烷)纯化，以得到[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯(148mg,收率78%)。

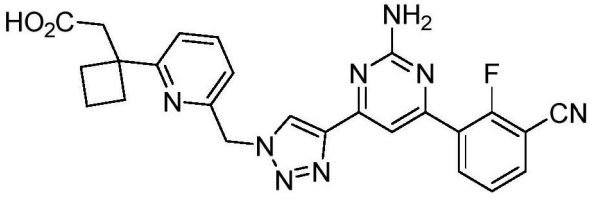
[0921] 步骤3:在0℃下，向[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯(148mg,0.67mmol,1.0当量)于CH_2Cl_2(2.7mL,0.25M)中的溶液中加入3-氯过氧苯甲酸(154.9mg,0.67mmol,1.0当量)。将反应缓慢地温热至室温并随后搅拌14h。在完成之后，反应直接加载至SiO_2上并通过柱色谱法(0:1的MeOH:CH_2Cl_2→1:9的MeOH:CH_2Cl_2)纯化，以获得[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯N-氧化物(157mg,收率99%)。

[0922] 在0℃下，向[1-(6-甲基-2-吡啶基)环丁基]乙酸甲酯N-氧化物(157mg,0.67mmol,1.0当量)于CH_2Cl_2(1.3mL,0.5M)中的溶液中加入三氟乙酸酐(940μL,6.6mmol,10.0当量)。所得的混合物在0℃下搅拌15分钟，之后温热至室温。在6h后，将反应混合物冷却至0℃并用2.0M的Na_2CO_3(5mL)淬灭。将双相混合物在0℃下搅拌1h并且之后用CH_2Cl_2(10mL)稀释。收集有机相，用H_2O(10mL)洗涤，之后用$MgSO_4$干燥和真空浓缩。残余物通过柱色谱法(0:1的MeOH:CH_2Cl_2→1:9的MeOH:CH_2Cl_2)纯化，以得到{1-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸甲酯:(128mg,收率82%)。

[0923] 步骤4:向{1-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸甲酯(128mg,0.55mmol,1.0当量)于甲苯(1.1mL,0.5M)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(141μL,0.65mmol,1.2当量)，随后加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(98μL,0.65mmol,1.2当量)。将所得的混合物加热至60℃经4h。之后将反应混合物直接地加载至SiO_2上并通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷→3:7EtOAc:己烷)纯化，以获得无色油状的甲基{1-[6-(叠氮基甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸(101mg,收率72%)。

[0924] 步骤5:类似实施例130地制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.66-8.57(m,2H),8.52(dd,J＝8.0,1.4Hz,1H),7.97-7.87(m,2H),7.83-7.72(m,2H),7.47(d,J＝7.9Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),6.35(s,2H),5.79(s,2H),3.31(s,1H),2.58-2.45(m,2H),2.17-2.02(m,2H),1.88(dd,J＝10.3,5.5Hz,1H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{25}H_{22}N_8O_2$,计算值467.2,实测值467.3.

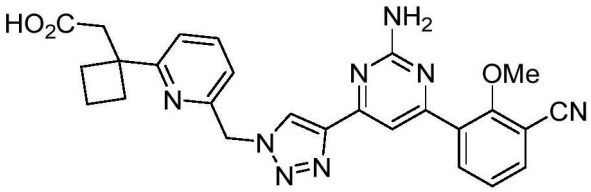
[0925] 实施例150:{1-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸

[0926] 

[0927] 类似实施例149地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^1H NMR(400MHz,丙

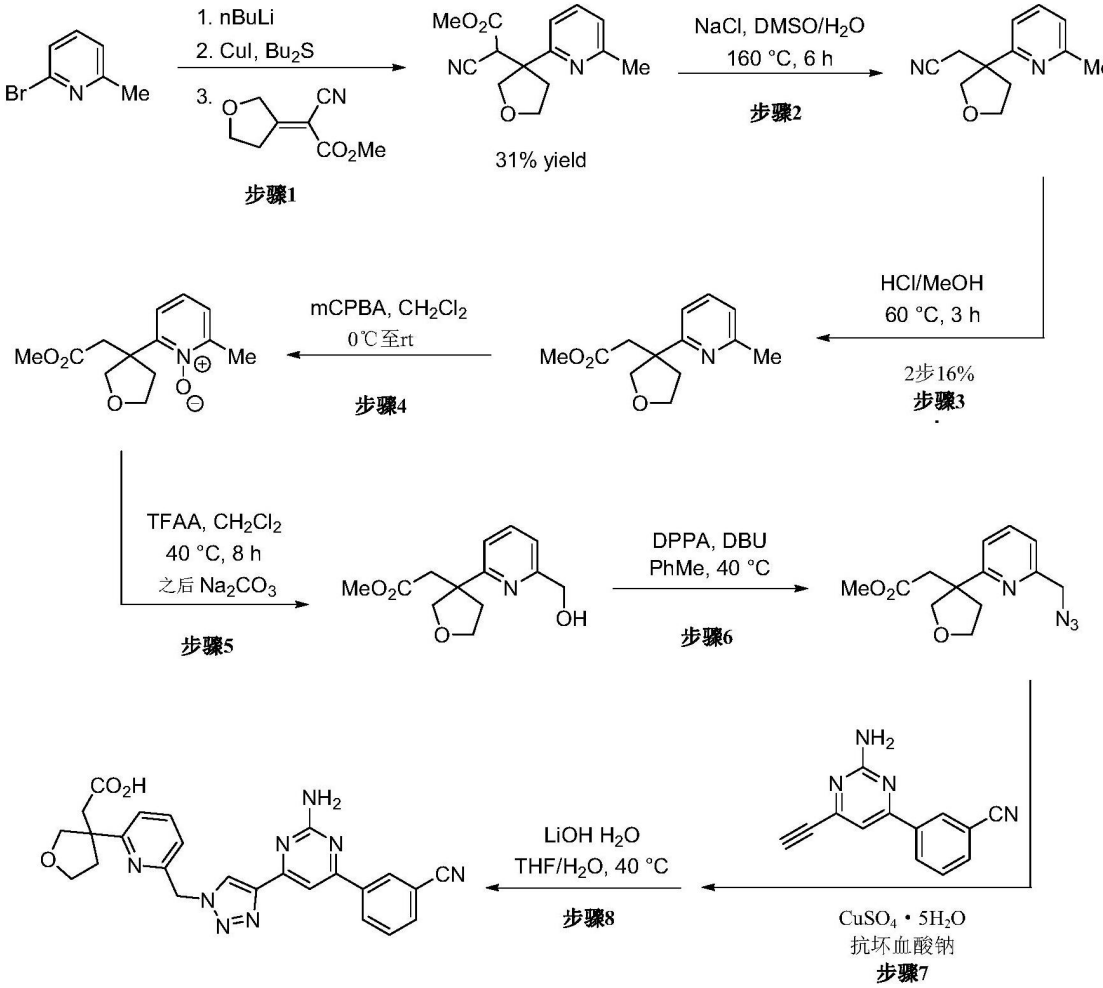
酮-d_6) δ8.66(s,1H),8.41(t,J=7.8Hz,1H),8.04-7.96(m,1H),7.88-7.75(m,2H),7.59(t,J=7.9Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),5.81(d,J=0.9Hz,2H),2.98(s,1H),2.57-2.46(m,2H),2.33(s,2H),2.16-2.02(m,1H),1.92-1.85(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{21}FN_8O_2$,计算值485.2,实测值485.3.

[0928] 实施例151:{1-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环丁基}乙酸

[0929] 

[0930] 类似实施例149地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6) δ8.80(s,1H),8.16(dt,J=7.9,1.6Hz,1H),7.96-7.88(m,2H),7.81(td,J=7.8,1.4Hz,1H),7.47(td,J=7.8,1.4Hz,2H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),5.83(s,2H),4.00(s,3H),2.98(d,J=1.4Hz,2H),2.62-2.45(m,2H),2.16-2.02(m,1H),2.35-2.32(m,2H),1.88(dt,J=10.9,5.3Hz,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{24}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

[0931] 实施例152:{3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]四氢呋喃-3-基}乙酸

[0932] 

[0933] 步骤1:将CuI(8.57g,44.8mmol,1.5当量)加入至圆底烧瓶中并且随后加入Bu_2S(13.5mL,77.5mmol,2.6当量)。之后加入Et_2O(70mL)并将溶液冷却至0℃。在不同的烧瓶中,将nBuLi(3.8M于Et_2O中,89.5mmol,3.0当量)冷却至-78℃。随后干净地加入溴代甲基吡啶(10.2mL,89.5mmol,3.0当量)。将所得的混合物搅拌10分钟并且之后通过套管转移至含CuI/Bu_2S的烧瓶中。将所得的混合物在0℃下搅拌20分钟,之后通过套管加入迈克尔受体(Michael acceptor)(5g,29.9mmol,1.0当量)于Et_2O(37.5mL,0.8M)中的溶液。将所得的混合物搅拌20h,与此同时慢慢地加热至室温。在20h后,将反应混合物冷却至0℃,用饱和的NH_4Cl水溶液淬灭,并用EtOAc稀释。使空气鼓泡通过反应混合物6h。之后,将反应混合物用EtOAc和CH_2Cl_2萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(2x)、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷→80%的己烷/EtOAc→100%的EtOAc)纯化,以提供无色油状的期望产物(488mg,收率6%)。

[0934] 步骤2:将酯(488mg,1.88mmol,1.0当量)和NaCl(33mg,0.56mmol,0.3当量)于DMSO/H_2O(100:1,3.75mL,0.5M)中的混合物加热至160℃经6h。完成后,将反应混合物冷却至室温并用H_2O和EtOAc(1:1,10mL)稀释。分层并用EtOAc(3x)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤、干燥(Na_2SO4)、过滤并真空浓缩。粗残余物不经进一步纯化被用于在步骤3中。

[0935] 步骤3:将步骤2中获得的粗残余物溶解于3N HCl的MeOH(2.04mL)溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物置于CH_2Cl_2中并用饱和的$NaHCO_3$水溶液(3x)洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤b并真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH梯度)纯化,以提供产物(72.8mg,两个步骤的收率16%)。

[0936] 步骤4:向冰冷的吡啶(72.8mg,0.309mmol,1.0当量)于CH_2Cl_2(0.31mL,1M)中的溶液中加入mCPBA(89mg,0.387mmol,1.25当量)。使所得的溶液被允许温热至室温并在室温下搅拌3h。完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2稀释、用饱和的K_2CO_3水溶液洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。粗残余物不经进一步纯化直接被用于步骤5中。

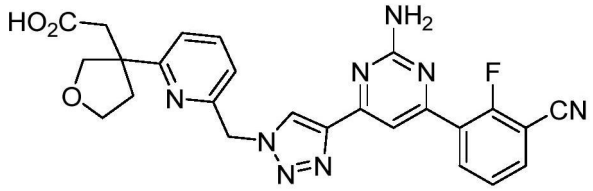
[0937] 步骤5:向步骤4中获得的粗产物于CH_2Cl_2(0.31mL)中的溶液中加入TFAA(0.15mL)。将所得的溶液在40℃下搅拌8h。在完全转化为TFA酯后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将粗残余物再溶解于CH_2Cl_2(0.31mL)中并加入Na_2CO_3水溶液(2M,0.31mL)。将混合物在室温下搅拌室温1h。完成后,反应混合物用CH_2Cl_2(3x)萃取、干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOHMeOH梯度)纯化,以提供产物(55mg,两个步骤的收率70%)。

[0938] 步骤6:在室温下,向醇(55.0mg,0.219mmol,1.0当量)于PhMe(0.23mL,0.9M)中的溶液中加入DPPA(0.06mL,0.263mmol,1.2当量),随后加入DBU(0.04mL,0.263mmol,1.2当量)。所得的混合物在室温下搅拌10分钟并且之后在40℃下搅拌4h。完成后,真空浓缩反应混合物且所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,以提供浅暗淡无色油状的产物(31.6mg,收率52%)。

[0939] 步骤7和8:类似实施例130地进行。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.72(s,1H),8.40(s,1H),8.30-8.22(m,1H),7.84(s,1H),7.79-7.68(m,2H),7.58(t,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),5.71-5.54(m,4H),4.32-4.17(m,1H),4.09-3.95(m,3H),3.10(d,J=15.6Hz,1H),2.88(d,J=15.4Hz,1H),2.50-2.27(m,2H);LC-MS保留时间

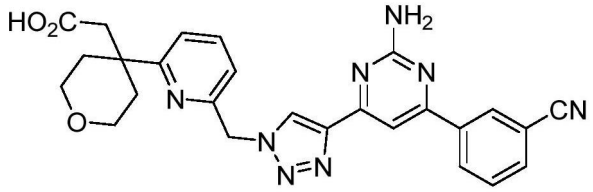
2.73min LC-MS,方法A,ESI MS[M-H$^+$]$^-$对于$C_{25}H_{23}N_8O_3$,计算值483.2,实测值483.3.

[0940] 实施例153:{3-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]四氢呋喃-3-基}乙酸

[0941] 

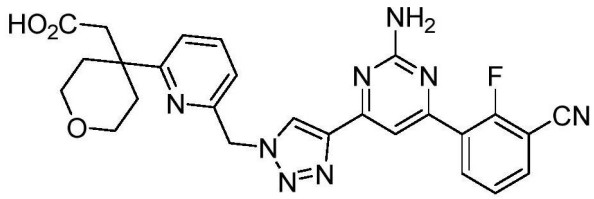
[0942] 类似实施例152地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.72(d,J=1.1Hz,1H),8.25(t,J=7.7Hz,1H),7.89(s,1H),7.73(t,J=7.9Hz,2H),7.38(t,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),5.70-5.59(m,2H),5.56(s,2H),4.25(d,J=9.3Hz,1H),4.08-3.99(m,3H),3.07(d,J=15.5Hz,1H),2.86(d,J=15.2Hz,1H),2.52-2.26(m,2H);LC-MS保留时间2.73min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]$^-$对于$C_{25}H_{22}FN_8O_3$,计算值501.2,实测值501.3.

[0943] 实施例154:{4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]四氢-2H-吡喃-4-基}乙酸

[0944] 

[0945] 类似实施例152地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.69(s,1H),8.44(s,1H),8.29(d,J=7.7Hz,1H),7.84-7.70(m,3H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=8.1Hz,1H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),5.82(s,2H),5.68(s,2H),3.91-3.80(m,2H),3.63-3.52(m,2H),2.73(s,2H),2.52-2.39(m,2H),2.13-1.96(m,2H);LC-MS保留时间2.76min LC-MS,方法A,ESI MS[M-H$^+$]$^-$对于$C_{26}H_{25}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

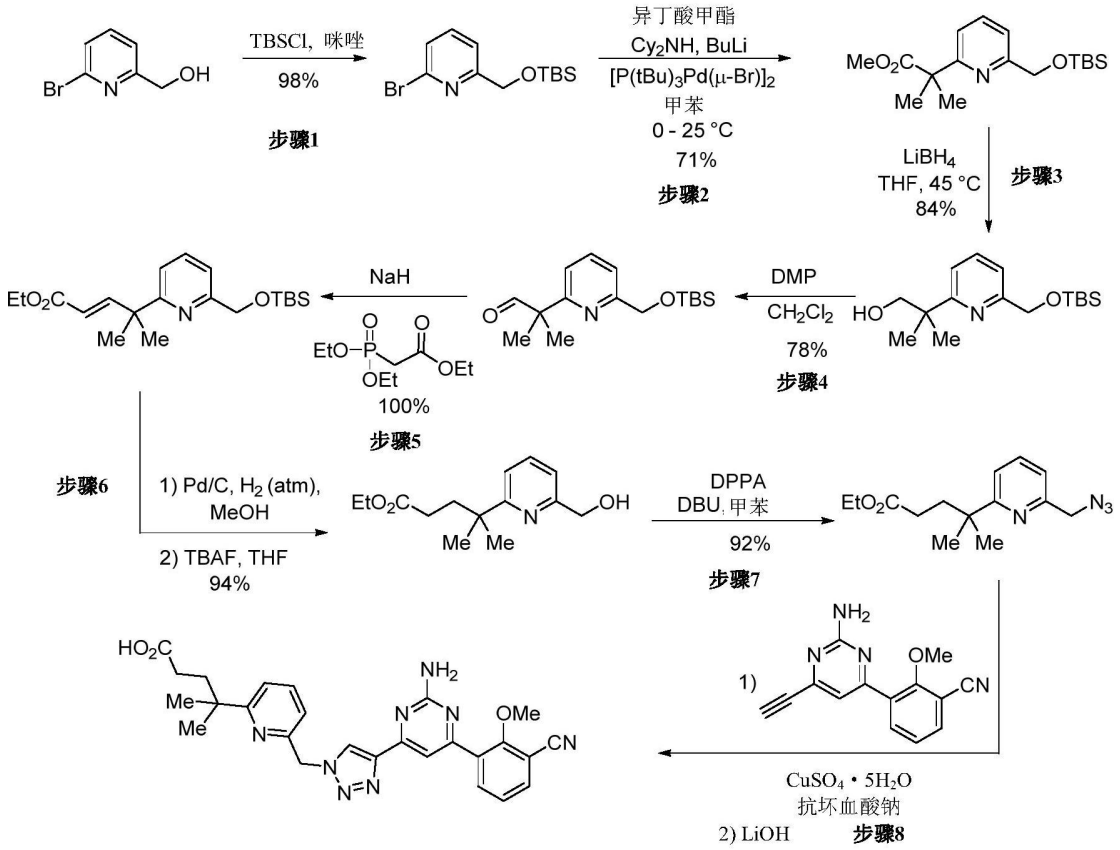
[0946] 实施例155:{4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]四氢-2H-吡喃-4-基}乙酸

[0947] 

[0948] 类似实施例152地制备标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.67(s,1H),8.27(t,J=7.4Hz,1H),7.86-7.82(m,1H),7.80-7.70(m,2H),7.42-7.34(m,2H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),5.80(s,2H),5.68(s,2H),3.91-3.80(m,2H),3.62-3.52(m,2H),2.72(s,2H),2.52-2.37(m,2H),2.13-1.95(m,2H);LC-MS保留时间2.76min LC-MS,方法A,ESI MS[M-H$^+$]$^-$对于$C_{26}H_{24}FN_8O_3$,计算值515.2,实测值515.3.

[0949] 实施例156:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0950]

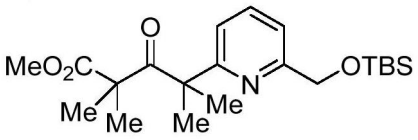


[0951] 步骤1.在CH_2Cl_2(800ml,0.5M)中,使(6-溴-吡啶-2-基)甲醇(75.0g,399.0mmol,1.0当量)和咪唑(29.9g,439mmol,1.1当量)合并。在0℃下,向溶液中分批加入BSCl(66.3g,439mmol,1.1当量),其立刻形成白色沉淀。将反应温热至室温并搅拌20分钟,届时起始原料的消耗通过TLC和LCMS确认。将反应混合物过滤以移除氯化咪唑鎓,并用用一份CH_2Cl_2(100ml)洗涤固体。将甲醇(100ml)加入至滤液中,并将其浓缩成稀的、浑浊油,在浓缩期间,更多盐从其中沉淀。用750ml的15%乙酸乙酯的己烷溶液,使用3英寸硅胶塞过滤该粗混合物。将滤液浓缩为稀油(121.5g,收率100.8%)。

[0952] 步骤2:将二环己胺(9.08ml,9.95g,54.9mmol,1.3当量)放置于直火烘干的(flame-dried)2-颈500ml的圆底烧瓶中并用100ml无水甲苯稀释。将所得的溶液冷却至0℃,并滴加n-BuLi(20.76ml,2.5M于己烷中,1.23当量),并将反应在该温度下搅拌20分钟。之后滴加异丁酸甲酯(5.40ml,4.80g,46.84mmol,1.11当量),历时20-30分钟。在该步骤中的缓慢加入对于避免异丁酸酯的自缩合是至关重要的。在经1分钟加入起始的溴吡啶(12.76g[~11ml],42.2mmol,1.0当量)前,将溶液搅拌另外的30分钟。加入吡啶后,溶液变成暗红棕色。在该加入之后,将反应烧瓶抽空并用氮气回填x3。延长的(约1-2分钟)真空时间是被哈特维希制备(Hartwig prep)所推荐的。该步骤之后,在氮气流中,加入(三叔丁基膦)溴化钯(I)二聚物$[P(tBu)_3Pd(\mu\text{-}Br)]_2$(24.8mg,0.032mmol,00076当量),这之后将反应密封,并允许温热至室温,并搅拌1小时。此时,加入额外的催化剂(27.6mg,.036mmol,.00084当量),并将反应搅拌另外的4小时。存在未完全转化的起始溴化物,因此,加入额外的催化剂(27.6mg),并搅拌反应过夜。之后转化不完全并搅拌另外的14小时。通过用甲基叔-丁基醚(100ml)稀释,随后滴加1.0N HCl水溶液(70ml)来淬灭反应。将所得的固体滤出,并将水层由所得的双相溶液中除去。有机层用饱和的$NaHCO_3$、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓

缩。使粗反应油经硅胶色谱处理(5-20％的乙酸乙酯/己烷)，从而获得淡黄色油(9.64g，29.85mmol，收率71％)。

[0953] 注意：在较大规模(～100mmol)时，尝试使用加料漏斗滴加异丁酸甲酯。该规模下加入纯异丁酸是复杂的，因为加料漏斗最慢加入速率对本文来说太快了。过快的加入异丁酸导致副产物A(如下所示)的形成，其仅可在$LiBH_4$还原步骤后通过柱色谱分离。

[0954] 

副产物A

[0955] 步骤3：将吡啶基酯起始原料(9.64g，29.85mmol，1.0当量)放置于60ml无水THF中(0.5M)并冷却至0℃。通过加料漏斗滴加硼氢化锂(57.7ml，2.0M的THF溶液，115.4mmol，4当量)，在这之后将反应温热至室温并加热至45℃经6小时。反应完成后，将反应冷却至0℃并通过滴加饱和的NH_4Cl水溶液淬灭。当盐形成阻碍反应混合物的搅拌时，间歇地加入水。完全淬灭余下的氢硼化物后，用水稀释反应至完全溶解任何的盐，并反应用乙酸乙酯萃取x2。有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤并浓缩。将粗产物油湿的加载至硅胶柱上并用5-20％的乙酸乙酯/己烷梯度的色谱法处理。分离出7.2克清澈油(收率84％)。

[0956] 步骤4：在室温下，向醇起始原料(11.5g，38.8mmol，1.0当量)的CH_2Cl_2(155ml，0.25M)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(18.16g，42.68mmol，1.1当量)。15分钟后反应完成。完成后，将反应冷却至0℃并将200ml饱和碳酸氢钠和饱和硫代硫酸钠的1:1混合物缓慢加入至反应混合物中。加热至25℃后，由于碳酸氢盐的质子化而发生温和的排气——如果在大量的醋酸副产物被淬灭之前将反应剧烈摇动，则这种气体的释放将剧烈发生。在完全中和乙酸后，分离有机层并用另一份CH_2Cl_2洗涤水层一次。合并的有机相被饱和$NaHCO_3$洗涤一次、水洗涤一次、盐水洗涤一次并浓缩。浓缩后，盐在粗反应油中形成。用20％乙酸乙酯的己烷溶液使其过二氧化硅短塞被过滤，并浓缩至浅黄色油状物(10.88g，收率96％)。

[0957] 步骤5：将磷酰基乙酸三乙酯(4.15ml，4.69g，20.9mmol，1.1当量)置于THF(69ml，0.3M)中并冷却至0℃。将NaH(836mg，20.9mmol，1.1当量.，60％与矿物油中)小心地分批加入至所得的溶液，并将混合物搅拌5分钟以允许磷酰基乙酸的完全去质子化。之后加入起始醛(5.59g，19.0mmol)的THF(19ml，1.0M)中溶液。反应混合物被温热至室温并搅拌过夜(～14h)。反应完成后，将反应直接浓缩至硅藻土上并过硅胶柱(0-20％的乙酸乙酯/己烷)。分离出6.91g清澈油(收率100％)。

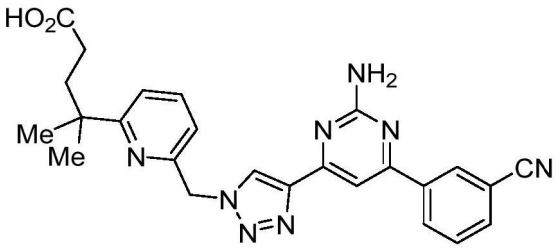
[0958] 步骤6：将钯碳(10wt％，689mg，10wt％当量)置于装有搅拌棒的100ml烧瓶中。在加入起始原料(6.89g，19.0mmol)的甲醇溶液(0.5M，38ml)前，将烧瓶抽空并用氮气再填充三次。溶液用氢气喷射十分钟，且随后在H_2氛围中在室温下搅拌4小时。反应通过LCMS检测(SM离子m/z 364，产物m/z 366)。通过LCMS没有观察到新峰或通过TLC没有观察到新斑点，因此需要LCMS或HNMR来监测反应进程。在起始原料完全消耗后，将反应物通过短硅胶塞过滤，然后用甲醇:CH_2Cl_2的1:1溶液冲洗。之后浓缩溶液并且不经进一步纯化带至下一步骤。将起始原料(6.94g，19.0mmol，1.0当量)溶解于THF(19ml，1.0M)中。将所得的溶液冷却至0℃，并加入四丁基氟化铵(19.0ml，1.0M于THF中，1.0当量)。反应被允许温热至室温，并在15分钟内转化完成。将反应混合物直接加载至硅藻土上，并柱层析(0-50％乙酸乙酯/己烷)收获4.46

克的清澈油状物(收率94%,2步)。

[0959] 步骤7:将起始醇(4.46g,17.77mmol,1.0当量)溶解于甲苯(23.3ml,0.8M)中。向该溶液中,加入叠氮磷酸二苯酯(4.62ml,5.87g,21.32mmol,1.2当量),随后加入DBU(3.21ml,3.25g,21.32mmol,1.2当量)。在完全加入DBU后的几秒,所得溶液瞬间变浑浊,并伴随适度的放热。这种放热在小规模上是可接受的,但在较大规模上可能是安全问题——建议在较大规模时,在添加DPPA和DBU之前,将反应溶液冷却至0℃。反应在室温下搅拌14小时,在那时在吡啶基磷酸酯完全消耗后,反应被视为完成。使反应在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机物,用盐水洗,并用硫酸钠干燥。粗反应混合物经硅胶柱层析(10%的乙酸乙酯/己烷,等度),以获得4.77g清澈、稀油状的产物叠氮化物(收率97%)。

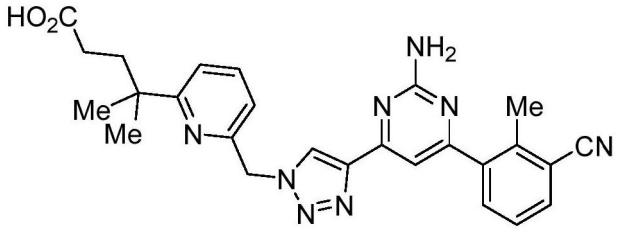
[0960] 步骤8:在圆底烧瓶中装入叠氮化物(414mg,1.5mmol)、炔烃(375mg,1.5mmol)、$CuSO_4.5H_2O$(19mg,5%mol)和抗坏血酸钠(59mg,20%mol)。加入叔-丁醇和水的2:1(mL)混合物并将所得的混合物加热至65C。在根据LCMS判断的起始完全消耗之后(2小时),将混合物直接加载至硅胶柱上并通过快速色谱法(0至100%的己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以97%的收率提供浅黄色固体状的期望的加合物(750mg)。将来自步骤a的酯(750mg,1.46mmol)溶解于THF(8mL)中并大力搅拌所得的溶液。随后加入氢氧化锂(1M,3.0mL)的溶液并在35℃下大力搅拌混合物至起始的酯被完全消耗(12小时)。将溶剂冷却至室温并加入过量的醋酸(0.6mL)以淬灭反应混合物。在搅拌10分钟后,加入二氧化硅(15克)并将反应蒸发至干。残余物通过硅胶快速色谱法(CH_2Cl_2/0.1%醋酸的乙酸乙酯溶液0至100%)纯化,从而以73%的收率提供白色固体状的期望的酸(530mg)。^1H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.61(s,1H),8.16(s,J=7.8Hz,1H),7.88-7.84(m,2H),7.80(dd,J=7.6,7.6Hz,1H),6.23(brs,2H),5.83(s,2H),3.93(s,3H),2.85(brs,4H),1.34(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_3$,计算值499.2,实测值499.3

[0961] 实施例157:4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0962] 

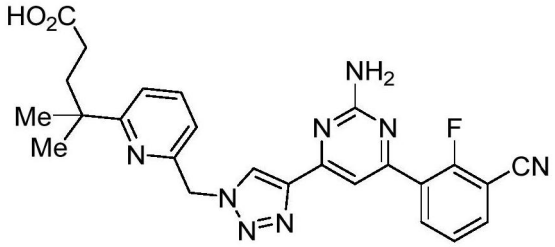
[0963] 类似实施例156地制备标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.92(m,1H),8.58(s,1H),8.49(d,J=8.2Hz,1H),7.96(m,2H),7.79-7.73(m,2H),7.39(d,J=8,1Hz,1H),7.27(dd,J=7.7,2.7Hz,1H),5.84(s,2H),2.01-1.93(m,4H),1.30(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$计算值469.2,实测值469.3

[0964] 实施例158:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基甲苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0965] 

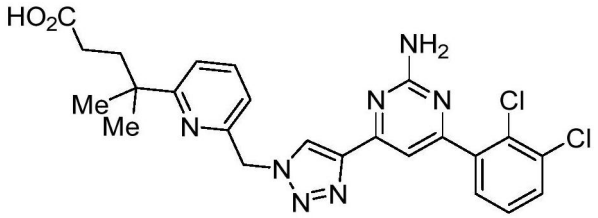
[0966] 类似实施例156地制备标题化合物，从而提供65mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.93(s,1H),8.68(d,J＝1.0Hz,1H),7.90(dd,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.80-7.73(m,2H),7.51(t,J＝7.8Hz,1H),7.36(d,J＝8.0Hz,1H),7.27(d,J＝1.0Hz,1H),7.06(d,J＝7.7Hz,1H),6.88(s,2H),5.81(s,2H),2.55(s,3H),1.94-1.84(m,4H),1.28-1.20(m,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.2.

[0967] 实施例159:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-氟代苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0968] 

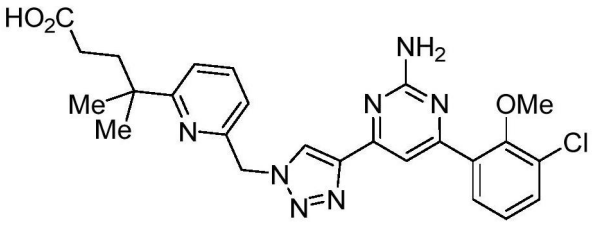
[0969] 类似实施例156地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.29(dd,J＝7.2,7.2Hz,1H),8.07(dd,J＝6.8,6.8Hz,1H),7.75(dd,J＝7.7,7.7Hz,1H),7.61(s,1H),7.56(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.34(d,J＝7.9Hz,1H),7.06(d,J＝7.7Hz,1H),6.94(brs,2H),5.80(s,2H),1.87(brs,4H),1.21(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}FN_8O_2$,计算值487.2,实测值487.3

[0970] 实施例160:4-[6-({4-[2-氨基-6-(2,3-二氯苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0971] 

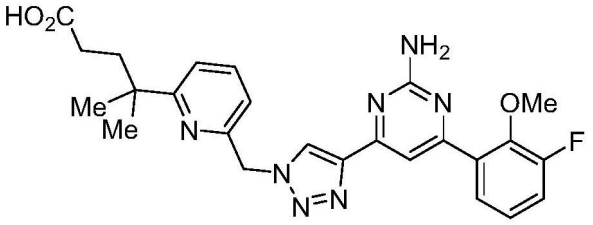
[0972] 类似实施例156地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.62(d,J＝1.0Hz,1H),7.84-7.74(m,1H),7.70(ddd,J＝8.0,1.7,1.1Hz,1H),7.61-7.44(m,2H),7.42(d,J＝8.0Hz,1H),7.19(d,J＝7.7Hz,1H),6.22(s,1H),5.83(s,2H),1.96(d,J＝1.0Hz,4H),1.34(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{23}Cl_2N_7O_2$,计算值512.1,实测值512.2.

[0973] 实施例161:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氯-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0974] 

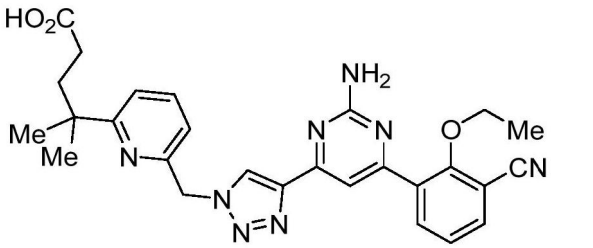
[0975] 类似实施例156地制备标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ11.31(s,1H),8.53(s,1H),7.85(s,1H),7.64(t,J＝7.8Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.47(dd,J＝8.0,1.7Hz,1H),7.28(d,J＝8.1Hz,1H),7.18-7.06(m,2H),5.68(s,2H),3.73(s,3H),2.20-2.09(m,4H),1.34(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{26}ClN_7O_3$,计算值508.2,实测值508.2.

[0976] 实施例162:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氟代-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

[0977] 

[0978] 类似实施例156地制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.01(br s,1H),8.65(s,1H),7.76(t,J＝7.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.60(d,J＝7.9Hz,1H),7.41(ddd,J＝11.5,8.2,1.7Hz,1H),7.36(d,J＝7.9Hz,1H),7.23(td,J＝8.0,5.1Hz,1H),7.06(d,J＝7.7Hz,1H),6.79(s,2H),5.81(s,2H),3.85(s,3H),1.96-1.82(m,4H),1.24(s,6H).ESI MS[M-H]$^-$对于$C_{25}H_{25}FN_7O_3$,计算值490.2,实测值490.2.

[0979] 实施例163:4-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-乙氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基戊酸

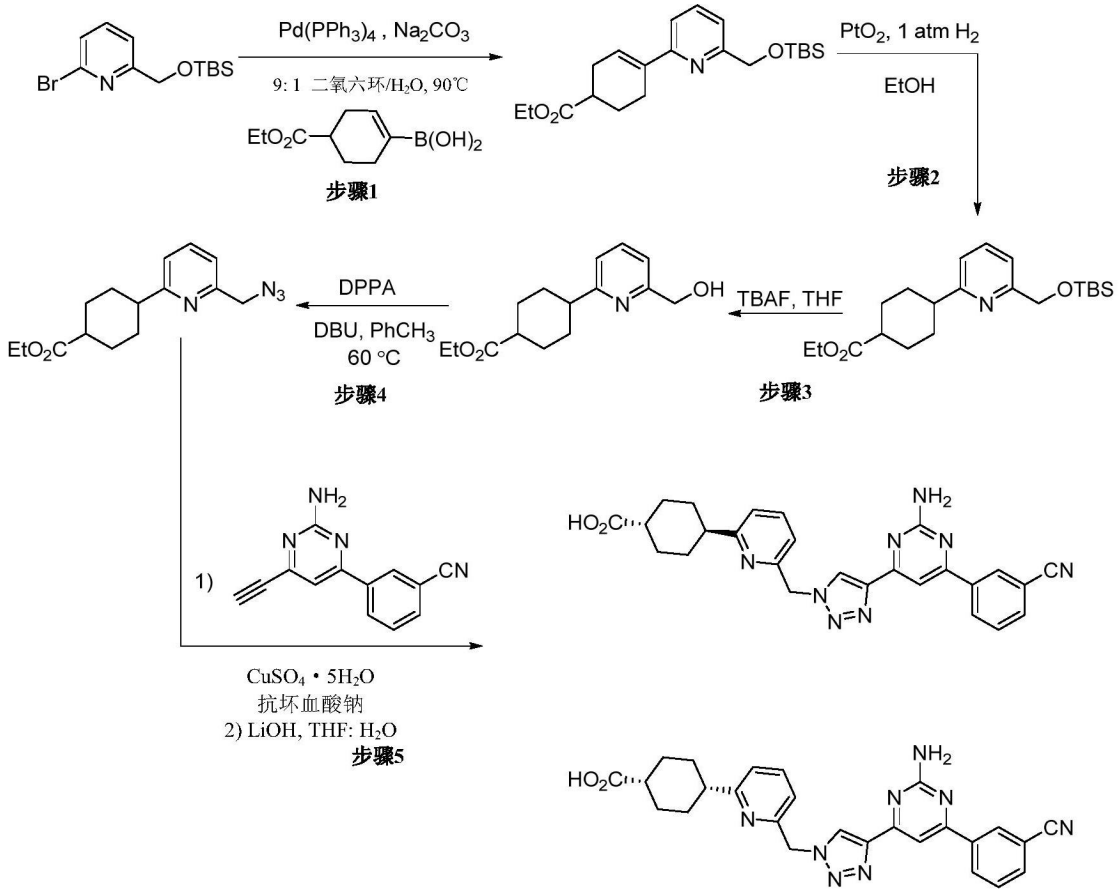
[0980] 

[0981] 类似实施例142地制备标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.61(s,1H),8.20(d,J＝7.9Hz,1H),8.00(s,1H),7.85(d,J＝7.9Hz,1H),7.79(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.48-7.38(m,2H),7.21(d,J＝7.7Hz,1H),6.24(brs,2H),5.80(s,2H),4.11(q,J＝7.0Hz,2H),2.07-2.03(m,2H),1.38(t,J＝7.0Hz,3H),1.36-1.26(m,2H),1.34(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_3$,计算值513.2,实测值513.3

[0982] 实施例164:4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环己烷羧酸

[0983] 实施例165:4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环己烷羧酸

[0984]



[0985] 步骤1:2-溴-6-({[二甲基(2-甲基-2-丙烷基)硅基]氧基}甲基)吡啶(1.1g,3.6mmol,1.0当量)、4-乙氧基羰基-1-环己烯基硼酸(1.0g,3.6mmol,1.0当量)和K_2CO_3(1.2g,10.7mmol,3.0当量)于9:1的二氧六环/H_2O(18mL,0.2M)中的溶液用N_2喷射10分钟。这之后,加入Pd$(PPh_3)_4$(206mg,0.18mmol,0.05当量)并将反应混合物加热至90℃经过22h。这之后,反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,转移至分液漏斗中并用H_2O(40mL)洗涤。收集有机相并用EtOAc(2x 40mL)萃取水相。用$MgSO_4$干燥合并的有机萃取物,真空浓缩。所得的油通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷→3:17EtOAc:己烷)纯化,以得到无色油状的标题化合物(590mg,收率44%)。

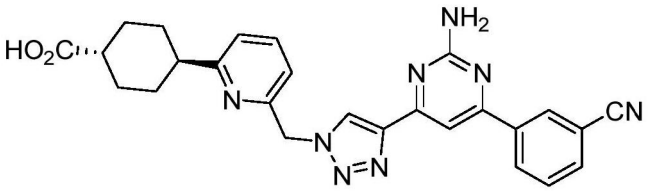
[0986] 步骤2:来上述产物(590mg,1.6mmol,1.0当量)于乙醇(5.2mL,0.3M)中的溶液用N_2喷射5分钟并且随后加入PtO_2(36mg,0.16mmol,0.1当量)。在H_2气氛(气球)中,将悬浮液氢化4h。完成后,将反应混合物通过硅藻土过滤。滤饼EtOH(2x 10mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。所得的油通过柱色谱法(0:1EtOAc:己烷→1:9EtOAc:己烷)纯化,以得到无色油状的标题化合物(270mg,收率46%)。

[0987] 步骤3:将来自步骤2的被TBS保护的化合物(270mg,0.71mmol,1.0当量)置于1.0M TBAF的THF溶液(1.4mL,1.4mmol,2.0当量)中并将溶液在室温下搅拌30分钟。之后将反应混合物直接地加载至SiO_2上并通过柱色谱法(1:1EtOAc:己烷→1:0EtOAc:己烷)纯化,以获得黄色油状的乙基4-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]环己烷羧酸盐(156mg,收率83%)。

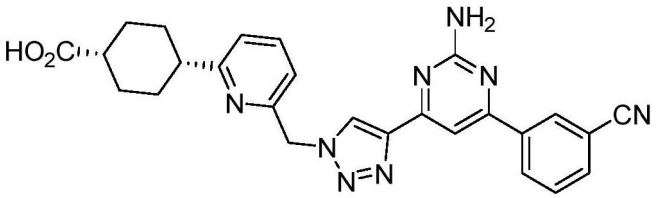
[0988] 步骤4:向4-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]环己烷羧酸乙酯(156mg,0.59mmol,1.0当量)于甲苯(1.2mL,0.5M)中的溶液中加入叠氮磷酸二苯酯(150μL,0.71mmol,1.2当量),随后加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(110μL,0.71mmol,1.2当量)。将所得的混合物加

热至60℃经4h。之后将反应混合物直接地加载至SiO_2上并通过柱色谱法(1:9EtOAc:己烷→3:7EtOAc:己烷)纯化,以获得黄色油状的乙基4-[6-(叠氮基甲基)-2-吡啶基]环己烷羧酸盐(120mg,收率71%)。

[0989] 步骤5:以类似实施例125的方式制备目标化合物,并且通过反相HPLC分离顺/反异构体。第一次洗脱的化合物任意指定为反式异构体,第二次洗脱的作为顺式异构体。

[0990] 

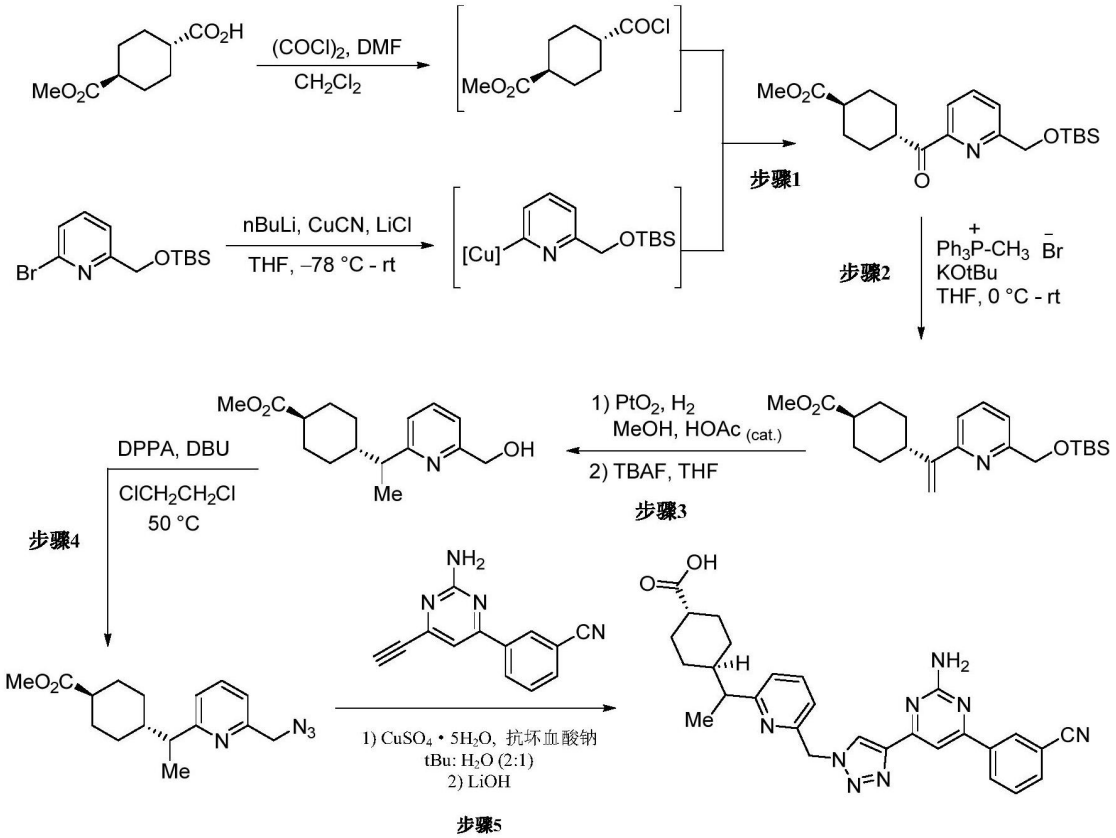
[0991] 实施例164:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.68-8.58(m,2H),8.53(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),7.99-7.91(m,2H),7.83-7.73(m,2H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.19(d,J=7.7Hz,1H),6.58(s,1H),5.83(s,2H),2.74(t,J=11.6Hz,1H),2.40-2.30(m,1H),2.12-1.98(m,4H),1.60(tt,J=24.6,12.6Hz,4H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{24}N_8O_2$,计算值481.2,实测值481.3.

[0992] 

[0993] 实施例165:^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.70-8.58(m,2H),8.53(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),7.97-7.89(m,2H),7.82-7.70(m,2H),7.28-7.16(m,2H),6.42(s,2H),5.80(s,2H),2.70(p,J=4.3Hz,1H),2.18(dd,J=13.5,3.7Hz,2H),2.06(d,J=2.2Hz,1H),2.03-1.87(m,2H),1.82-1.63(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{24}N_8O_2$,计算值481.2,实测值481.3.

[0994] 实施例166:4-{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基}环己烷羧酸

[0995]



[0996] 步骤1:向环己基羧酸衍生物(950mg,5.1mmol)于10mL CH_2Cl_2中的溶液中滴加乙二酰氯(0.48mL,5.61mmol),随后加入一滴DMF。将反应混合物在室温下搅拌10h。在减压下将溶剂移除并且将粗酸-氯化物用于酰化反应中。在不同的烧瓶中,将2.5M的nBuLi(2.8mL,6.96mmol)滴加至冷的-78℃的溴吡啶衍生物(2.0g 6.63mmol)于22mL THF的溶液中并搅拌15min。之后加入CuCN(653.5mg,7.3mmol)和LiCl(619mg,14.6mmol)于7mL的THF中的溶液并搅拌15min。在-78℃下,向该反应混合物中滴加5mL前面制备的酸-氯化物的THF溶液。之后经超过3h将反应逐步地温热至环境温度。将反应用NH_4Cl淬灭并用EtOAc(2x30mL)萃取水层。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以收获期望产物(500mg,25%)。

[0997] 步骤2:在干燥的小瓶中,将KOtBu(172mg,1.53mmol)悬浮于3.5mL干燥的THF中。将悬浮液冷却至0℃并加入甲基三苯基溴化鏻(548mg,1.53mmol)。将反应在室温下搅拌1h。在0℃下,向上述黄色反应混合物中加入1mL步骤1获得的酮(500mg,1.3mmol)的THF溶液。之后将反应逐步地温热至环境温度经超过2h。将反应用饱和的$NaHCO_3$淬灭并用EtOAc(2x30mL)萃取水层。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以收获期望产物(276mg,55%)。

[0998] 步骤3:将来自步骤2的烯烃(276mg,0.7mmol)溶解于MeOH并加入2滴HOAc。溶液用N_2冲洗并加入PtO_2(16mg,0.07mmol)。密封反应小瓶,用H_2吹扫并在1大气压的H_2压力下搅拌1h。通过过滤去除Pt催化剂并在减压下去除溶剂。将原料再溶解于3mL THF中并加入0.8mL 1M的TBAF。3h之后,在减压下去除溶剂并通过硅胶色谱法纯化原料,以获得期望的醇(126mg,2步70%)。

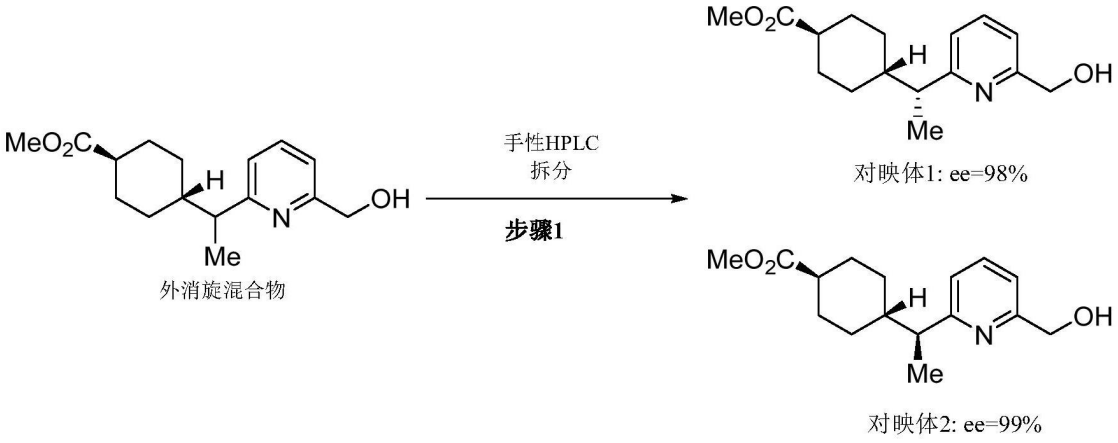
[0999] 步骤4:向步骤3产物(133mg,0.5mmol)、DPPA(0.13mL,0.58mmol)于$ClCH_2CH_2Cl$

(1mL)中的混合物中加入DBU(0.087mL,0.58mmol)。反应混合物在50℃下搅拌12小时。在减压下除去溶剂并通过硅胶色谱法纯化混合物,以提供无色油状的期待叠氮化物(124mg;82%)。

[1000] 步骤5:类似实施例125地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.99-11.82(m,1H),8.70-8.63(m,1H),8.59-8.51(m,1H),8.44(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.97(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.79(d,J=1.2Hz,1H),7.71(t,J=8.0Hz,2H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=7.7Hz,1H),6.87(s,2H),5.79(s,2H),2.57(p,J=7.0Hz,1H),2.07-1.91(m,1H),1.82(t,J=16.0Hz,2H),1.71(m,1H),1.48(m,1H),1.32-1.01(m,5H),0.98-0.72(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_8O_2$,计算值509.2,实测值509.3.

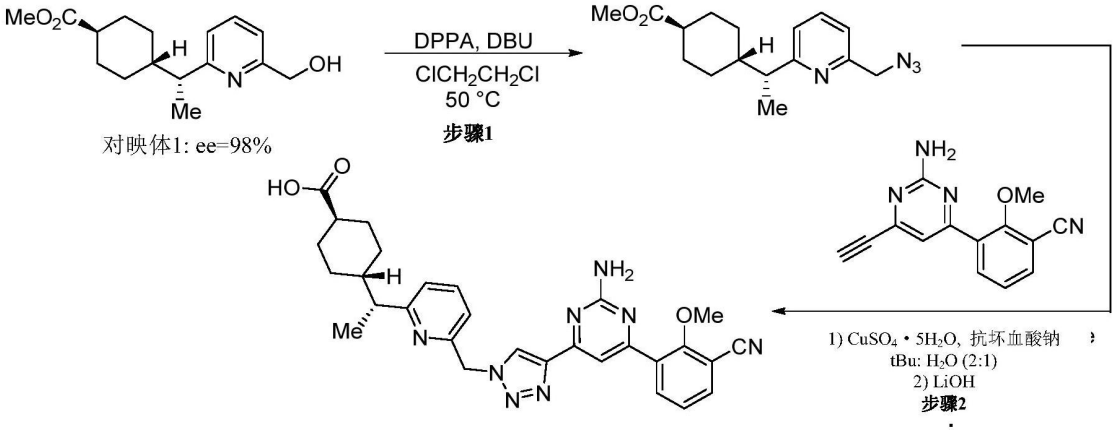
[1001] 实施例167:4-{(R)-1-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]乙基}环己烷羧酸甲酯

[1002] 实施例168:4-{(S)-1-[6-(羟基甲基)-2-吡啶基]乙基}环己烷羧酸甲酯

[1003] 

[1004] 步骤1:两种对映体通过手性AD-H柱(L=250mm,ID=30mm,粒径5μm)拆分。流动相MeOH/CO_2.流速(g/min):80.共溶剂流速(mL/min):10.4.对映体1:收率=37%;ee=98%;对映体2:收率=38%;ee=99%。绝对立体化学是任意分配的。

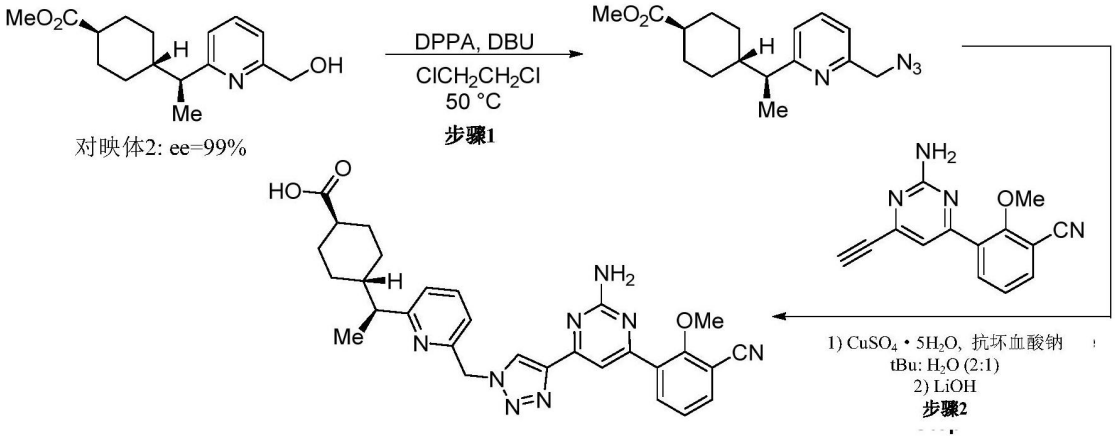
[1005] 实施例169:4-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]环己烷羧酸

[1006] 

[1007] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),7.76-7.63(m,3H),7.65-7.55(m,1H),7.30-7.16(m,2H),7.08(d,J=7.8Hz,1H),6.87(s,2H),5.75(d,J=13.8Hz,1H),5.55(d,J=13.9Hz,1H),3.89(s,3H),2.59(dq,J=8.5,6.8Hz,1H),2.24-2.13(m,1H),1.91(m,2H),1.70-1.44(m,4H),1.37(d,J

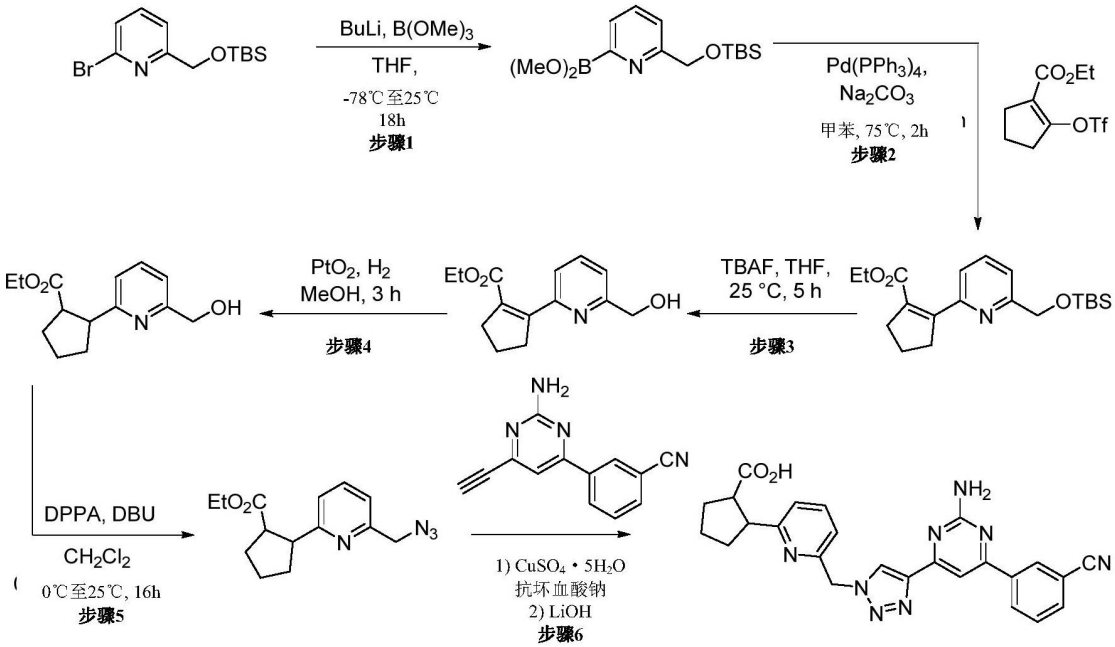
=13.0Hz,1H),1.30-1.22(m,3H),1.05(m,1H),0.97-0.80(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{30}N_8O_3$,计算值539.2,实测值539.3.

[1008] 实施例170:4-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]环己烷羧酸

[1009] 

[1010] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.97(br s,1H),8.65(s,1H),8.06(dd,J=8.2,1.4Hz,1H),7.94(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.72(t,J=7.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.44(t,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=7.7Hz,1H),7.07(d,J=7.7Hz,1H),6.86(s,2H),5.79(s,2H),3.83(s,3H),2.59(p,J=7.0Hz,1H),2.06-1.95(m,1H),1.92-1.77(m,2H),1.73(d,J=13.1Hz,1H),1.56-1.42(m,1H),1.34-1.04(m,6H),0.99-0.74(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{31}N_8O_3$,计算值539.2,实测值539.3.

[1011] 实施例171:2-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环戊烷羧酸

[1012] 

[1013] 步骤1:将溴吡啶衍生物(2.22g,7.3mmol)溶解于THF(7.3ml)中并滴加至冷却至-78℃的n-BuLi的溶液中(2.5M于己烷中,3.52ml,8.8mmol)。在搅拌30分钟之后,加入硼酸三甲酯(0.68ml,8.8mmol),反应被允许温热至室温并搅拌过夜。将所得的溶液浓缩且不经进

一步纯化使用。

[1014] 步骤2:将来自步骤1的粗产物(7.3mmol)溶解于甲苯(3.0ml)中。加入三氟甲磺酸衍生物(200mg,0.73mmol),并通过用氮气喷射两分钟将溶液脱气。加入$Pd(PPh_3)_4$(13.0mg,0.011mmol)和Na_2CO_3(2M aq.,0.44ml,0.88mmol),并将反应密封在氮气下并加热至75℃经两小时。之后将反应浓缩并使用,而无需进一步纯化。

[1015] 步骤3:将来自步骤2的粗产物(7.4mmol)溶解于THF(7.4ml)中并在25℃下,加入TBAF(1.0M于THF中,7.4ml,7.4mmol)。将反应搅拌5小时,浓缩至硅藻土上,并通过硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/己烷10%至20%)纯化。收率:253mg(14%,3步)。

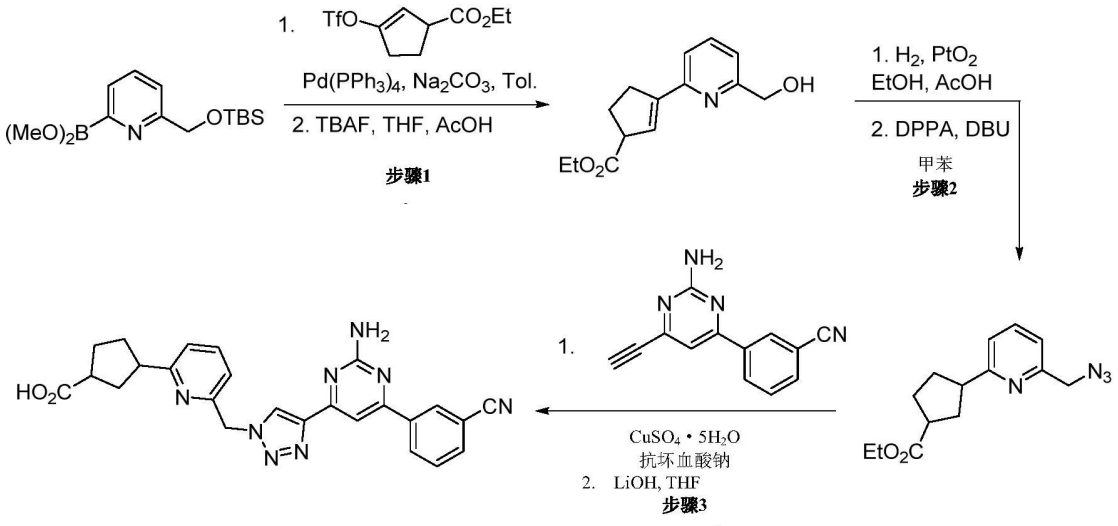
[1016] 步骤4:使在步骤3中被分离的苄基醇(294mg,1.19mmol)与PtO_2(27mg,0.12mmol)的甲醇(12ml)溶液合并,并且所得的溶液用氢喷射五分钟。密封反应并大力搅拌三小时。将反应溶液浓缩至硅藻土上并将原料通过硅胶快速色谱法(乙酸乙酯/己烷10%至50%)纯化。收率:198mg,(67%)。

[1017] 步骤5:将来自步骤4的苄基醇产物(198.2mg,0.80mmol)溶解于甲苯(1.0ml)中并在依次加入DPPA(0.21ml,0.96mmol)和DBU(0.15ml,0.96mmol)之前冷却至0℃。将反应在室温下搅拌16小时。完成后,使反应在乙酸乙酯和水之间分配,收集有机层并将其浓缩至硅藻土上。所得的原料通过硅胶快速色谱法(梯度0%至20%的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率:207mg(95%)。

[1018] 步骤6:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90(s,0.5H)8.70(s,0.5H),8.44-8.39(m,1H),8.29-8.23(m,1H),7.84-7.82(m,1H),7.77-7.55(m,3H),7.31-7.21(m,2H),5.76(brs,0.5H),5.70-5.57(m,2H),5.37(brs,1H),3.64-3.51(m,2H),3.26(ddd,J=7.1,7.1 7.1Hz,0.5H),2.90(ddd,J=9.3,9.3,9.3Hz,0.5H),2.36-1.75(m,5H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{25}H_{22}N_8O_2$,计算值467.2,实测值467.3.

[1019] 实施例172:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环戊烷羧酸

[1020]



[1021] 步骤1.将硼酸盐(830mg,1.95mmol)、三氟甲磺酸乙烯酯(vinyl triflat)(位置异构体的1:1混合物,432mg,1.5mmol)、脱气的甲苯(4.5mL)中的四三苯基膦钯(palladiumtetrakis)(69mg,4mol%)和碳酸钠(2M,1.2mL)的混合物加热至75℃经2小时。

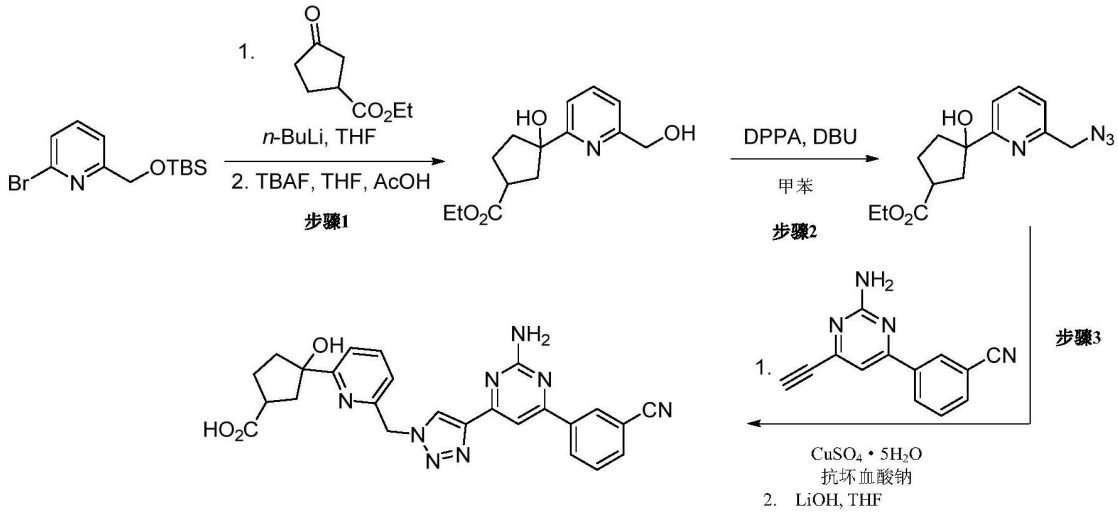
在常规处理和硅胶色谱法(己烷/EtOAc 100:0至80:20)之后,获得偶合产物(366mg,68%)。将产物(366mg,1.0mmol)溶解于THF(2mL)中并加入醋酸(10μL)随后加入TBAF(1M于THF中,1.2mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残留物通过硅胶色谱法(90:10至50:50的己烷/EtOAc)纯化,以提供伯醇(171mg,69%)。

[1022] 步骤2:将烯烃混合物(170mg,0.69mmol)置于脱气的EtOH(2mL)和AcOH(30μL)中。加入PtO_2(5mg)并将悬浮液放置于H_2气氛中。在室温下4小时后,混合物通过硅藻土过滤,蒸发至干,并通过硅胶色谱法纯化(己烷/EtOAc 90:10至50:50),以提供还原的环戊烷(77mg,45%)。根据实施例79进行叠氮化步骤,以提供期望的叠氮化物衍生物(82mg,96%)。

[1023] 步骤3:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供作为非对映异构体的95:5混合物的标题化合物。这里没有描述次要异构体。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.80(s,1H),8.60(s,1H),8.55-8.48(m,1H),7.97-7.89(m,1H),7.92(s,1H),7.82-7.68(m,2H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=7.8Hz,1H),6.50(brs,2H),5.81(s,2H),3.45-3.27(m,1H),3.09-2.92(m,1H),2.44-2.18(m,2H),2.17-1.94(m,4H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{22}N_8O_2$,计算值467.2,实测值467.3.

[1024] 实施例173:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-羟基环戊烷羧酸

[1025]



[1026] 步骤1.将n-BuLi(2.5M于己烷中,1.2mL,3mmol)加入至-78℃的溴化物(903mg,3mmol)于THF(5mL)中的溶液中。在加入酮的溶液(460μL,3mmol)之前,将所得的混合物在-78℃下搅拌30分钟。在另外的一小时后,反应用$NH_4Cl_{(饱和)}$淬灭。硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)提供了叔醇(680mg,60%)。

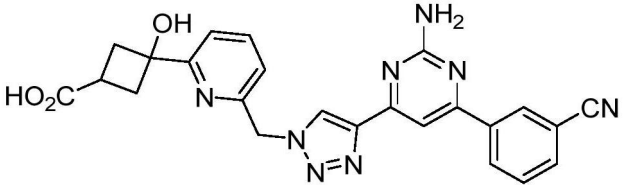
[1027] 将硅基醚(680mg,1.8mmol)溶解于THF(2mL)中并加入醋酸(20μL)随后加入TBAF(1M于THF中,2.5mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残留物通过硅胶色谱法(95:5至70:30的CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc)纯化,以提供伯醇(274mg,57%)。

[1028] 步骤2:根据实施例172进行该步骤,以提供目标叠氮化物衍生物(281mg,94%)。

[1029] 步骤3:以类似实施例1的步骤6的方式进行环加成并类似实施例125地水解后续的酯,获得了作为非对映异构体的3:1混合物的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.79(s,0.25H,小图谱(minor dia)),8.65(s,0.75H,主图谱(major dia)),8.57(s,1H),8.53-8.46(m,1H),7.96-7.86(m,1H),7.90(s,1H),7.82(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.80-7.68(m,

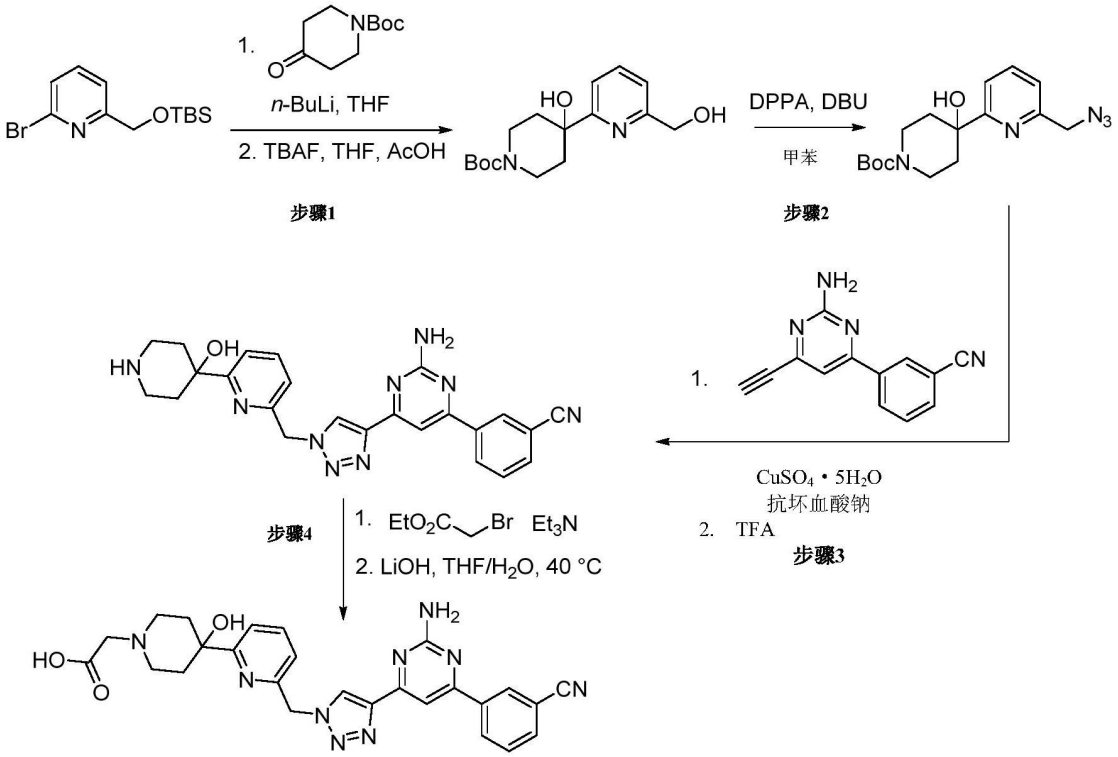
2H),7.30(d,J＝8.0Hz,0.25H,小图谱),7.25(d,J＝8.0Hz,0.75H,主图谱),6.52(brs,0.5H,小图谱),6.32(brs,1.5H,主图谱),5.85(s,2H),3.27-3.17(m,0.25H,小图谱),3.18-3.08(m,0.75H,主图谱),2.64-2.10(m,5H),2.07-2.03(m,1H),1.95-1.82(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{22}N_8O_3$,计算值483.2,实测值483.3.

[1030] 实施例174:3-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-羟基环丁烷羧酸

[1031] 

[1032] 类似实施例173地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.68(s,1H),8.59(s,1H),8.51(d,J＝8.0Hz,1H),7.97-7.88(m,1H),7.90(s,1H),7.86(dd,J＝7.6,7.9Hz,1H),7.76(dd,J＝7.6,7.9Hz,1H),7.67(d,J＝7.9Hz,1H),7.32(d,J＝7.6Hz,1H),6.24(brs,2H),5.91(s,2H),3.19-3.05(m,1H),2.79-2.69(m,2H),2.63-2.47(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{20}N_8O_3$,计算值469.2,实测值469.3.

[1033] 实施例175:{4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-羟基-1-哌啶基}乙酸

[1034] 

[1035] 步骤1.将n-BuLi(2.5Min己烷s,2.1mL,5.5mmol)加入至-78℃的溴化物(1.5g,5mmol)于THF(10mL)中的溶液中。在滴加酮(996mg,5mmol)于THF(5mL)中的溶液前,将所得的混合物在-78℃下搅拌30分钟。在另外的一小时后,反应用$NH_4Cl_{(饱和)}$淬灭。硅胶色谱法(己烷/EtOAc 95:5至80:20)提供了叔醇(1.3g,62%)。

[1036] 将硅基醚(1.3g,3.1mmol)溶解于THF(6mL)中并加入醋酸(40μL)随后加入TBAF(1M

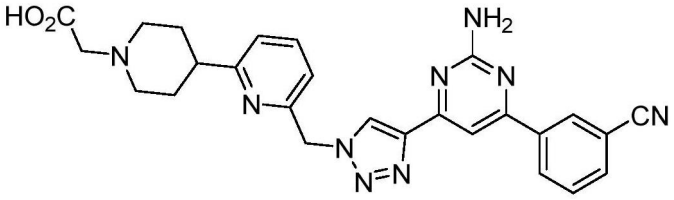
于THF中,5mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残留物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc 95:5至50:50)纯化,以提供伯醇(850mg,89%)。

[1037] 步骤2:根据实施例172进行该步骤,以提供目标叠氮化物衍生物(790mg,87%)。

[1038] 步骤3:向炔烃(66mg,0.3mmol)和叠氮化物(100mg,0.3mmol)于tBuOH/H_2O(2/1,1mL)中的混合物中加入$CuSO_4$(2.4mg)和抗坏血酸钠(12mg)。将所得的混合物在60℃下搅拌3小时。将粗混合物直接加载至二氧化硅上并通过柱色谱法(100:0至0:100的己烷/EtOAc)纯化,以提供环加合物(160mg,96%)。将被Boc保护的胺(78mg置于TFA(0.2mL)中并在室温下搅拌30分钟。蒸发挥发物产生胺TFA盐(77mg,定量)。

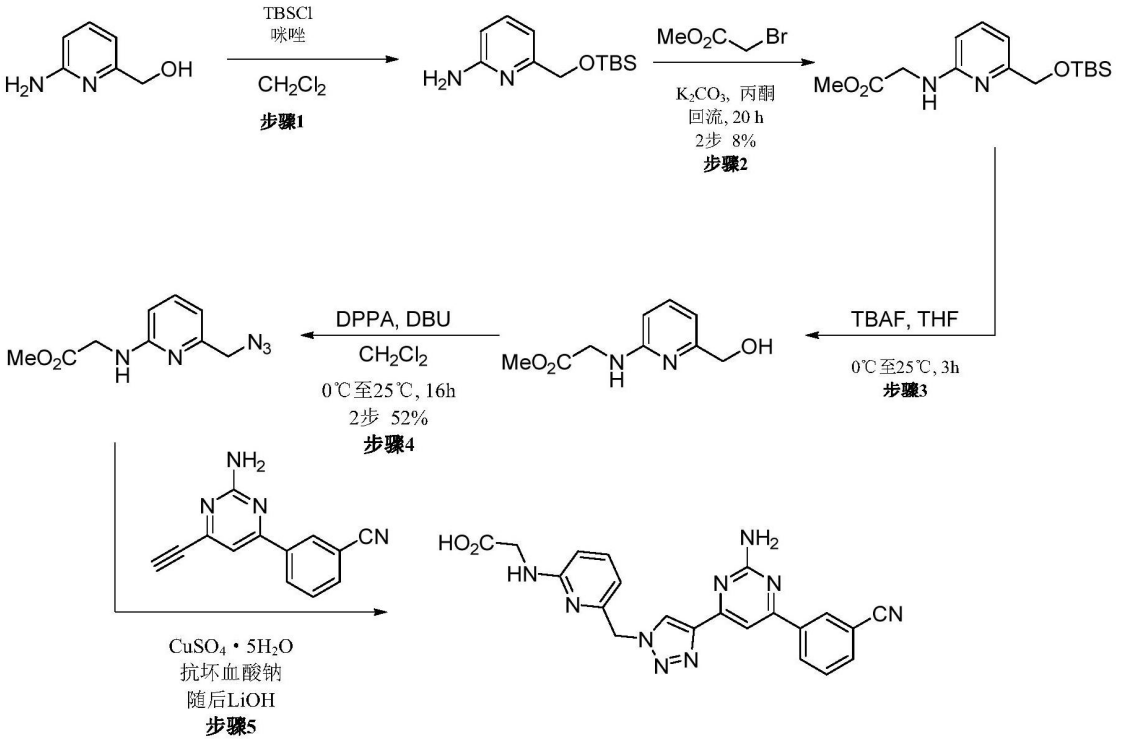
[1039] 步骤4:将胺TFA盐(77mg)溶解于THF(1mL)中并加入三乙胺(0.3mL)随后加入溴代乙酸乙酯(60μL)。所得的混合物在室温下搅拌3小时并且随后通过硅胶柱色谱法(95:5至60:40的己烷/EtOAc)纯化,以得到烷基化胺(74mg,定量)。将由此获得的酯(65mg)溶解于THF(1.5mL)中并加入LiOH(1M,0.4mL)。在40℃下大力搅拌3小时后,反应通过加入醋酸(0.2mL)来淬灭并且将粗品直接置于二氧化硅上用于柱纯化(100:0至70:30的CH_2Cl_2/MeOH),得到目标酸(70mg,98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.84(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.62(d,J=7.9Hz,1H),7.22(d,J=7.9Hz,1H),6.96(brs,2H),5.81(s,2H),3.28(s,1H),3.18-2.90(m,4H),2.35-2.24(m,2H),1.60(d,J=13.7Hz,2H).MS $[M+H]^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_3$,计算值512.5,实测值:512.3.

[1040] 实施例176:{4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-1-哌啶基}乙酸

[1041] 

[1042] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.75(d,J=1.4Hz,1H),8.55-8.49(m,1H),8.47-8.37(m,1H),7.90-7.84(m,1H),7.84-7.75(m,2H),7.75-7.66(m,1H),7.32(dd,J=7.9,4.0Hz,2H),5.80(s,2H),3.64(s,2H),3.11(d,J=36.7Hz,5H),2.15(q,J=15.6,13.3Hz,5H);ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1043] 实施例177:[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基氨基]乙酸

[1044] 

[1045] 步骤1:向氨基吡啶(604mg,4.06mmol)和咪唑(332.3mg,4.88mmol)于二氯甲烷(8ml)中的溶液中加入TBSCl(736.9mg,4.88mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。将反应过滤并浓缩至硅藻土上,所得的原料通过硅胶快速色谱法(梯度20至40%的乙酸乙酯/己烷)纯化。将所得的白色晶状固体带至下一步骤,假定收率100%。

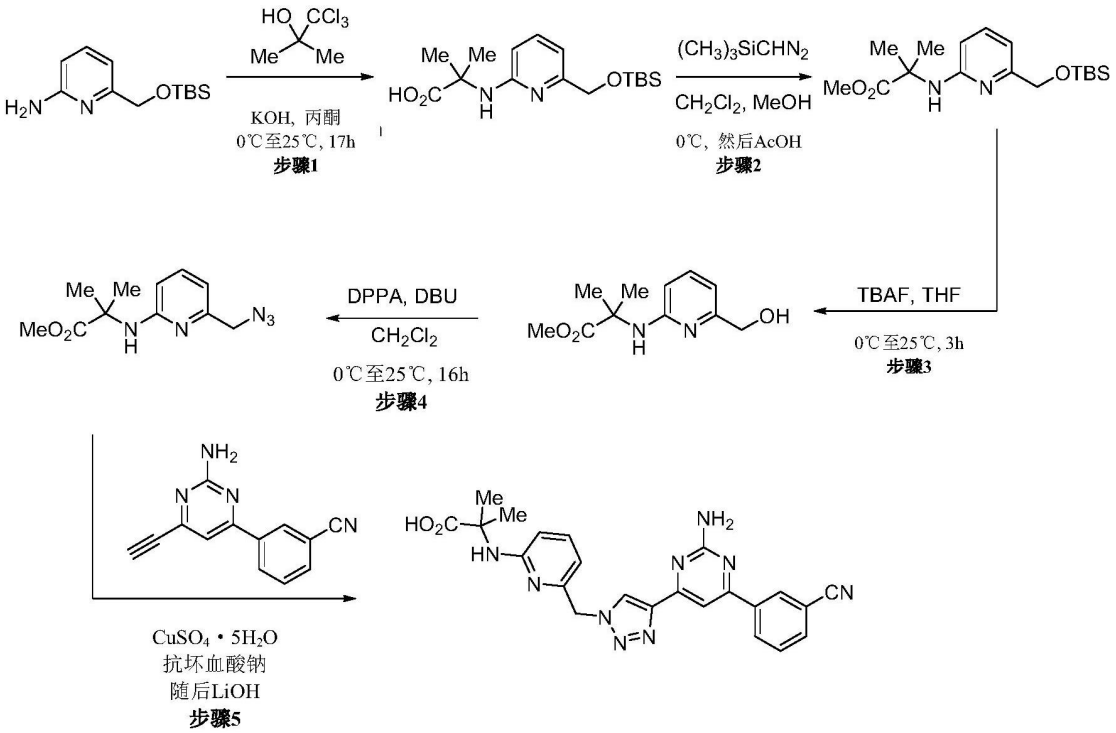
[1046] 步骤2:将来自步骤1的被TBS保护的粗产物(4.06mmol)放置于配有卸压隔膜的小瓶中,向其中加入K_2CO_3(673mg,4.87mmol)和丙酮(3.2ml)。加入溴代乙酸甲酯(384μl,4.06mmol)并将溶液加热至回流经20小时。加入另外一份溴代乙酸甲酯(192μl,2.03mmol),将反应加热另外的22小时。完成后,使反应在乙酸乙酯和饱和的$NaHCO_3$之间分配,水层用乙酸乙酯萃取三次,以及合并的有机层用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将所得的溶液浓缩至硅藻土上并通过硅胶快速色谱法(梯度0%至10%的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率:100.1mg(8%,2步)。

[1047] 步骤3:将来自步骤2的芳基甘氨酸产物(100.1mg,0.32mmol)溶解于THF(0.33ml)中并冷却至0℃。一次性加入TBAF(1.0M于THF中,0.33ml),并使溶液被允许温热至室温超过一小时。之后加入饱和的$NaHCO_3$,并使反应在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层、用盐水洗涤、硫酸钠干燥、浓缩,且不经进一步纯化带至下一步骤。

[1048] 步骤4:将来自步骤3的粗醇产物(0.32mmol)溶解于二氯甲烷(0.4ml)中并冷却至0℃。依次加入DPPA(84.5μl,0.39mmol)和DBU(58.8μl,0.39mmol),并且将反应温热至室温并搅拌三小时。将所得的溶液浓缩至硅藻土上并通过硅胶快速色谱法(梯度0%至30%的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率:37.2mg(52%,2步)。

[1049] 步骤5:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,1H),8.57(s,1H),8.46(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.81(s,1H),7.73(dd,J=8.0,7.6Hz),7.44(m,1H),6.56(m,1H),6.41(m,1H),5.58(s,2H),3.93(s,2H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{21}H_{17}N_9O_2$,计算值428.2,实测值428.2

[1050] 实施例178:2-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基氨基]-2-甲基丙酸

[1051] 

[1052] 步骤1:将起始氨基吡啶衍生物(520mg,4.2mmol)溶解于丙酮(8.4ml)中。加入1,1,1-三氯-2-甲基-2-丙醇的半水化合物(1.17g,6.3mmol),并将溶液冷却至0℃。将粉末状KOH(939mg,16.8mmol)加入至冷溶液中,并且将反应在0℃下搅拌1小时并在室温下搅拌16小时过夜。将反应用2ml AcOH淬灭、浓缩,并在甲醇中重构。将溶液过滤并浓缩至硅藻土上。所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度0%至10%的甲醇/二氯甲烷)纯化,为黄色油状。

[1053] 步骤2:将所得的羧酸(457mg,1.41mmol)容纳于二氯甲烷(5.6ml)和甲醇(1.4ml)中并冷却至0℃。将三甲基硅重氮甲烷(1.75ml,3.5mmol)滴加至冷溶液中。加入完成后,将反应用AcOH淬灭,浓缩,并在浓缩至硅藻土前再溶于二氯甲烷中。所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度5%至10%的乙酸乙酯/己烷)纯化。

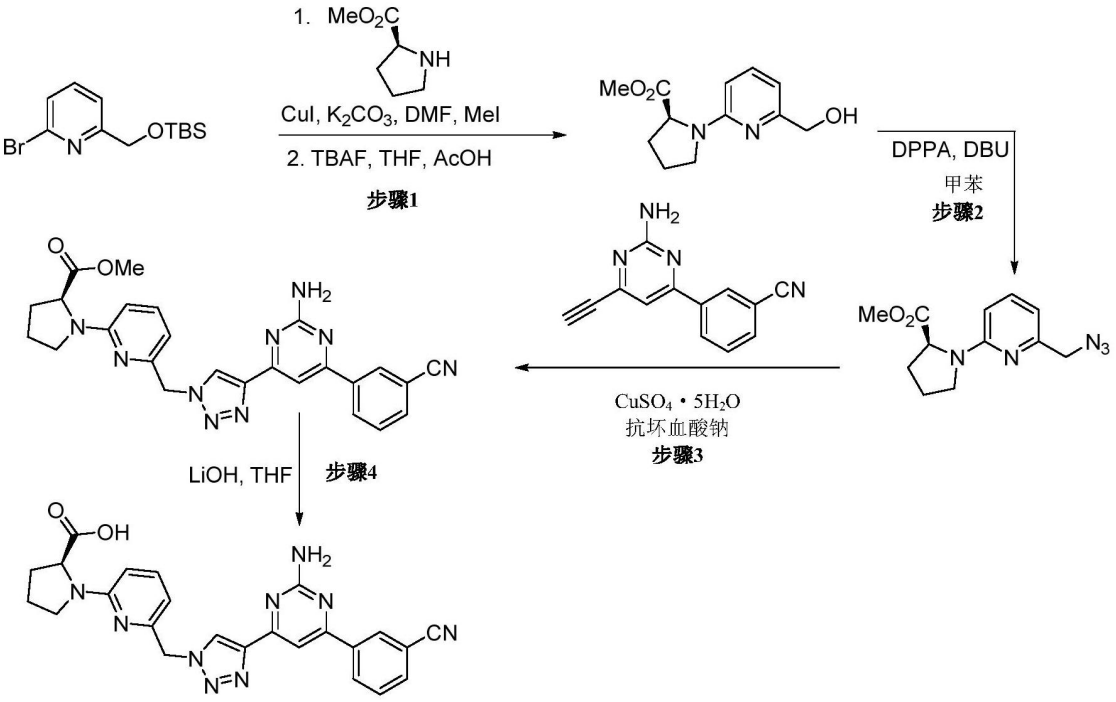
[1054] 步骤3:将来自步骤2的羧酸酯(206mg,0.61mmol)溶解于THF(6.1ml)中并冷却至0℃。在0℃下加入TBAF(1.0M于THF中,0.61ml,0.61mmol)并使反应被允许温热至室温。在搅拌1小时之后,将反应用饱和的$NaHCO_3$淬灭,在乙酸乙酯和H_2O之间分配。有机层用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩。所得产物不经进一步纯化带至下一步骤。

[1055] 步骤4:将来自步骤3的苄基醇(0.61mmol)溶解于二氯甲烷(6.1ml)中并冷却至0℃。依次加入DPPA(158μl,0.72mmol)和DBU(110μl,0.72mmol),并且将反应温热至40℃。在24h之后,将反应浓缩至硅藻土上并通过硅胶快速色谱法(梯度0%至30%的乙酸乙酯/己烷)纯化。

[1056] 步骤5:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.71(s,1H),8.53(s,1H),8.43(d,J=8.0Hz,1H),7.88-7.81(m,2H),7.68(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.39(dd,J=8.6,7.1Hz,1H),6.62(d,J=7.1Hz,1H),6.49(d,J=8.6Hz,1H),5.49(s,2H,1.49(s,6H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{23}H_{21}N_9O_2$,计算值456.2,实测值

456.3

[1057] 实施例179:(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1058] 

[1059] 步骤1.溴化物(2.33g,7.75mmol)和胺(2.0g,15.5mmol)的混合物与CuI(296mg,20mol%)和K_2CO_3(2.14g,15.5mmol)一起被置于DMF(7.8mL)中。将所得的混合物在90℃下搅拌2小时并且随后冷却至室温,届时加入碘甲烷(965μL,15.5mmol)。将混合物搅拌另外的2小时。在常规处理(H_2O/EtOAc)后,残留物通过硅胶色谱法(90:10至80:20的己烷/EtOAc)纯化,以提供偶合产物(1.65g,61%)。

[1060] 将来自前面的产物(1.65g,4.7mmol)溶解于THF(4mL)中并加入醋酸(40μL)随后加入TBAF(1M于THF中,6mL)。将混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后将残留物通过硅胶色谱法(95:5至50:50的CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc)纯化,以提供伯醇(730mg,66%)。

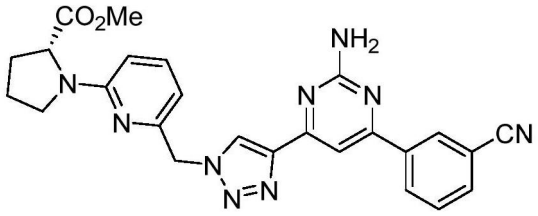
[1061] 步骤2:像实施例1的步骤5那样地用上面的醇衍生物(380mg,1.6mmol)合成叠氮化物衍生物。通过硅胶色谱法(100:0至85:15的己烷/EtOAc)纯化,得到产物(330mg,79%)。

[1062] 步骤3:以类似实施例1的步骤6的方式合成(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸酯。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(s,1H),8.35(d,J=1.4Hz,1H),8.34(s,1H),8.33-8.28(m,1H),7.89(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.58(dd,J=7.6Hz,1H),7.45(dd,J=7.6Hz,1H),6.57(d,J=7.6Hz,1H),6.39(d,J=8.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.26(brs,2H),4.54(dd,J=8.7,3.2Hz,1H),3.66(s,3H),3.64-3.56(m,1H),3.50-3.36(m,1H),2.41-2.08(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3.

[1063] 步骤4:向(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸酯(80mg,0.17mmol)于THF(1mL)中的溶液中加入LiOH的水溶液(0.35mL,1M)。将所得的混合物在室温下大力搅拌过夜。之后通过加入醋酸(过量)来淬灭并蒸发至二氧化硅上。残留物通过硅胶色谱法(CH_2Cl_2/MeOH 100:0至90:10)

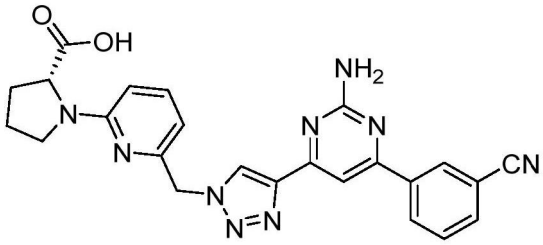
纯化，以提供目标酸(40mg,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.38(brs,1H),8.60(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J＝7.7Hz,1H),7.97(dd,J＝7.7Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(dd,J＝7.9Hz,1H),7.50(dd,J＝7.9Hz,1H),6.87(s,1H),6.45(d,J＝7.2Hz,1H),6.39(d,J＝8.0Hz,1H),5.56(s,2H),4.35(d,J＝7.2Hz,1H),3.53-3.30(m,2H),2.30-2.15(m,1H),2.06-1.84(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$，计算值468.2，实测值468.3.

[1064] 实施例180:(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸酯

[1065] 

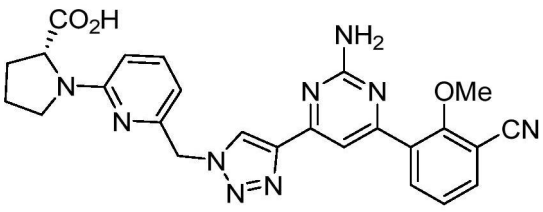
[1066] 像实施例179那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.46(s,1H),8.35(d,J＝1.4Hz,1H),8.34(s,1H),8.33-8.28(m,1H),7.89(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.58(dd,J＝7.6Hz,1H),7.45(dd,J＝7.6Hz,1H),6.57(d,J＝7.6Hz,1H),6.39(d,J＝8.0Hz,1H),5.46(s,2H),5.26(brs,2H),4.54(dd,J＝8.7,3.2Hz,1H),3.66(s,3H),3.64-3.56(m,1H),3.50-3.36(m,1H),2.41-2.08(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_2$，计算值482.4，实测值482.3.

[1067] 实施例181:(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1068] 

[1069] 像实施例179那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J＝7.7Hz,1H),7.97(dd,J＝7.7Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(dd,J＝7.9Hz,1H),7.50(dd,J＝7.9Hz,1H),6.87(s,1H),6.45(d,J＝7.2Hz,1H),6.39(d,J＝8.0Hz,1H),5.56(s,2H),4.35(d,J＝7.2Hz,1H),3.53-3.30(m,2H),2.30-2.15(m,1H),2.06-1.84(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$，计算值468.2，实测值468.3.

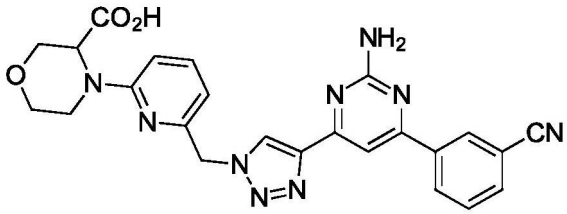
[1070] 实施例182:(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲氧基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1071] 

[1072] 像实施例179那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ11.93(brs,1H),8.65(s,1H),8.15(d,J＝7.8Hz,1H),7.89(s,1H),7.85(d,J＝8.0Hz,1H),7.56(dd,J＝7.8,

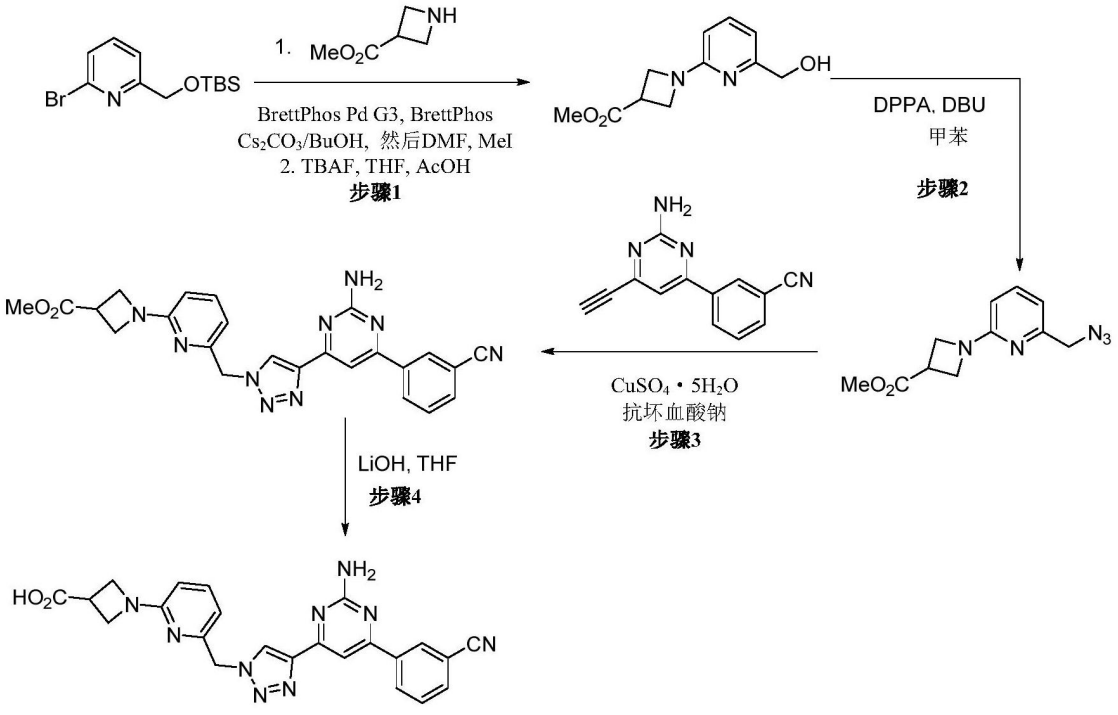
8.0Hz,1H),7.43(dd,J=7.8,8.0Hz,1H),6.68(d,J=7.2Hz,1H),6.51(d,J=8.5Hz,1H),6.28(brs,2H),5.61(d,J=14.7Hz,1H),5.56(d,J=14.7Hz,1H),4.58-4.56(m,1H),3.95(s,3H),3.61-3.41(m,2H),2.37-2.22(m,1H),2.22-1.99(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_3$,计算值498.2,实测值498.4.

[1073] 实施例183:4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-吗啉羧酸

[1074] 

[1075] 像实施例179那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.72(brs,1H),8.61(s,1H),8.57(s,1H),8.45(d,J=7.8Hz,1H),7.97(d,J=7.8Hz,1H),7.78(s,1H),7.73(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.56(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),6.86(s,2H),6.73(d,J=7.8Hz,1H),6.54(d,J=7.8Hz,1H),5.61(s,3H),4.86(s,1H),4.25(d,J=11.2Hz,1H),3.90(d,J=11.2Hz,1H),3.85-3.39(m,3H),3.26-3.11(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_3$,计算值484.2,实测值:484.3.

[1076] 实施例184:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂环丁烷羧酸

[1077] 

[1078] 步骤1.将胺(690mg,6mmol)、溴化物(1.51g,5mmol)、Cs_2CO_3(2.44g,7.5mmol)、BrettPhos Pd G3(180mg,4mol%)和BrettPhos(107mg,4mol%)于脱气的tBuOH(12mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。之后将混合物冷却至室温并加入DMF(3mL)随后加入MeI(373μL,6mmol)。将所得的混合物搅拌另外的4小时。在常规的处理和硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)之后提供了偶合的产物(180mg,10%)。

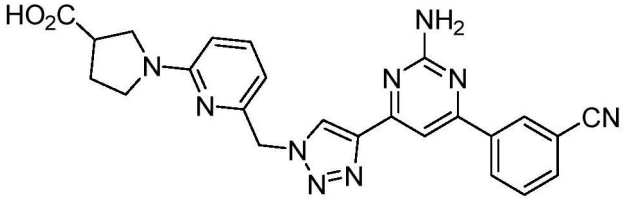
[1079] 将硅基醚(180mg,0.5mmol)溶解于THF(1mL)中并加入醋酸(10μL)随后加入TBAF(1M于THF中,1.5mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后将残留物通过硅胶色谱法(95:5至50:50的CH_2Cl_2/己烷(1:1)/EtOAc)纯化,以提供伯醇(108mg,定量)。

[1080] 步骤2:像实施例1的步骤5那样地用上面的醇(90mg,1.6mmol)合成叠氮化物衍生物。

[1081] 步骤3:以类似实施例1步骤6的方式合成1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂环丁烷羧酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.45(s,1H),8.35(s,1H),8.30(d,J=7.6Hz,1H),7.89(s,1H),7.74(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.59(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.43(dd.J=7.8,7.8Hz,1H),6.55(d,J=7.6Hz,1H),6.25(d,J=7.6Hz,1H),5.54(s,2H),5.22(s,2H),4.26-4.11(m,4H),3.75(s,3H),3.65-3.48(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$,计算值468.2,实测值:468.2.

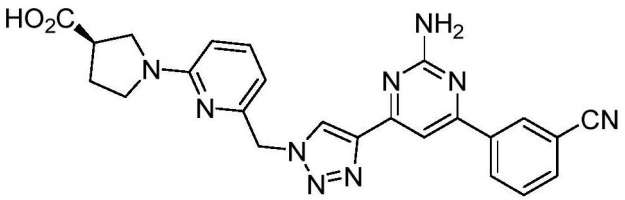
[1082] 步骤4:用LiOH水解1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂环丁烷羧酸甲酯,以提供标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.57(s,1H),8.45(d,J=7.7Hz,1H),7.97(d,J=7.7Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.52(dd,J=7.9,7.2Hz,1H),6.88(s,2H),6.49(d,J=7.2Hz,1H),6.36(d,J=7.9Hz,1H),5.62(s,3H),4.06(dd,J=8.4,5.8Hz,2H),3.93(dd,J=8.4,5.8Hz,2H),3.48(tt,J=8.4,5.8Hz,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{19}N_9O_2$,计算值454.2,实测值:454.3.

[1083] 实施例185:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-吡咯烷羧酸

[1084] 

[1085] 像实施例184那样地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.48(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),6.87(brs,2H),6.43(d,J=7.9Hz,1H),6.39(d,J=7.9Hz,1H),5.60(s,2H),3.62-3.20(m,5H),3.18-3.06(m,1H),2.20-2.02(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$,计算值468.4,实测值:468.3.

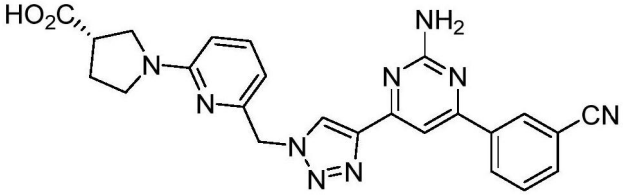
[1086] 实施例186:(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-吡咯烷羧酸

[1087] 

[1088] 向实施例184那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.44(brs,1H),8.62(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),7.48(dd,J=7.9,7.9Hz,1H),6.87(brs,2H),6.43(d,J=7.9Hz,

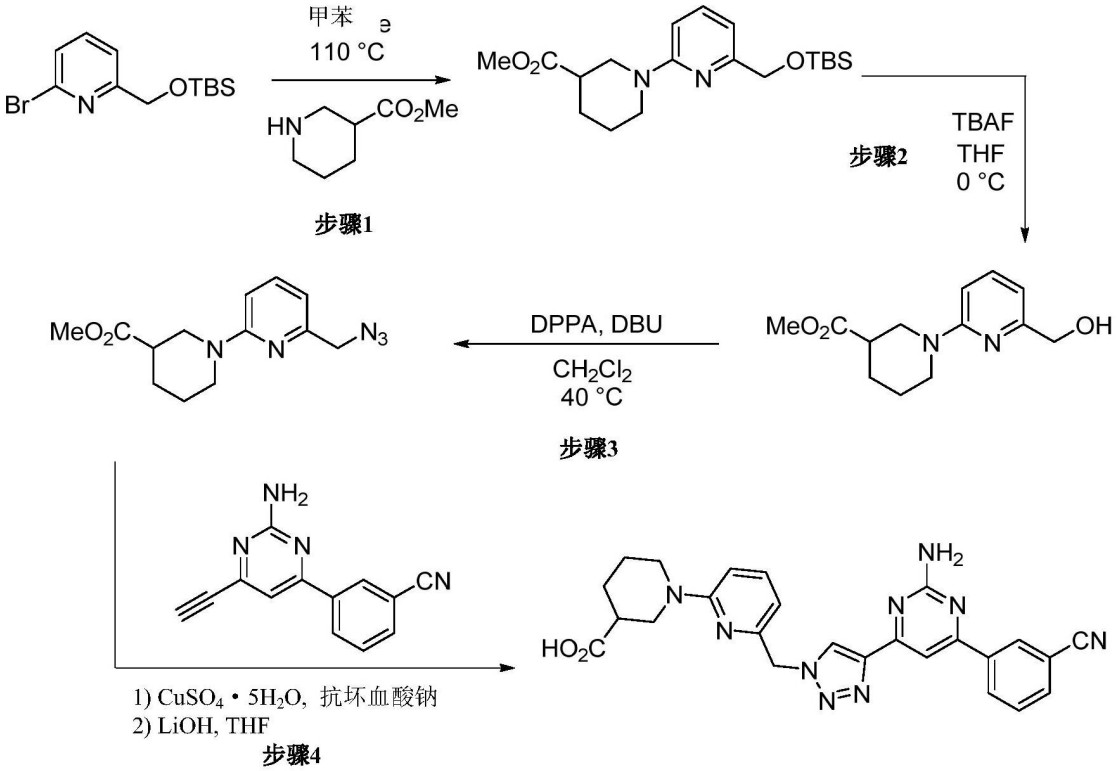
1H),6.39(d,J＝7.9Hz,1H),5.60(s,2H),3.62-3.20(m,5H),3.18-3.06(m,1H),2.20-2.02(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$,计算值468.2,实测值:468.3.

[1089] 实施例187:(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-吡咯烷羧酸

[1090] 

[1091] 向实施例184那样地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.44(brs,1H),8.62(s,1H),8.56(s,1H),8.45(d,J＝7.9Hz,1H),7.97(d,J＝7.9Hz,1H),7.79(s,1H),7.72(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.48(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),6.87(brs,2H),6.43(d,J＝7.9Hz,1H),6.39(d,J＝7.9Hz,1H),5.60(s,2H),3.62-3.20(m,5H),3.18-3.06(m,1H),2.20-2.02(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{21}N_9O_2$,计算值468.2,实测值:468.3.

[1092] 实施例188:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-哌啶羧酸

[1093] 

[1094] 步骤1:将溴吡啶衍生物(1.51g,5.00mmol),和哌啶-3-羧酸甲酯(1.07g,7.50mmol)于甲苯(2.5mL)中的混合物在110℃下搅拌14小时。将混合物冷却,加入饱和的$NaHCO_3$,并用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取混合物。粗产物通过硅胶色谱法(0至5%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供清澈油状的期望产物(481mg;26%)。

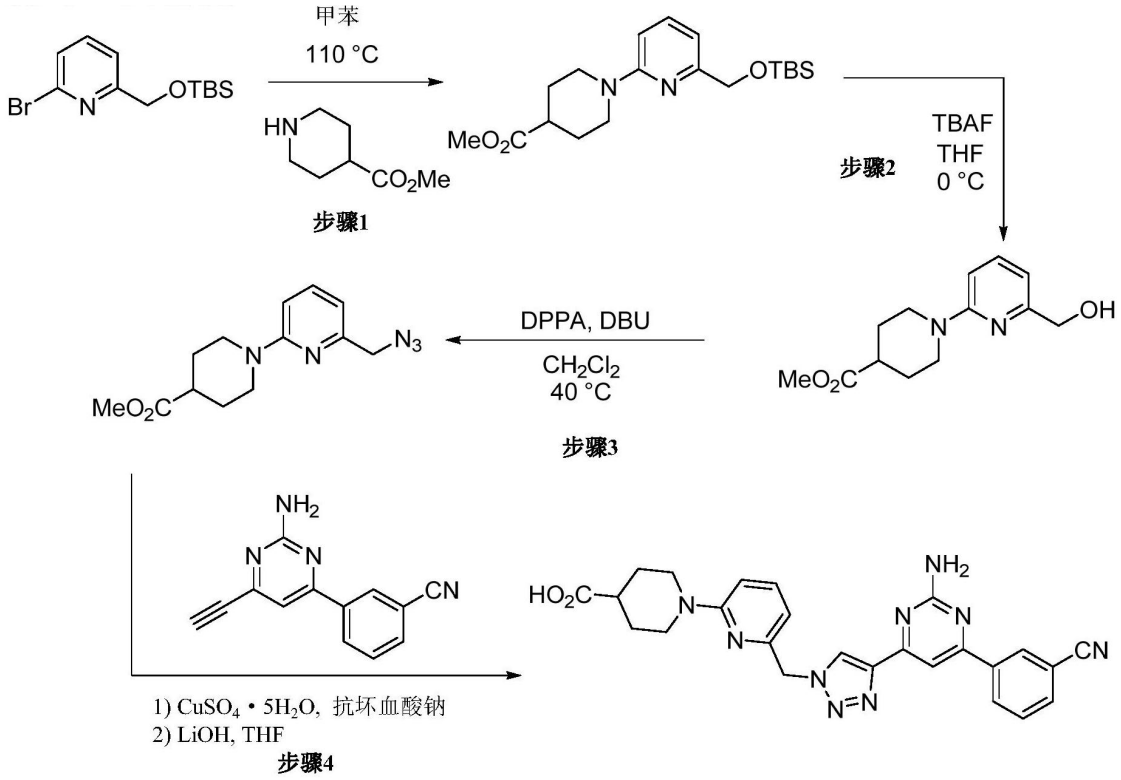
[1095] 步骤2:在0℃下,向步骤1产物(481mg,1.32mmol)于THF(2.9mL)的溶液中滴加TBAF(1.45mL,1.45mmol,1M于THF中)。将混合物在0℃下搅拌15分钟。混合物被浓缩并通过硅胶色谱法(0至10%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,以提供期望的产物。

[1096] 步骤3:向步骤2产物和DPPA(341μL,1.58mmol)于CH_2Cl_2(1.3mL)中的溶液中加入DBU(236μL,1.58mmol)。将混合物在40℃下搅拌14小时。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(0至5%的MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,以提供无水油状的期望产物(144mg;40%,2步)。

[1097] 步骤4:以类似实施例125的方式合成产物:黄色固体(12mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.32(br s,1H),8.64(s,1H),8.58(d,J=1.9Hz,1H),8.47(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.82-7.78(m,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.56-7.49(m,1H),6.88(s,2H),6.80(d,J=8.6Hz,1H),6.45(d,J=7.2Hz,1H),5.63(s,2H),4.27(d,J=13.1Hz,1H),3.99(d,J=13.1Hz,1H),3.07-2.86(m,2H),2.44-2.31(m,1H),2.01-1.86(m,1H),1.71-1.52(m,2H),1.49-1.32(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3

[1098] 实施例189:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶羧酸

[1099]

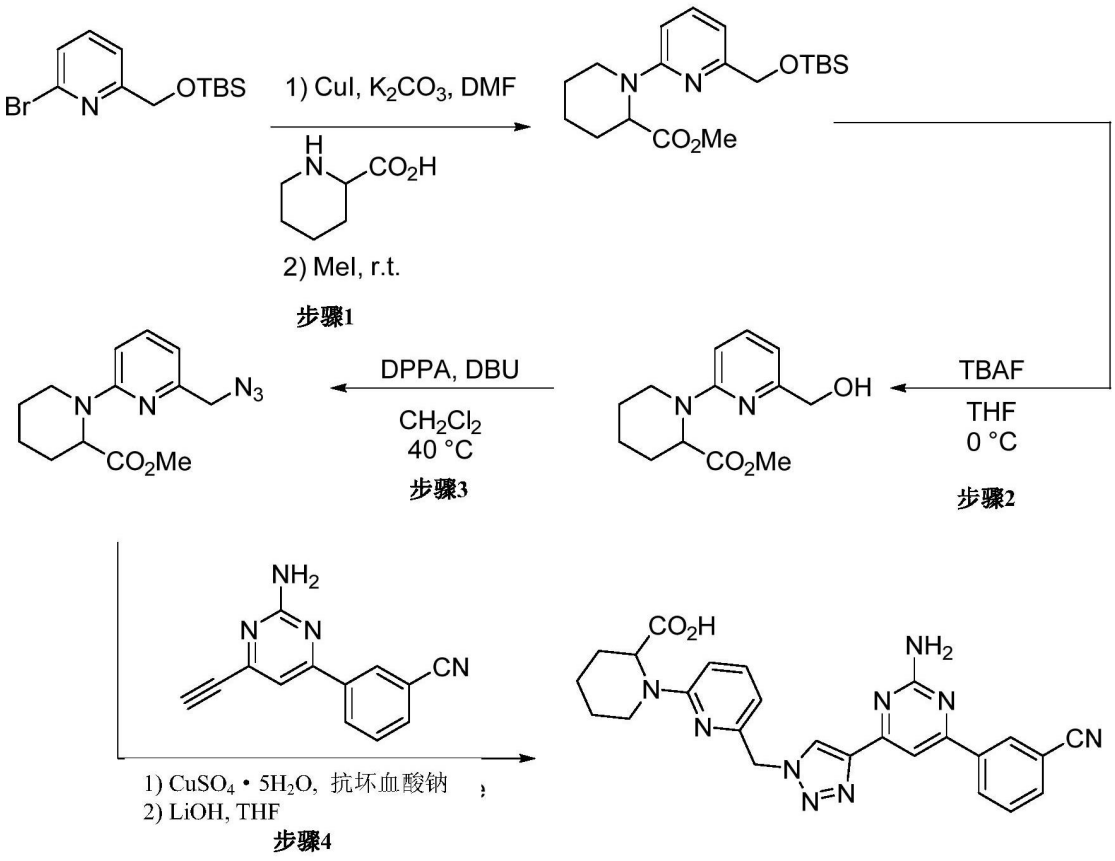


[1100] 步骤1-3:以类似实施例188的方式合成叠氮化物:无色油状(154mg,11%,3步)。

[1101] 步骤4:以类似实施例125的方式合成产物:黄色固体(12mg,19%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J=6.8Hz,1H),8.01(d,J=7.5Hz,1H),7.83(s,1H),7.75(t,J=7.2Hz,1H),7.54(t,J=7.9Hz,1H),6.80(d,J=8.6Hz,1H),6.49(d,J=7.2Hz,1H),5.65(s,2H),4.15(d,J=13.1Hz,2H),2.90(t,J=12.1Hz,2H),2.48-2.42(m,1H),1.82(d,J=13.1Hz,2H),1.46(q,J=11.4Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3.

[1102] 实施例190:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-哌啶羧酸

[1103]



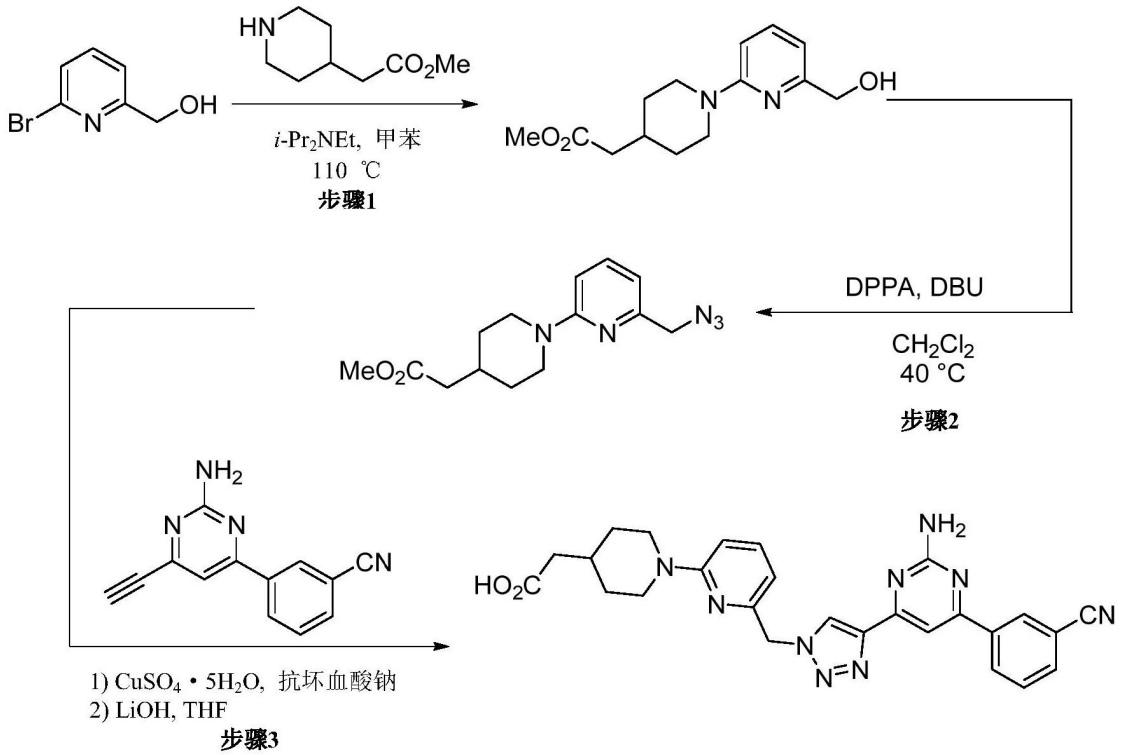
[1104] 步骤1:在氮气氛围下,将溴吡啶衍生物(3.02g,10.0mmol)、哌啶甲酸(2.58g,20.0mmol)、碘化铜(I)(380mg,2.00mmol)、K_2CO_3(2.74g,20.0mmol)和DMF(10mL)的混合物在110℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,滴加碘甲烷,并将混合物在室温下搅拌14小时。加入乙酸乙酯(100mL),有机相用盐水(4x 75mL)洗涤,并用Na_2SO_4干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至5%的MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供清澈油状的期望产物(778mg;21%)。

[1105] 步骤2-3:以类似实施例188的方式合成叠氮化物:无色油状(354mg,60%(2步))。

[1106] 步骤4:以类似实施例125的方式合成产物:黄色固体(40mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.55(br s,1H),8.64(s,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J=8.2Hz,1H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),7.81(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.56-7.48(m,1H),6.88(s,2H),6.74(d,J=8.9Hz,1H),6.47(d,J=7.4Hz,1H),5.60(s,2H),5.14(s,1H),4.02(d,J=12.5Hz,1H),3.00(t,J=12.6Hz,1H),2.16(d,J=12.9Hz,1H),1.81-1.53(m,3H),1.52-1.35(m,1H),1.33-1.18(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3.

[1107] 实施例191:{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶基}乙酸

[1108]



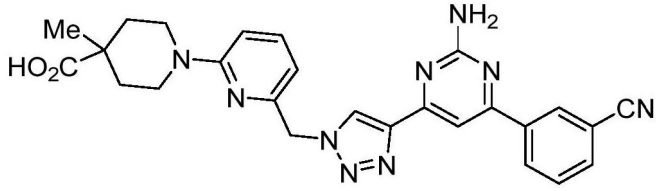
[1109] 步骤1:将溴吡啶衍生物(1.88g,10.0mmol)、4-哌啶基乙酸甲酯(1.57g,10.0mmol)、二异丙基乙胺(2.61mL,15.0mmol)和甲苯的混合物在110℃下搅拌2天。将混合物浓缩并通过硅胶色谱法(0至10%的MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,以提供期望的产物,其直接被用于下一步中。

[1110] 步骤2:以类似实施例188的方式合成叠氮化物,以得到黄色油状的产物(284mg,10%,2步)。

[1111] 步骤3:以类似实施例125的方式合成产物:白色固体(92mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.05(br s,1H),8.64(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=7.9Hz,1H),7.99(d,J=6.5Hz,1H),7.81(s,1H),7.74(t,J=7.9Hz,1H),7.51(t,J=8.0Hz,1H),6.89(s,2H),6.76(d,J=8.6Hz,1H),6.45(d,J=7.2Hz,1H),5.62(s,2H),4.23(d,J=13.0Hz,2H),2.75(t,J=12.8,2.6Hz,2H),2.14(d,J=6.9Hz,2H),1.95-1.81(m,1H),1.68(d,J=12.9Hz,2H),1.11(q,J=12.8,11.8Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_9O$,计算值496.2,实测值496.4.

[1112] 实施例192:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-4-哌啶羧酸

[1113]

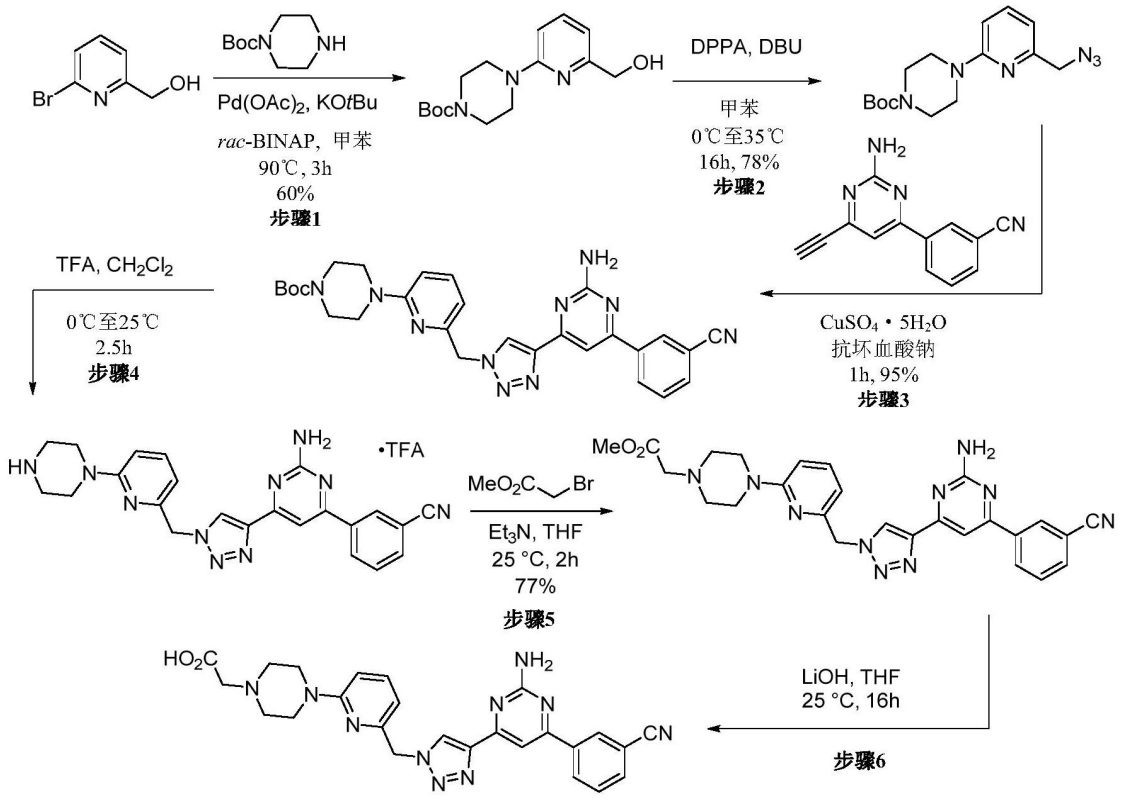


[1114] 以类似实施例191的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.36(br s,1H),8.65(s,1H),8.58(t,J=1.7Hz,1H),8.47(d,J=7.9Hz,1H),7.99(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.81(s,1H),7.74(t,J=7.9Hz,1H),7.52(dd,J=8.6,7.2Hz,1H),6.89(s,2H),6.78

(d,J=8.6Hz,1H),6.47(d,J=7.2Hz,1H),5.63(s,2H),3.84(d,J=13.6Hz,2H),3.14-3.04(m,2H),1.98-1.87(m,2H),1.38-1.26(m,2H),1.12(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_9O$,计算值496.2,实测值496.3.

[1115] 实施例193:{4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-1-哌嗪基}乙酸

[1116]



[1117] 步骤1:向溴吡啶(3.0g,16.0mmol)、1-Boc-哌嗪(2.48g,13.3mmol)于甲苯(32ml)中的溶液中加入KotBu(2.24g,20.0mmol),随后加入外消旋的BINAP(165.6mg,0.266mmol)和Pd(OAc)$_2$(29.9mg,.133mmol)。溶液用氮喷射一分钟,密封,并加热至90℃经2.5h。将反应溶液浓缩至硅藻土上并通过硅胶快速色谱法(梯度10%至50%的乙酸乙酯/[1:1的己烷:CH_2Cl_2])纯化。

[1118] 步骤2:将所得的的苄基醇(1.0g,3.4mmol)溶解于甲苯(4.3ml)中并在依次加入DPPA(0.89ml,4.1mmol)和DBU(0.62ml,4.1mmol)之前冷却至0℃。将反应温热至35℃并搅拌16小时。完成后,使反应在乙酸乙酯和水之间分配,收集有机层并将其浓缩至硅藻土上。所得的原料通过硅胶快速色谱法(5%乙酸乙酯于己烷中)纯化。

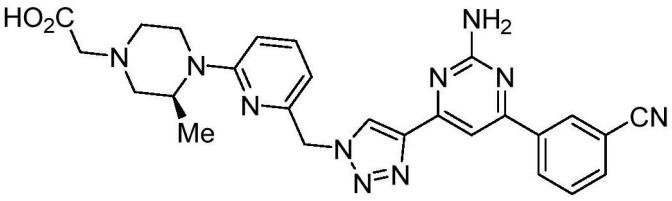
[1119] 步骤3:将所得的苄基叠氮化物(79.5mg,0.25mmol)、芳基炔烃(55.1mg,0.25mmol)、五水合$CuSO_4$(6.2mg,0.025mmol)和抗坏血酸钠(10mg,0.05mmol)合并于2:1的t-BuOH/H_2O(1.0ml)和二氯甲烷(0.5ml)中。将反应加热至60℃经一小时,之后浓缩至硅藻土上。所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度0%至100%的乙酸乙酯/[1:1的己烷:CH_2Cl_2])纯化。

[1120] 步骤4:将来自步骤3的三唑产物(127.7mg,0.24mmol)溶解于二氯甲烷(1.2ml)中并在滴加TFA(1.2ml)前冷却至0℃。将溶液从冷浴中移开并被允许经超过2.5小时的搅拌温热至室温。浓缩所得溶液并且不经进一步纯化带至下一反应中。

[1121] 步骤5:将三氟代乙酸盐产物(130.9mg,0.24mmol)溶解于THF(0.3ml)中并将三乙胺(0.198ml,1.42mmol)加入至溶液中。在搅拌两小时之后,使反应在饱和的$NaHCO_3$和乙酸乙酯之间分配。收集有机层、用盐水洗涤、用硫酸钠干燥并浓缩至硅藻土上。所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(0.5%至5%的甲醇/二氯甲烷)纯化。

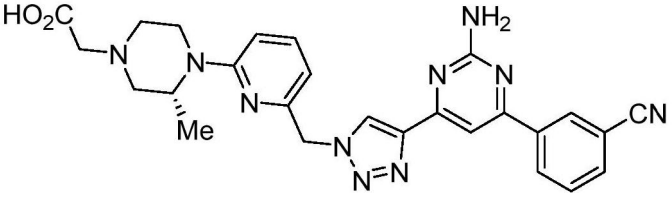
[1122] 步骤6:在室温下,向甲酯(93.7mg,0.18mmol)于THF(0.9ml)中的溶液中加入LiOH(aq.,3M,0.061ml)。将反应搅拌16小时,之后浓缩至干。将所得的固体在1ml H_2O中重构,并加入1N HCl(0.368ml)。在将所得的溶液冷冻并冻干以得到标题化合物前,将溶液搅拌10分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.57(s,1H),8.46(d,J=8.1Hz,1H),7.98(d,J=7.7Hz,1H),7.81(s,1H),7.73(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,7.3Hz,1H),6.94(brs,2H),6.89(d,J=8.6Hz,1H),6.64(d,J=7.3Hz,1H),5.67(s,2H),4.13(s,2H),3.44(brs,8H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_{10}O_2$,计算值497.2,实测值497.3

[1123] 实施例194:[(S)-4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基-1-哌嗪基]乙酸

[1124] 

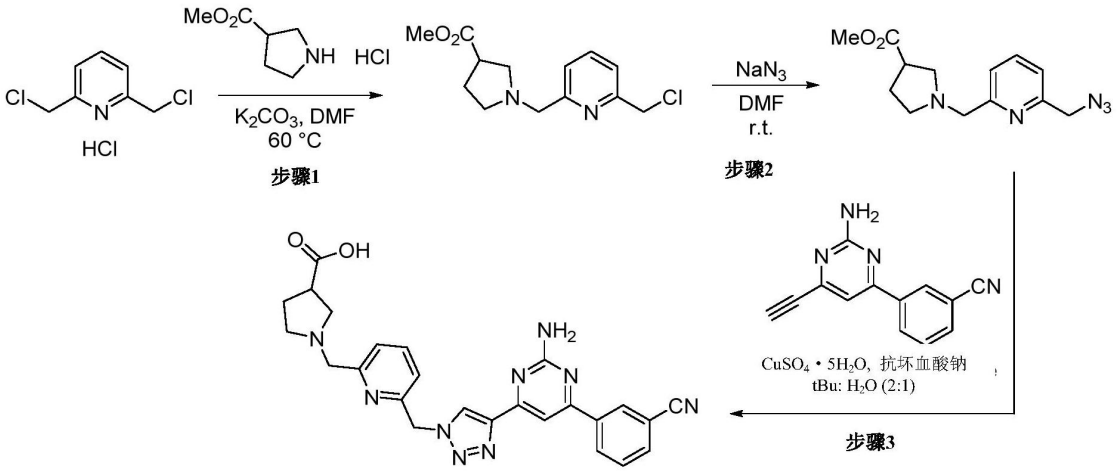
[1125] 以类似实施例193的方式合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.37(brs,1H),8.73(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=8.1Hz,1H),8.00(d,J=7.7,1H),7.83(s,1H),7.74(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.62(dd,J=8.6,7.3Hz,1H),7.01(brs,2H),6.82(d,J=8.6Hz,1H),6.63(d,J=7.3Hz,1H),5.67(s,2H),4.74(brs,1H),4.26-4.05(m,2H),3.61-3.45(m,3H),3.26-3.11(m,3H),1.18(d,J=6.7Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_{10}O_2$,计算值511.2,实测值511.3

[1126] 实施例195:[(R)-4-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基-1-哌嗪基]乙酸

[1127] 

[1128] 以类似实施例193的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=8.0Hz,1H),8.00(d,J=7.7,1H),7.83(s,1H),7.74(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.62(dd,J=8.6,7.3Hz,1H),6.96(brs,2H),6.82(d,J=8.6Hz,1H),6.63(d,J=7.3Hz,1H),5.67(s,2H),4.73(brs,1H),4.26-4.05(m,2H),3.61-3.45(m,3H),3.25-3.11(m,3H),1.18(d,J=6.7Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_{10}O_2$,计算值511.2,实测值511.3.

[1129] 实施例196:1-{[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]甲基}-3-吡咯烷羧酸

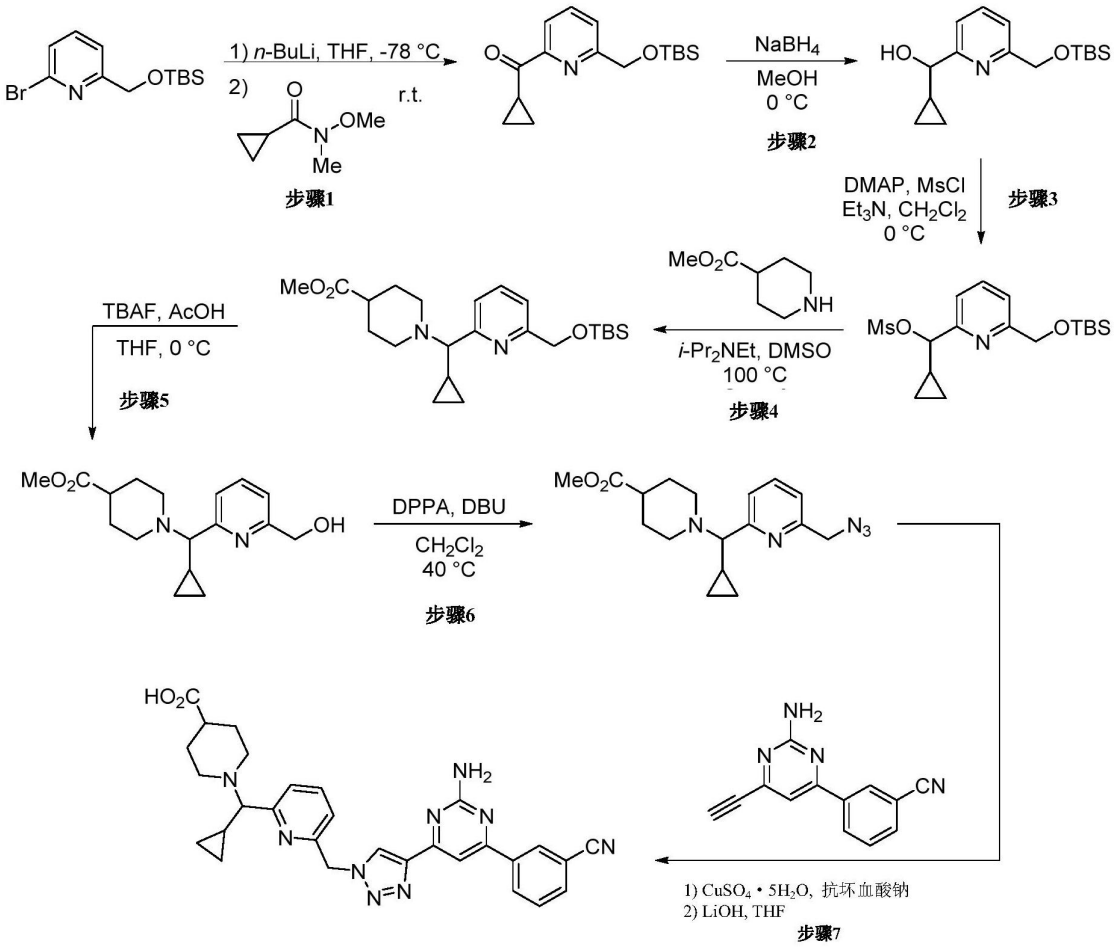
[1130] 

[1131] 步骤1:向二氯甲基-吡啶衍生物(1.0g,4.7mmol)和吡咯烷3-羧酸甲酯盐酸盐于10mL的DMF中的混合物中加入K_2CO_3(2.6g,18.4mmol)。在90℃下加热反应1.5h。在将反应冷却至室温后,过滤除去固体且不经进一步纯化将粗产物(为于DMF中的溶液)用于下一步骤。

[1132] 步骤2:向来自步骤1的粗产物(为于DMF中的溶液)中加入NaN_3(336mg,5.2mmol)并在室温下搅拌10h。将反应混合物用30mL EtOAc稀释并且随后用H_2O(5x30mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以收获期望的叠氮化物(582mg,2步45%)。

[1133] 步骤3:类似实施例125地合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),8.76(d,J=1.0Hz,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.44(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),8.03-7.91(m,2H),7.79(s,1H),7.76-7.70(m,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),6.86(s,2H),5.89(s,2H),4.53(m,2H),3.74(m,6H),2.05(m,1H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3.

[1134] 实施例197:1-{[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]环丙基甲基}-4-哌啶羧酸



[1135]

[1136] 步骤1:在-78℃下,向溴吡啶衍生物(6.05g,20.0mmol)于THF(80mL)的溶液中滴加n-丁基锂(8.4mL,21.0mmol,2.5M于己烷中)。将混合物在-78℃下搅拌30min并在该温度下滴加N-甲氧基-N-甲基环丙烷酰胺(2.84g,22.0mmol)于THF(20mL)中的溶液。将混合物温热至室温超过14小时并用饱和的$NH_4Cl_{(aq)}$淬灭。加入乙酸乙酯(100mL)并将有机相用盐水和$MgSO_4$干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至20%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供黄色油状的期望产物(4.14g;71%)。

[1137] 步骤2:在0℃下向步骤1产物(1.33g,4.55mmol)于MeOH(23mL)中的溶液中分几份加入$NaBH_4$(190mg,5.00mmol)。将混合物在室温下搅拌30min。加入饱和NH_4Cl,有机物用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,并用Na_2SO_4干燥,以提供期望的产物,该产物直接用于下一步骤中。

[1138] 步骤3:在0℃下,向步骤2产物、DMAP(56mg,0.455mmol)、Et_3N(955μL,6.85mmol)和c(9mL)的溶液中滴加MsCl(387μL,5.00mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟并浓缩,以提供期望的产物,其被直接用于下一步骤。

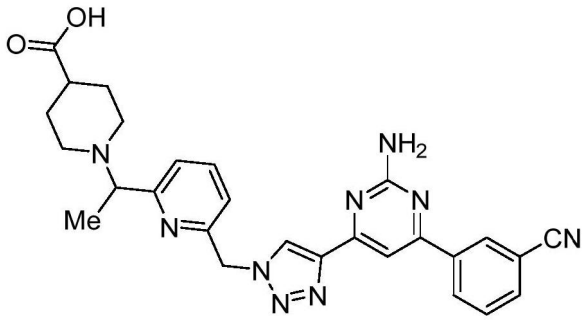
[1139] 步骤4:将步骤3的产物、哌啶-4-羧酸甲酯(716mg,5.00mmol)、二异丙基乙胺(1.59mL,9.10mmol)和DMSO(5mL)的混合物在100℃下搅拌6小时。将混合物冷却,加入乙酸乙酯(100mL),并将有机相用盐水(4x 100mL)洗涤。粗产物通过硅胶色谱法(0至10%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供棕色油状的期望产物(152mg;8%(3步))。

[1140] 步骤5-6:除了在TBAF脱保护步骤中包括了AcOH(25μL,0.436mmol)之外,以类似实施例79的方式合成叠氮化物:棕色油(69mg,58%(2步))。

[1141] 步骤7:以类似实施例125的方式合成产物:白色固体(43mg,38%)。^1H NMR

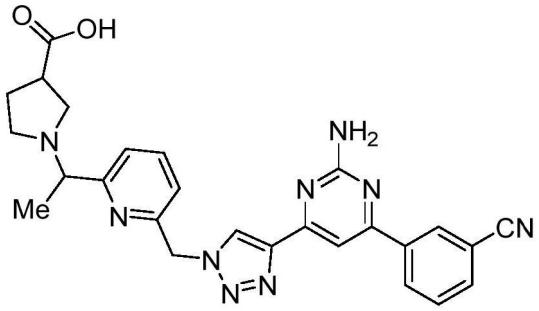
(400MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J=8.1Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.82(s,1H),7.78-7.71(m,2H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),6.92(s,2H),5.82(s,2H),2.77(d,J=10.6Hz,2H),2.34(s,4H),1.99-1.82(m,3H),1.77(s,2H),1.70(d,J=12.8Hz,2H),1.47(q,J=11.4Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{30}N_9O_2$,计算值536.2,实测值536.3.

[1142] 实施例198:1-{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基}-4-哌啶羧酸

[1143] 

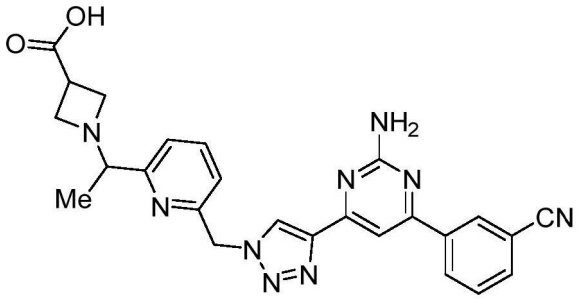
[1144] 类似实施例197地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=1.2Hz,1H),8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.45(dd,J=8.1,1.6Hz,1H),7.97(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.79(d,J=1.2Hz,1H),7.76-7.68(m,2H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),6.92(s,2H),5.79(s,2H),3.53(q,J=6.8Hz,1H),2.74(m,1H),2.60(m,1H),1.89(t,J=11.1Hz,2H),1.70-1.53(m,3H),1.45(m,2H),1.22(d,J=6.7Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

[1145] 实施例199:1-{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基}-3-吡咯烷羧酸

[1146] 

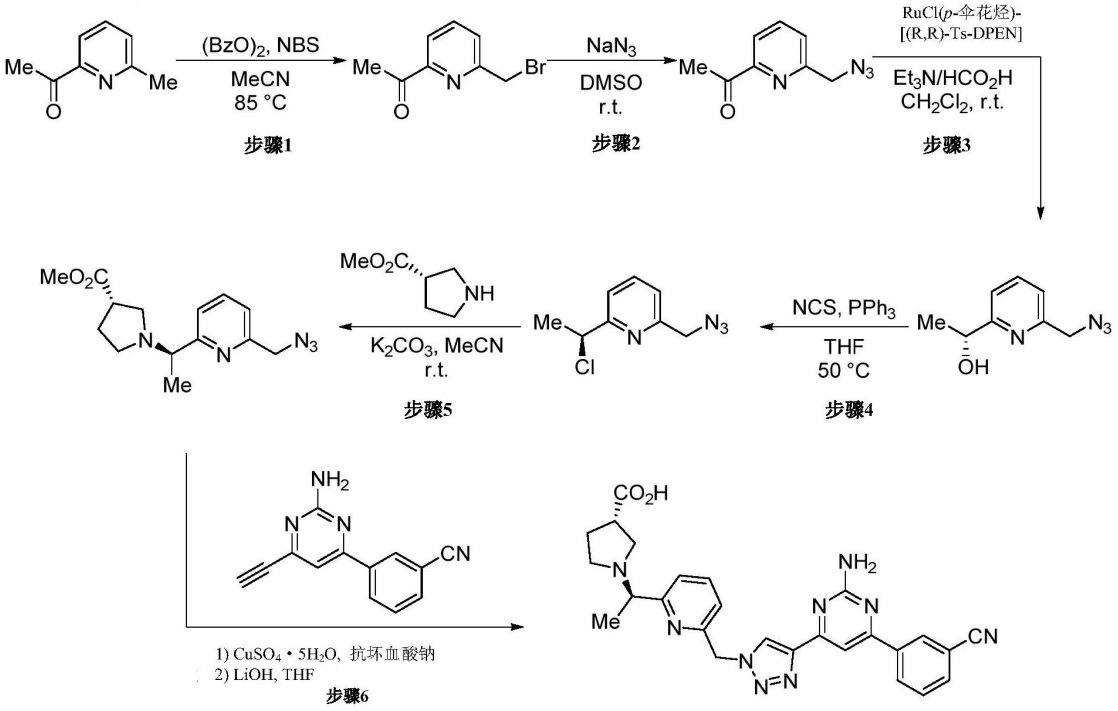
[1147] 类似实施例197地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(m,1H),8.57(s,1H),8.45(d,J=7.2Hz,1H),8.00-7.93(m,1H),7.81-7.69(m,3H),7.37(dd,J=7.9,3.4Hz,1H),7.08(dd,J=7.7,4.0Hz,1H),6.94(s,2H),5.79(s,2H),2.70-2.60(m,1H),2.45(s,1H),2.38(m,1H),2.33-2.19(m,2H),1.99-1.84(m,1H),1.70(m,1H),1.23(d,J=6.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1148] 实施例200:1-{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基}-3-氮杂环丁烷羧酸

[1149] 

[1150] 类似实施例197地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.67(s,1H),8.57(d,J=1.6Hz,1H),8.50-8.42(m,1H),7.97(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),7.81-7.67(m,3H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),6.94(s,2H),5.78(s,2H),3.26(m,1H),3.07(m,2H),2.95(t,J=7.1Hz,1H),2.66(m,1H),1.55(m,1H),1.05(d,J=6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3.

[1151] 实施例201:(S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-吡咯烷羧酸

[1152] 

[1153] 步骤1:在氮气氛围下,将2-乙酰基-6-甲基吡啶(20.0g,148mmol)、过氧化苯甲酰(4.78g,14.8mmol,75%于水中)、NBS(29.0g,163mmol)和乙腈(300mL)的混合物在85℃下搅拌19小时。将混合物冷却,加入10%的$Na_2S_2O_{3(aq)}$,并在减压下除去乙腈。加入水(100mL)和饱和的$NaHCO_3$并用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取混合物,并用Na_2SO_4干燥有机相。原料通过硅胶色谱法(0至10%的EtOAc的己烷溶液)纯化,以提供黄色油状的期望产物和2-乙酰基-6-甲基吡啶(4:1摩尔比,分别地)的混合物(19.98g;68%)。

[1154] 步骤2:将来自步骤1的原料、叠氮化钠(7.88g,121mmol)和DMSO(101mL)的混合物在室温下搅拌4小时。加入乙酸乙酯(500mL)。将有机相用水(4x 300mL)、盐水(300mL)洗涤,并用Na_2SO_4干燥。粗产物通过硅胶色谱法(0至10%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(13.8g;97%)。

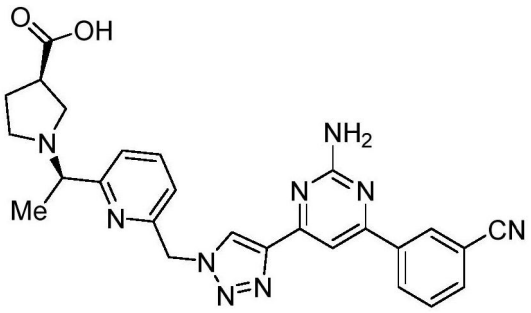
[1155] 步骤3:在0℃下向三乙基胺(13.6mL)中滴加甲酸(8.0mL)。在加入步骤2产物(1.76g,10.0mmol)、RuCl(p-伞花烃)-[(R,R)-Ts-DPEN](64mg,0.100mmol)和CH_2Cl_2(2.7mL)之前,对混合物进行脱气。将混合物在室温下搅拌5小时并浓缩至硅胶上。粗产物通过硅胶色谱法(0至40%的EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(1.52g;85%)。

[1156] 步骤4:在0℃下,向NCS(1.48g,11.1mmol)于THF(21mL)的溶液中加入三苯基膦(2.91g,11.1mmol)于THF(21mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟并加入步骤3产物(1.52g,8.53mmol)于THF(2mL)中的溶液。将混合物在50℃下搅拌6小时并浓缩至硅胶上。粗产物通过硅胶色谱法(0至10%的EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(1.28g;77%)。

[1157] 步骤5:将步骤4产物(295mg,1.50mmol)、吡咯烷-3-羧酸-(S)-甲酯的盐酸盐(745mg,4.50mmol)、K_2CO_3(1.24g,9.00mmol)和乙腈(1.5mL)的混合物在60℃下搅拌14小时。加入水(20mL),将粗产物用乙酸乙酯(2x 20mL)萃取,并浓缩至硅胶上。粗产物通过硅胶色谱法(0至10%MeOH的CH_2Cl_2溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(419mg;97%)。

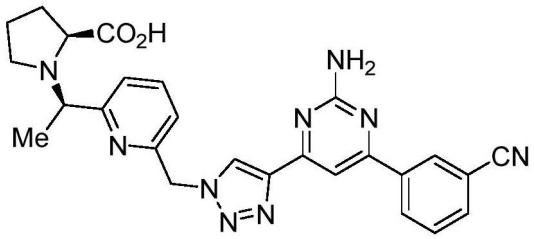
[1158] 步骤6:类似实施例125地制备标题化合物:棕色固体(111mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=8.1Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.84-7.77(m,2H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=5.5Hz,1H),6.92(s,2H),5.82(s,2H),3.45-3.34(m,1H),2.90-2.78(m,1H),2.64-2.53(m,3H),2.41-2.29(m,1H),1.95-1.83(m,2H),1.26(d,J=4.2Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1159] 实施例202:(R)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-吡咯烷羧酸

[1160] 

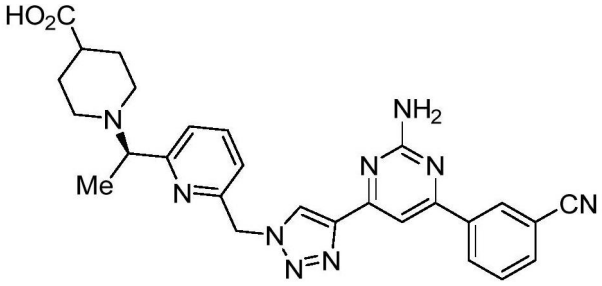
[1161] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=7.9Hz,1H),8.03-7.95(m,1H),7.85-7.77(m,2H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),6.92(s,2H),5.82(s,2H),3.47-3.35(m,1H),2.93-2.82(m,1H),2.78-2.68(m,1H),2.63-2.52(m,2H),2.41-2.31(m,1H),1.97-1.82(m,2H),1.31-1.22(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1162] 实施例203:(S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-吡咯烷羧酸

[1163] 

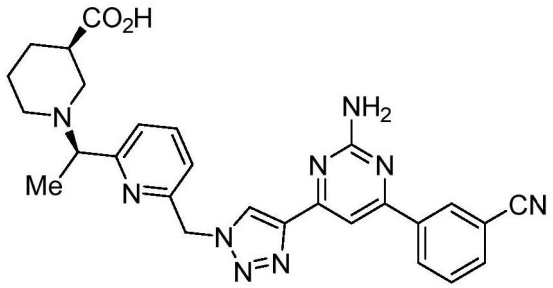
[1164] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.58(s,1H),8.49(d,J=7.8Hz,1H),7.97(d,J=7.8Hz,1H),7.85(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.72(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),6.89(brs,2H),5.84(s,2H),4.25(q,J=6.8Hz,1H),3.58-3.47(m,1H),3.06-2.96(m,1H),2.76-2.61(m,1H),1.99-1.77(m,2H),1.68-1.48(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1165] 实施例204:1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-4-哌啶羧酸

[1166] 

[1167] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.26(s,1H),8.84(s,1H),8.58(s,1H),8.46(d,J=8.0Hz,1H),8.06-7.93(m,2H),7.83(s,1H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,1H),6.92(s,2H),5.94(s,2H),4.65-4.53(m,1H),3.62-3.46(m,1H),3.30-3.19(m,1H),2.92-2.75(m,1H),2.74-2.57(m,1H),2.40-2.28(m,1H),1.98-1.69(m,4H),1.57(d,J=6.7Hz,3H);LC-MS保留时间3.25min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

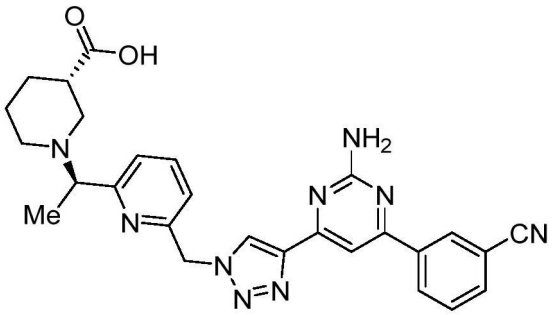
[1168] 实施例205:(R)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-哌啶羧酸

[1169] 

[1170] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.63(s,1H),8.88(s,1H),8.60(s,1H),8.49(d,J=8.2Hz,1H),8.06-7.92(m,2H),7.87(s,1H),7.75(t,J=7.9Hz,1H),7.60(d,J=7.7Hz,1H),7.45(d,J=7.7Hz,1H),6.99(s,2H),5.93(s,2H),4.66(s,1H),3.71-3.61(m,1H),3.59-3.52(m,1H),3.24-3.08(m,1H),3.06-2.83(m,1H),2.83-2.67(m,1H),2.67-2.54(m,1H),1.98-1.83(m,1H),1.82-1.63(m,2H),1.58(d,J=6.8Hz,

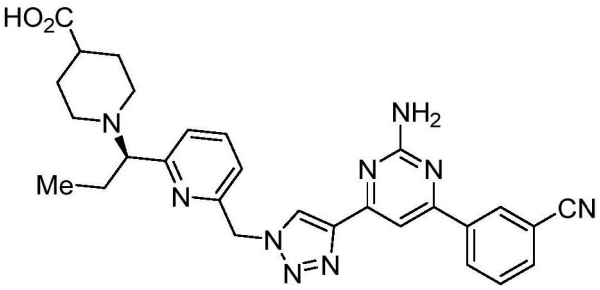
3H),1.39-1.24(m,1H);LC-MS保留时间2.35min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

[1171] 实施例206:(S)-1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-哌啶羧酸

[1172] 

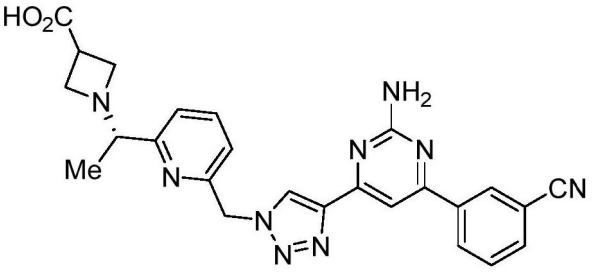
[1173] 类似实施例201地合成标题化合物.^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ9.05(s,1H),8.48(s,1H),8.41-8.35(m,1H),7.94(d,J=8.1Hz,1H),7.87-7.79(m,1H),7.75(s,1H),7.71-7.61(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.52-7.43(m,2H),5.88(s,2H),4.47(m,1H),3.07(m,1H),2.79m,4H),1.95(m,2H),1.84-1.74(m,1H),1.63(d,J=4.5Hz,3H),1.53(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

[1174] 实施例207:1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙基]-4-哌啶羧酸

[1175] 

[1176] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=7.8Hz,1H),7.97(d,J=7.8,1H),7.78(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),6.88(brs,2H),5.81(s,2H),3.47-3.35(m,2H),2.79-2.59(m,2H),1.95-1.28(m,8H),0.66(t,J=7.4Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{29}N_9O_2$,计算值524.2,实测值524.4.

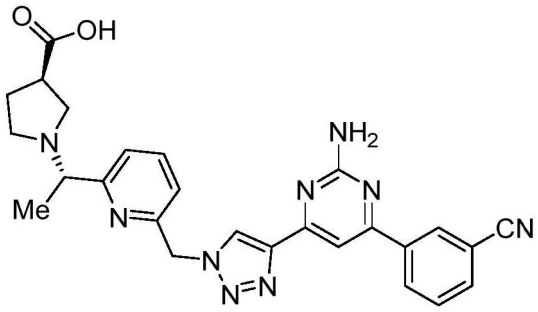
[1177] 实施例208:1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-氮杂环丁烷羧酸

[1178] 

[1179] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.04-8.95(brm,1H),8.57(s,1H),8.49(d,J=8.0Hz,1H),8.02-7.89(m,3H),7.75(dd,J=8.1Hz,1H),7.51(d,J

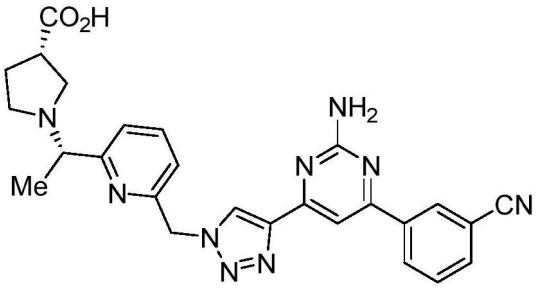
＝7.8Hz,1H),7.48(d,J＝7.8Hz,1H),5.91(s,1H),4.85-4.73(m,1H),4.54-4.38(m,2H),4.22-4.09(m 1H),4.05-3.97(m,1H),3.75-3.67(m,0.5H),3.59-3.49(m,0.5H),1.53(d,J＝6.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_9O_2$,计算值482.2,实测值482.3

[1180] 实施例209:(R)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-吡咯烷羧酸

[1181] 

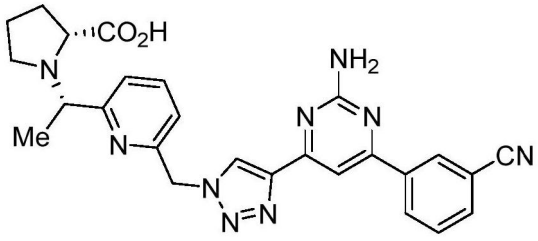
[1182] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.81(s,1H),8.45(s,1H),8.36(d,J＝8.0Hz,1H),7.94-7.87(m,1H),7.84-7.78(m,1H),7.74(s,1H),7.65(t,J＝7.8Hz,1H),7.45(d,J＝7.9Hz,2H),5.93-5.78(m,2H),4.50-4.40(m,1H),3.46(m,1H),3.32-2.97(m,4H),2.30-2.14(m,2H),1.60(d,J＝5.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1183] 实施例210:(S)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-吡咯烷羧酸

[1184] 

[1185] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ9.53(brs,1H),8.67-8.61(m,2H),8.19(brs,1H),8.00(m,2H),7.77(brs,1H),7.60(brs,1H),7.49(brs,1H).5.98(s,2H),4.69(m,1H),4.06-3.98(m,1H),3.58-3.48(m,2H),3.29-3.16(m,1H),2.50-2.29(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3

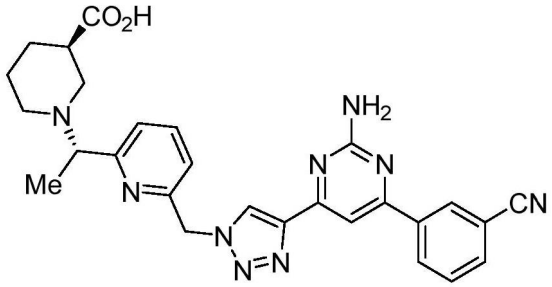
[1186] 实施例211:(R)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-吡咯烷羧酸

[1187] 

[1188] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.59(s,1H),8.48(d,J＝8.0Hz,1H),7.97(d,J＝8.0Hz,1H),7.84(s,1H),7.83(dd,J＝8.0,

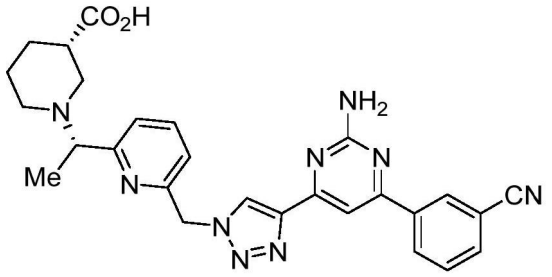
8.0Hz,1H),7.72(dd,J＝8.0,8.0Hz,1H),7.45(d,J＝7.9Hz,1H),7.23(d,J＝7.9Hz,1H),6.90(brs,2H),5.85(d,J＝15.2Hz,1H),5.79(d,J＝15.2Hz,1H),5.74(s,2H),4.26(q,J＝6.6Hz,1H),3.78-3.70(m,1H),3.06-2.90(m,1H),2.64(q,J＝8.4Hz,1H),2.10-2.04(m,1H),1.67-1.54(m,1H),1.37(d,J＝6.6Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1189] 实施例212:(R)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-哌啶羧酸

[1190] 

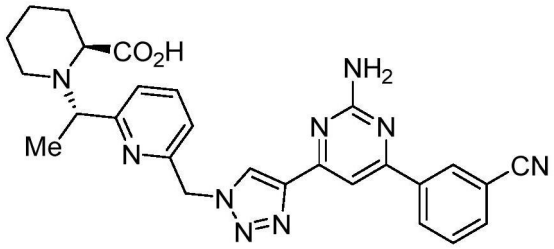
[1191] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.81(s,1H),8.58(s,1H),8.50-8.43(m,1H),8.04-7.94(m,2H),7.82(s,1H),7.79-7.70(m,1H),7.60-7.50(m,1H),7.43(d,J＝7.9Hz,1H),6.97-6.82(brs,2H),5.93(s,2H),4.67(s,1H),3.71-3.61(m,1H),3.59-3.52(m,1H),3.24-3.08(m,1H),3.06-2.83(m,1H),2.83-2.67(m,1H),2.67-2.54(m,1H),1.98-1.83(m,1H),1.82-1.63(m,2H),1.58(d,J＝6.8Hz,3H),1.39-1.24(m,1H);LC-MS保留时间2.27min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.4.

[1192] 实施例213:(S)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-3-哌啶羧酸

[1193] 

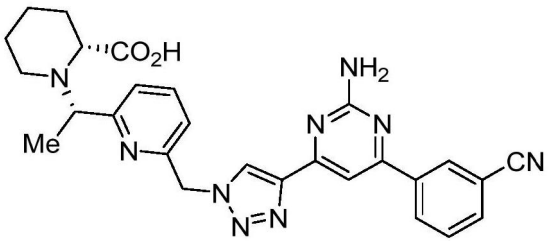
[1194] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.89-8.85(m,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J＝8.1Hz,1H),8.01-7.95(m,2H),7.86-7.85(m,1H),7.73(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.59(d,J＝7.7Hz,1H),7.43(dd,J＝6.8Hz,1H),6.96(brs,2H),5.91(s,2H),4.64(brs,1H),3.66-3.63(m,0.5H),3.54-3.51(m,0.5H),3.32-3.30(m,0.5H),3.18-3.14(m,0.5H),1.89-1.67(m,3H),1.60-1.58(m,3H),1.39-1.21(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3

[1195] 实施例214:(S)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-哌啶羧酸

[1196] 

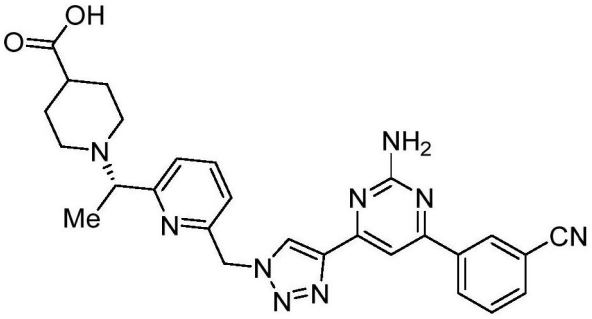
[1197] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.76(s,1H),8.48-8.41(m,1H),8.39-8.27(m,1H),7.93(td,J＝7.8,0.9Hz,1H),7.80(dq,J＝7.7,1.1Hz,1H),7.74(s,1H),7.68-7.59(m,1H),7.55-7.44(m,2H),5.90(s,2H),3.65(s,1H),3.35-3.23(m,1H),3.21-2.81(m,1H),2.20-2.04(m,1H),2.00-1.74(m,1H),1.73-1.32(m,8H);LC-MS保留时间2.32min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.4.

[1198] 实施例215:(R)-1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-2-哌啶羧酸

[1199] 

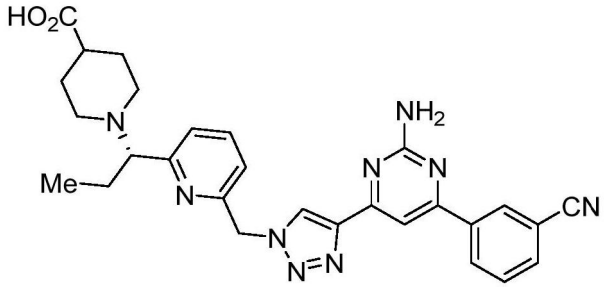
[1200] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.78(s,1H),8.47(s,1H),8.38(d,J＝8.0Hz,1H),7.95(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.83(d,J＝7.7Hz,1H),7.77(s,1H),7.66(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.54-7.50(m,2H),5.92(s,2H),3.68(m,1H),3.31-3.29(m,1H),3.16(m,1H),3.02(m,1H),2.17-2.14(m,1H),1.88(m,1H),1.65-1.51(m,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3

[1201] 实施例216:1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-4-哌啶羧酸

[1202] 

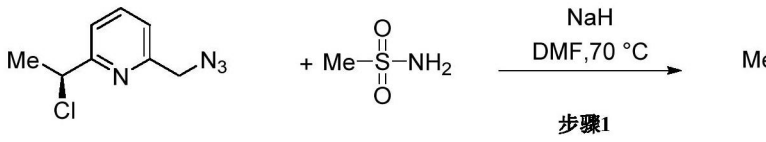
[1203] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.50(s,1H),8.93(s,1H),8.63-8.53(m,1H),8.46(d,J＝8.2Hz,1H),8.05-7.92(m,2H),7.88(s,1H),7.74(t,J＝7.8Hz,1H),7.57(d,J＝7.7Hz,1H),7.45(d,J＝7.8Hz,1H),5.93(s,2H),4.58(m,1H),3.52-3.44(m,1H),3.22(m,1H),2.83(m,1H),2.65(m,1H),2.32(m,1H),1.94-1.74(m,4H),1.56(d,J＝6.4Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

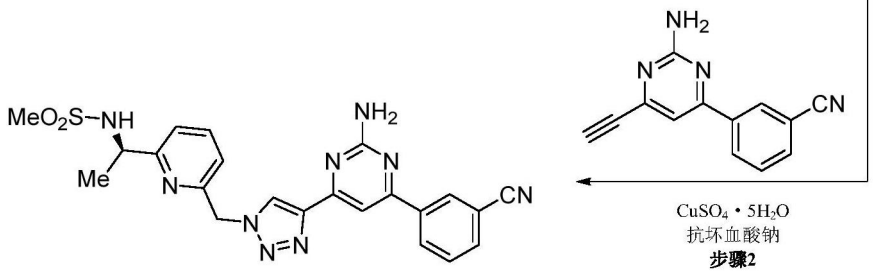
[1204] 实施例217:1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙基]-4-哌啶羧酸

[1205] 

[1206] 类似实施例201地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=7.8Hz,1H),7.97(d,J=7.8,1H),7.78(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),6.88(brs,2H),5.81(s,2H),3.47-3.35(m,2H),2.79-2.59(m,2H),1.95-1.28(m,8H),0.66(t,J=7.4Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{29}N_9O_2$,计算值524.2,实测值524.4.

[1207] 实施例218:m-{6-[1-({6-[(R)-1-(甲磺酰基氨基)乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}苄腈

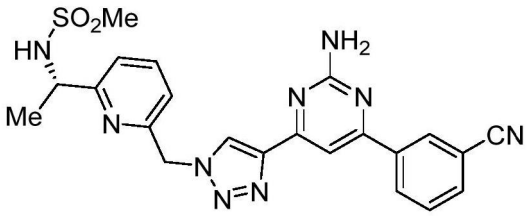


[1208] 

[1209] 步骤1:向冰冷的甲烷磺酰胺(68.2mg,0.717mmol,2.0当量)于DMF(0.2mL)中的溶液中加入NaH(60%分散于油中,29mg,0.717mmol,2.0当量)。将所得的混合物在0℃下搅拌20分钟。加入2-[(S)-1-氯代乙基]-6-(叠氮基甲基)吡啶衍生物(实施例201,步骤4,70.5mg,0.358mmol,1.0当量)于DMF(0.2mL)中的溶液,并且将所得的混合物加热至70℃并在该温度下搅拌16h。完成后,将反应混合物冷却至0℃并且剩余的NaH通过加入H_2O淬灭。将混合物用EtOAc(3x 3mL)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩。所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以提供产物(23.3mg,收率25%)。

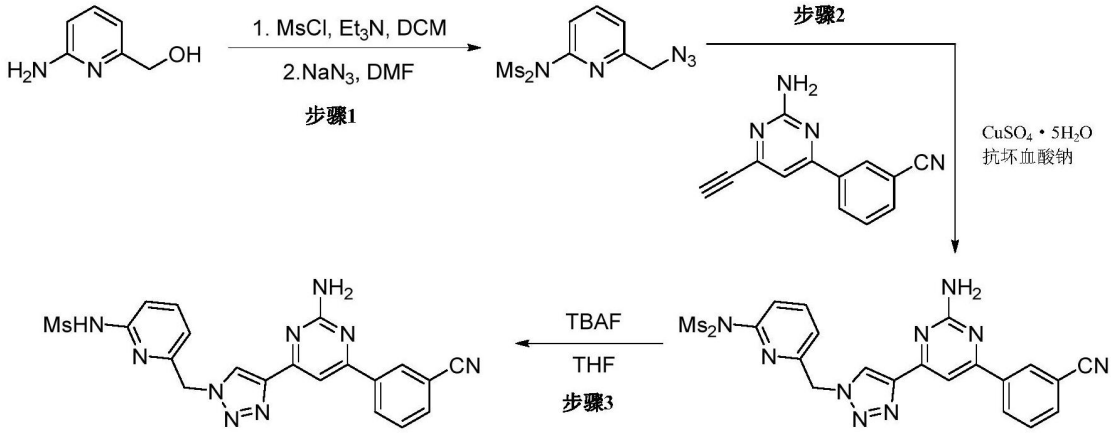
[1210] 步骤2:与实施例1(步骤6)一样地进行。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.41(m,2H),8.35-8.28(m,1H),7.87(s,1H),7.80-7.68(m,2H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),5.84-5.76(m,1H),5.73(d,J=6.1Hz,2H),5.27(s,3H),4.75(p,J=7.1Hz,1H),2.77(s,3H),1.54(d,J=6.8Hz,3H);LC-MS保留时间2.61min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{22}N_9O_2S$,计算值476.2,实测值476.3.

[1211] 实施例219:m-{6-[1-({6-[(S)-1-(甲磺酰基氨基)乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-2-氨基-4-嘧啶基}苄腈

[1212] 

[1213] 除了使用了2-[(R)-1-氯代乙基]-6-(叠氮基甲基)吡啶之外,类似实施例218地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.52-8.41(m,2H),8.35-8.28(m,1H),7.87(s,1H),7.80-7.68(m,2H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),5.84-5.76(m,1H),5.73(d,J=6.1Hz,2H),5.27(s,3H),4.75(p,J=7.1Hz,1H),2.77(s,3H),1.54(d,J=6.8Hz,3H);LC-MS保留时间2.61min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{22}N_9O_2S$,计算值476.2,实测值476.2.

[1214] 实施例220:m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲磺酰基氨基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1215] 

[1216] 步骤1.将氨基-醇(250mg,2mmol)和三乙胺(1.5mL)于CH_2Cl_2(8mL)中的混合物冷却至-78℃。加入甲磺酰氯(575μL,6mmol),将所得的混合物由-78℃搅拌至室温过夜。加入硅藻土并将混合物蒸发至干。通过硅胶色谱法(90:10至60:40的己烷/EtOAc)纯化,提供三甲磺酸化的产物(538mg,75%)。

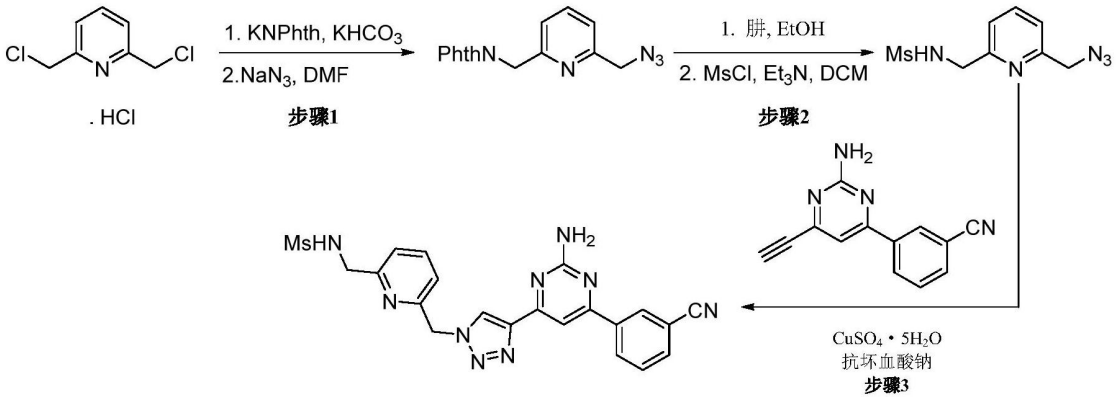
[1217] 将上面获得的化合物(538mg,1.5mmol)溶解于DMF(3mL)中并加入叠氮化钠(146mg,2.25mmol)。将所得的混合物在50℃下搅拌3小时。在常规处理后,残余物通过硅胶色谱法(90:10至70:30的己烷/EtOAc)纯化,以提供目标叠氮化物(415mg,93%)。

[1218] 步骤2:以类似实施例1步骤6的方式用双(甲磺酰基)[6-(叠氮基甲基)-2-吡啶基]胺和m-[6-乙炔基-2-(甲基氨基)-4-嘧啶基]苄腈来合成m-{2-氨基-6-[1-({6-[双(甲磺酰基)氨基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,1H),8.58(s,1H),8.46(d,J=7.8Hz,1H),8.05(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),8.01-7.95(m,1H),7.79(s,1H),7.76-7.65(m,2H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),6.90(brs,2H),5.95(s,2H),3.55(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{19}N_9O_4S_2$,计算值526.1,实测值526.3.

[1219] 步骤3:将m-{2-氨基-6-[1-({6-[双(甲磺酰基)氨基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈(110mg,0.2mmol)溶解于THF(1mL)中并加入TBAF溶液(1M于THF中,0.3mL)。将溶液在室温下搅拌2小时。将粗混合物直接加载至硅胶并通过色谱(己烷/EtOAc 90:10至0:100)纯化,以产生标题化合物(78mg,87%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ

10.66(s,1H),8.68(s,1H),8.57(s,1H),8.45(d,J＝8.0Hz,1H),7.98(d,J＝7.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.77-7.66(m,2H),6.99(d,J＝7.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.86(d,J＝8.0Hz,1H),5.77(s,2H),3.18(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{17}N_9O_2S$,计算值448.1,实测值448.3.

[1220] 实施例221:m-{2-氨基-6-[1-({6-[(甲磺酰基氨基)甲基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈

[1221] 

[1222] 步骤1.将二氯化物的盐酸盐(2.5g,11.8mmol)溶解于DMF(20mL)中。加入$KHCO_3$(2.36g,23.6mmol)和邻苯二甲酰亚胺钾(4.37g,23.6mmol)并将所得的混合物搅拌2天。在处理(CH_2Cl_2/H_2O)后,残余物通过色谱法(己烷/EtOAc 90:10至70:30)纯化,以产生邻苯二甲酰亚胺衍生物(2.0g,59%)。

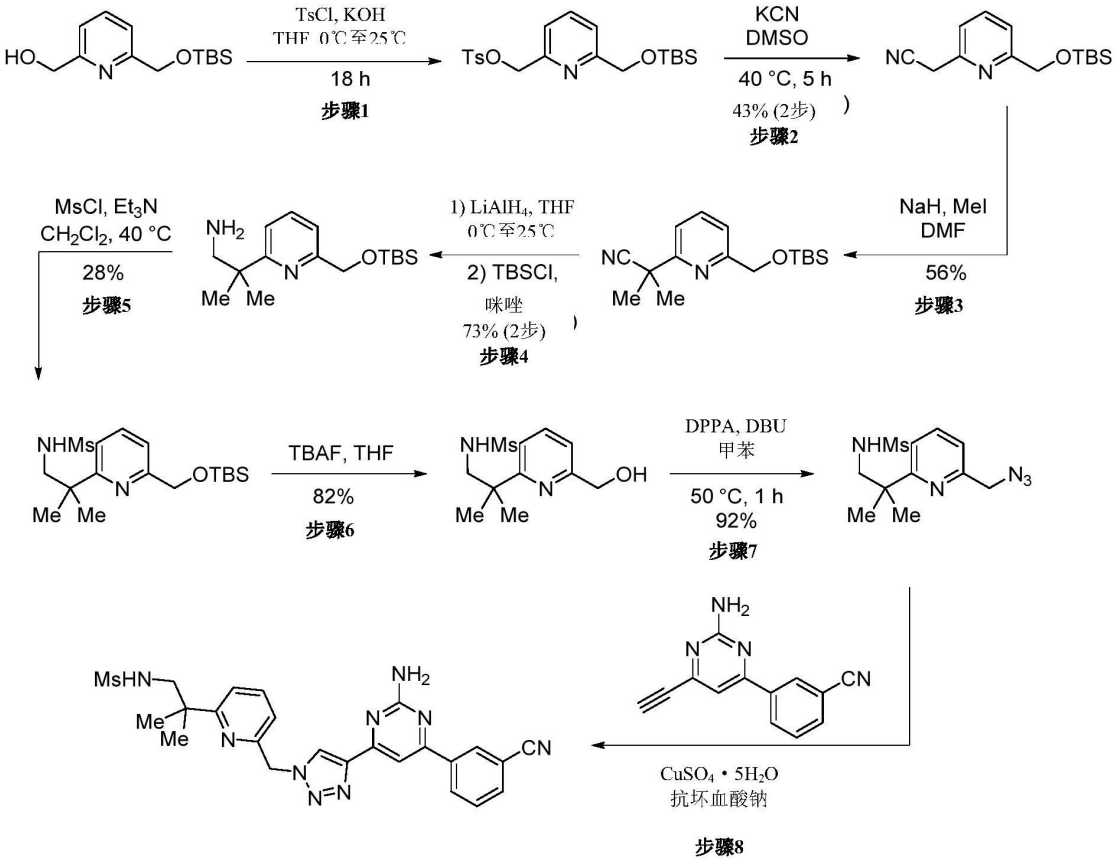
[1223] 将上面的产物(2.0g,7mmol)和叠氮化钠(683mg,10.5mmol)在DMF(10mL)中混合。将混合物在室温下搅拌过夜并且之后使其在CH_2Cl_2和水之间分配。将有机层蒸发至干并通过硅胶色谱法(95:15至80:20的己烷/EtOAc)纯化残余物,以提供相应的叠氮化物(1.8g,88%)。

[1224] 步骤2.将来自步骤1的产物(1.4g,4.77mmol)溶解于EtOH(12mL)中并加入水合肼(300μL,5.25mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌一小时并在50℃下搅拌5小时。在真空中除去过量的溶剂,并且使粗品吸附于二氧化硅上并通过硅胶色谱法(100:0至90:10的CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以得到伯胺(500mg,64%)。伯胺(500mg,3mmol)和三乙胺(1mL)被混合于CH_2Cl_2(5mL)中并将混合物冷却至-30℃。加入甲磺酰氯(232μL,3mmol)并在-30℃至室温下搅拌混合物过夜。加入硅藻土并将混合物蒸发至干,然后通过硅胶色谱法(90:10至70:30的己烷/EtOAc)纯化,以提供甲磺酸化的叠氮化物(150mg,21%)。

[1225] 步骤3:以类似实施例1步骤6的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20(s,1H),7.69(dd,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.50-7.37(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.22-7.12(m,2H),7.0.7(d,J＝7.8Hz,1H),6.90(s,1H),5.68(s,2H),4.98(bs,2H),4.57(s,2H),3.48(d,J＝0.8Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{19}N_9O_2S$,计算值462.1,实测值462.2.

[1226] 实施例222:m-{2-氨基-6-[1-({6-[1,1-二甲基-2-(甲磺酰基氨基)乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}苄腈

[1227]



[1228] 步骤1:在0℃下,向于THF(390ml)中的单保护的2,6-吡啶二甲醇(19.6g,77.4mmol)加入粉状的KOH(8.7g,154.8mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟,随后加入TsCl(19.2g,100.7mmol)。将反应温热至室温并搅拌18小时,过滤,并且将滤液浓缩至油状,其不经进一步纯化被采用。

[1229] 步骤2:在室温下向于DMSO(150ml)中的步骤1的产物(77.4mmol)中加入KCN(5.2g,80mmol)。将反应温热至40℃经5小时。将所得的溶液冷却至室温,用MTBE洗涤两次。将收集的MTBE用水洗涤,并将有机物浓缩至硅藻土上。粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度5%至25%的乙基乙酸/己烷)纯化。收率:8.63g(43%,2步)。

[1230] 步骤3:将步骤2的苄基腈产物(5g,19.0mmol)溶解于THF(38ml)中并在室温下加入KOtBu(1.0M于THF中,41.8ml,41.8mmol)并搅拌1分钟。之后一次性加入MeI(2.6ml,41.8mmol),并将反应搅拌10分钟。使溶液在之间乙酸乙酯和水之间分配,收集有机层,浓缩至硅藻土上,并通过硅胶快速色谱法(梯度0%至10%的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率:2.79g(51%)。

[1231] 步骤4:将$LiAlH_4$的溶液(2.3M于2-甲基(Me)-THF中,0.87ml,2mmol)冷却至0℃,并缓慢加入于THF(3.4ml)中的步骤3的叔腈产物(500mg,1.72mmol)。将反应在室温下搅拌7小时,冷却回至0℃,并小心地用水淬灭。该反应通过硅藻土过滤并浓缩。将残余物置于二氯甲烷(9.0ml)中并在加入TBSCl(260mg,1.72mmol)和咪唑(117mg,1.72mmol)前冷却至0℃。在30分钟之后,将溶液浓缩至硅藻土上并且原料通过硅胶快速色谱法(梯度0%至70%的甲醇/乙酸乙酯)纯化。收率:370mg(73%,2步)。

[1232] 步骤5:将甲烷磺酰氯(0.1ml,1.26mmol)加入至来自步骤4的胺产物(370mg,1.26mmol)和三乙胺(0.176ml,1.26mmol)于二氯甲烷(2.5ml)中的溶液中。将反应温热至40

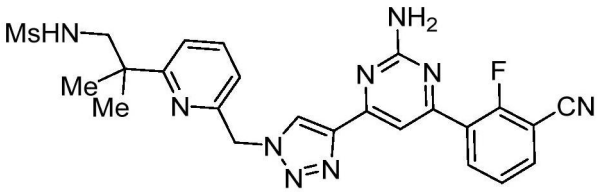
℃并搅拌16h。使所得的溶液在乙酸乙酯和水之间分配，有机层被浓缩至硅藻土上，并且原料通过硅胶快速色谱法(梯度20％至100％的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率：130.3mg(28％)。

[1233] 步骤6：将TBAF(1.0M于THF中，0.35ml，0.35mmol)加入至来自步骤5的磺胺产物(130.3mg，0.35mmol)于THF(1.8ml)的溶液中。将反应浓缩至硅藻土上，并且使所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度30％至100％的乙酸乙酯/己烷)被纯化。收率：74.3mg(82％)。

[1234] 步骤7：将来自步骤5的吡啶基醇产物(74.3mg，0.29mmol)溶解于甲苯中，并依次加入DPPA(0.075ml，0.35mmol)和DBU(0.053ml，0.35mmol)。将溶液加热至50℃经过一小时。之后是反应在乙酸乙酯和水之间分配，并将有机层浓缩至硅硅藻土上。所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(梯度20％至40％的乙酸乙酯/己烷)纯化。收率：75.2mg(92％)。

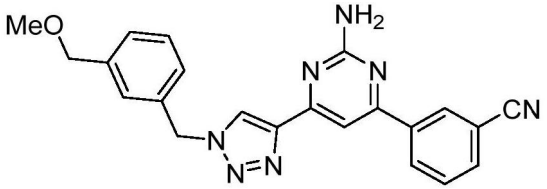
[1235] 步骤8：该步骤根据实施例1的步骤6进行。^{1}H NMR(400MHz，CCl_3)δ8.47(s，1H)，8.34-8.31(m，2H)，7.90(s，1H)，7.77-7.69(m，2H)，7.61(dd，J＝7.8，7.8Hz，1H)，7.33(d，J＝8.0Hz，1H)，7.17(d，J＝7.8Hz，1H)，5.72(s，2H)，5.28(brt，J＝6.6Hz，1H)，5.18(brs，2H)，3.35(d，J 6.6Hz，2H)，2.94(s，3H)，1.36(s，6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{25}N_9O_2S$，计算值504.2，实测值504.3

[1236] 实施例223：3-{2-氨基-6-[1-({6-[1，1-二甲基-2-(甲磺酰基氨基)乙基]-2-吡啶基}甲基)-1H-1，2，3-三唑-4-基]-4-嘧啶基}-2-氟代苄腈

[1237] 

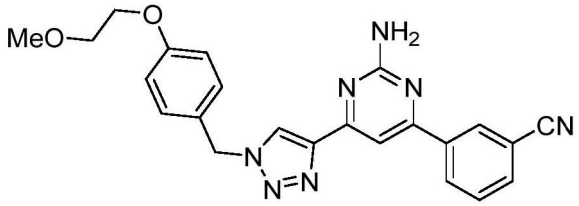
[1238] 类似实施例222地合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.35(s，1H)，8.30(dd，J＝7.6，7.6Hz，1H)，7.91(s，1H)，7.75-7.70(m，2H)，7.40(dd，J＝7.8，7.8Hz，1H)，7.32(d，J＝8.0Hz，1H)，7.16(d，J＝7.6Hz，1H)，5.72(s，2H)，5.28(bs，2H)，5.20(brs，1H)，3.34(d，J＝5.3Hz，2H)，2.94(s，3H)，1.36(s，6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}FN_9O_2S$，计算值522.2，实测值522.2

[1239] 实施例224：m-[2-氨基-6-(1-{[m-(甲氧基甲基)苯基]甲基}-1H-1，2，3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1240] 

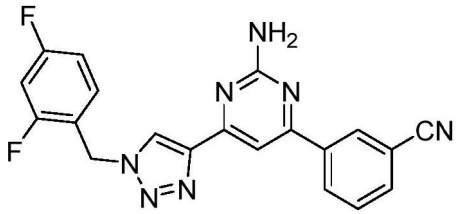
[1241] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δ8.49-8.44(m，1H)，8.31(ddd，J＝8.0，1.8，1.2Hz，2H)，8.09(s，1H)，7.90(s，1H)，7.76(dt，J＝7.8，1.3Hz，1H)，7.64-7.57(m，1H)，7.41-7.31(m，3H)，5.61(s，2H)，5.11(s，2H)，4.46(s，2H)，3.42(s，3H)；ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{19}N_7O$，计算值398.2，实测值398.3.

[1242] 实施例225：m-[2-氨基-6-(1-{[p-(2-甲氧基乙氧基)苯基]甲基}-1H-1，2，3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1243] 

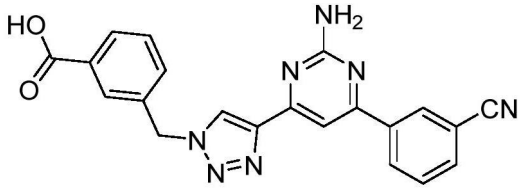
[1244] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(td,J=1.7,0.6Hz,1H),8.31(ddd,J=8.0,1.8,1.2Hz,1H),8.04(s,1H),7.89(s,1H),7.76(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.60(td,J=7.8,0.6Hz,1H),7.28(d,J=8.8Hz,2H),6.96(d,J=8.7Hz,2H),5.54(s,2H),5.10(s,2H),4.21-4.03(m,2H),3.89-3.66(m,2H),3.46(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}N_7O_2$,计算值428.2,实测值428.3.

[1245] 实施例226:m-(2-氨基-6-{1-[(2,4-二氟代苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[1246] 

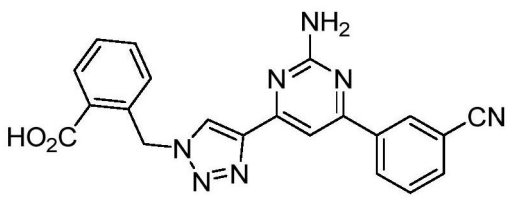
[1247] 类似实施例20地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(td,J=1.8,0.6Hz,1H),8.31(ddd,J=8.0,1.8,1.2Hz,1H),8.17(d,J=0.6Hz,1H),7.90(s,1H),7.76(ddd,J=7.7,1.7,1.2Hz,1H),7.61(td,J=7.8,0.6Hz,1H),7.37(td,J=8.6,8.2,6.1Hz,1H),6.93(dddd,J=10.8,7.8,4.2,2.5Hz,2H),5.64(s,2H),5.12(s,2H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{13}F_2N_7$,计算值390.1,实测值390.2.

[1248] 实施例227:m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯甲酸

[1249] 

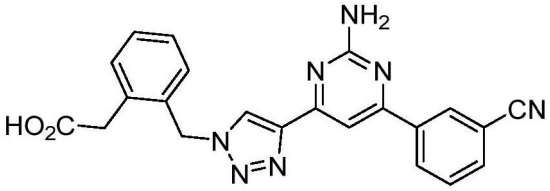
[1250] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)δ8.66(s,1H),8.51(s,1H),8.40(d,J=8.1Hz,1H),7.96-7.83(m,3H),7.73(s,1H),7.67(t,J=7.9Hz,1H),7.58(d,J=7.7Hz,1H),7.48(t,J=7.9Hz,1H),6.85(s,2H),5.75(s,2H),5.70(d,J=2.1Hz,1H);ESI MS[M-H]$^-$对于$C_{21}H_{15}N_7O_2$,计算值396.1,实测值396.1.

[1251] 实施例228:o-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯甲酸

[1252] 

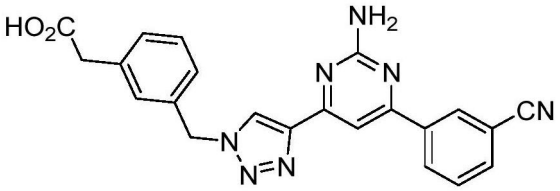
[1253] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。ESI MS[M-H]⁻对于$C_{21}H_{15}N_7O_2$,计算值396.1,实测值396.1.

[1254] 实施例229:[o-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯基]乙酸

[1255] 

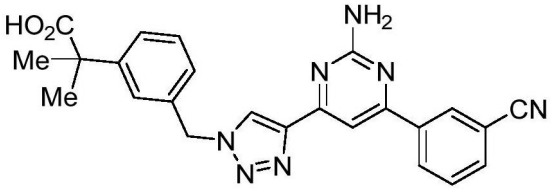
[1256] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(dt,J=1.8,1.0Hz,1H),8.51(s,1H),8.46(ddd,J=8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.00(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.77-7.69(m,1H),7.38-7.26(m,3H),7.22(dd,J=7.9,2.0Hz,1H),6.90(s,2H),5.75(s,2H),3.80(s,2H);ESI MS[M+H]⁺对于$C_{22}H_{17}N_7O_2$,计算值412.1,实测值412.2.

[1257] 实施例230:[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯基]乙酸

[1258] 

[1259] 以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供棕褐色固体状的标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.87(s,1H),7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.40-7.28(m,3H),5.58(s,2H),3.67(s,2H).一个芳香氢被残留溶剂遮蔽。ESI MS[M+H]⁺对于$C_{22}H_{17}N_7O_2$,计算值412.2,实测值412.3.

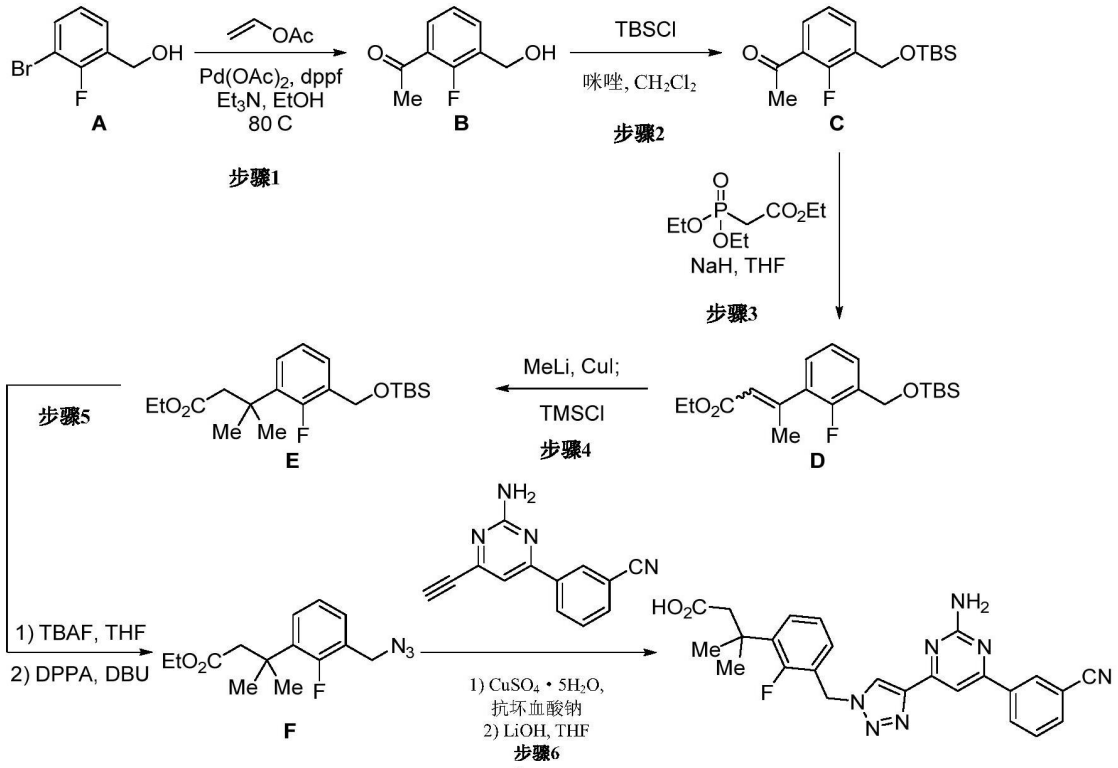
[1260] 实施例231:2-[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯基]-2-甲基丙酸

[1261] 

[1262] 类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.32(s,1H),8.21(d,J=8.0Hz,1H),8.01(s,1H),7.86(s,1H),7.79-7.73(m,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.48-7.34(m,2H),7.31(s,1H),7.16(d,J=7.4Hz,1H),6.18(s,2H),5.53(s,2H),1.59(s,6H);LC-MS保留时间2.50min LC-MS,方法A,ESI MS[M-H⁺]⁻对于$C_{24}H_{21}N_7O_2$,计算值439.2,实测值440.3.

[1263] 实施例232:3-[3-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-氟代苯基]-3-甲基丁酸

[1264]



[1265] 步骤1:在N_2气球下将胺A(1.03g,5mmol)、Pd(OAc)$_2$(34mg,0.15mmol,3mol%)、dppf(166mg,0.3mmol,6mol%)、Et_3N(1.4mL,10mmol,2当量)和丁基乙烯基醚(1.94mL,15mmol,3当量)溶解于EtOH(10mL)并加热至80℃。将反应混合物搅拌过夜并冷却至环境温度,通过Celite®过滤并浓缩。将残余物溶解于30mL的CH_2Cl_2和30mL的5%HCl中,并且大力搅拌双相混合物约1小时。分层、干燥有机层、浓缩,并通过快速色谱法在SiO_2上纯化,以提供油状的酮B(519mg)。

[1266] 步骤2:将TBSCl(558mg,3.7mmol,1.2当量)加入至酮B(519mg)和咪唑(315mg,4.6mmol,1.5当量)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液中。在30分钟之后,加入~3滴的MeOH,随后加入H_2O和CH_2Cl_2。分层,并将有机层干燥并浓缩,以提供粗酮C。

[1267] 步骤3:将NaH(60%分散于矿物油中,136mg,3.4mmol,1.1当量)加入至经冰-水浴冷却的磷酰基乙酸三乙酯(0.67mL,3.4mmol,1.1当量)于THF(10mL)中的溶液中。在20分钟之后,加入酮C(约3.09mmol)于THF(3mL)中的溶液。将反应混合物搅拌过夜,被浓缩至Celite®上,并通过快速色谱法在SiO_2上纯化,以提供油状的酯D(999mg,~3:1E:Z)。

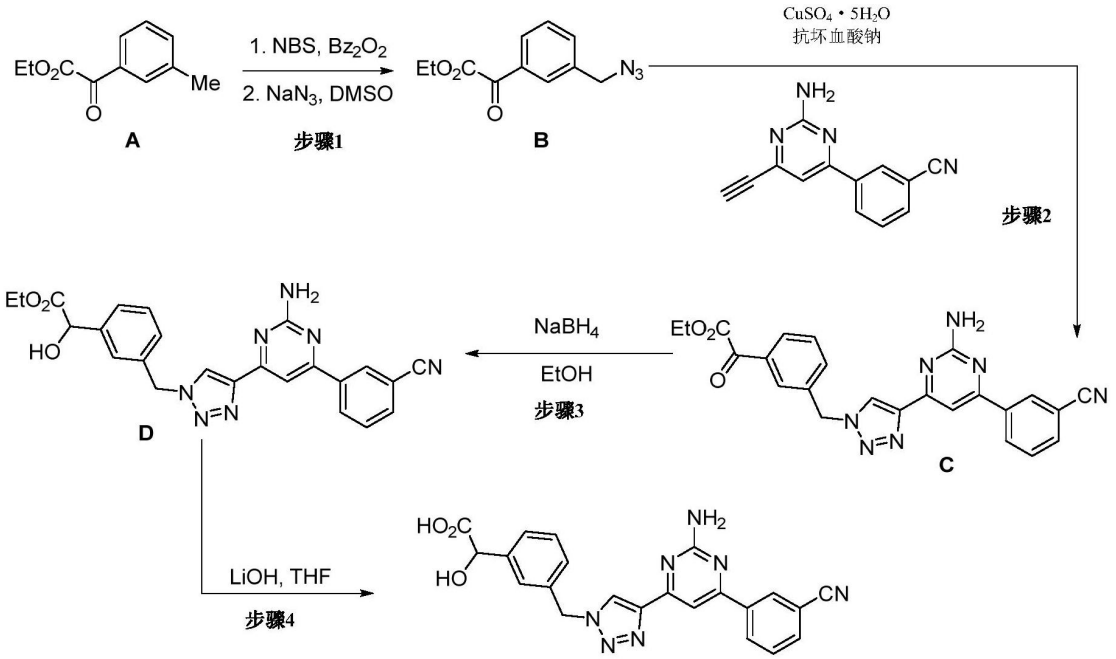
[1268] 步骤4:将MeLi(1.6M于THF中,5mL,8mmol)加入至在经冰-水浴冷却的CuI(1.08g,5.7mmol,2当量)于Et_2O(6mL)中的溶液中。在15分钟之后,通过使N_2通过溶液除去Et_2O。将残余物再溶解于CH_2Cl_2(6mL)中,并加入酯D(705mg,2mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的溶液。之后加入TMSCl(0.72mL,5.7mmol,2当量)并使混合物被允许温热至室温过夜。在冰水浴中将混合物冷却,并用20mL1:1的NH_4Cl/NH_4OH于H_2O中的溶液淬灭反应。分层,并将有机层干燥并浓缩,以提供粗酯E。

[1269] 步骤5:用实施例79的过程,将上述的粗酯E转换为相应的叠氮化物F。

[1270] 步骤6:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物(66mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)11.89(s,1H),8.62(s,1H),8.58(t,J=1.7Hz,1H),8.46

(dt,J=8.1,1.4Hz,1H),7.99(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.39-7.31(m,1H),7.23-7.11(m,2H),6.91(s,2H),5.77(s,2H),2.68(s,2H),1.42(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{22}FN_7O_2$,计算值472.2,实测值472.4.

[1271] 实施例233:[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯基]乙醇酸

[1272] 

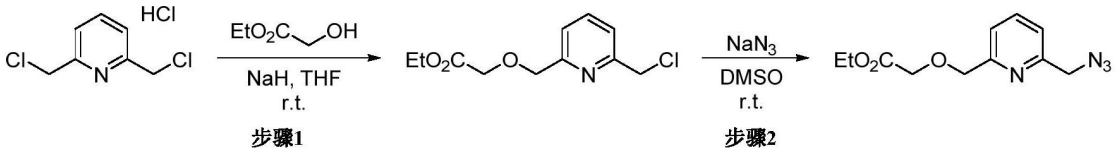
[1273] 步骤1:将酮酸酯A(961mg,5mmol)溶解于MeCN(13.5mL),并将所得的溶液用N_2脱气15分钟。加入NBS(935mg,5.25mmol,1.05当量)和Bz_2O_2(61mg,0.25mmol,0.05当量)并将反应混合物加热至70℃经2.5小时。将反应混合物冷却至环境温度并浓缩。残余物通过快速色谱法在SiO_2上(0-20%的EtOAc/己烷)纯化,以提供溴化物(543mg)。在DMSO(约(ca.)400mg)中,用NaN_3使苄基溴(543mg)转化为叠氮化物B。

[1274] 步骤3:遵循用于CuAAC的通用过程(实施例1,步骤6),使用叠氮化物B、三唑C来合成,以提供36mg橙色蜡。

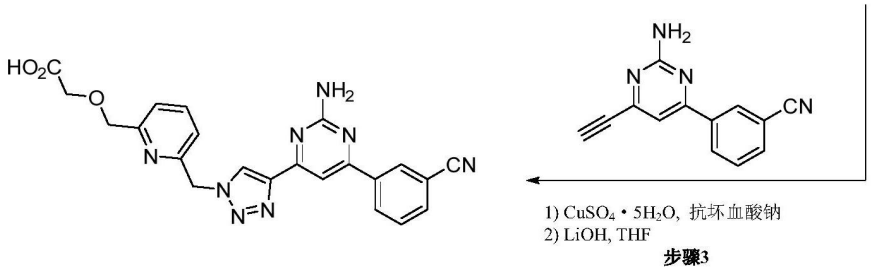
[1275] 步骤4:在环境温度下向三唑D(35mg,0.08mmol)于EtOH(1mL)中的溶液中加入$NaBH_4$(4.4mg,0.12mmol,1.5当量)。将反应混合物搅拌80分钟并浓缩。将残余物用CH_2Cl_2稀释、用H_2O洗涤、干燥并浓缩,以提供醇E(7.8mg)。

[1276] 步骤5:向醇E(7.8mg,0.017mmol)于THF中的溶液中加入1M的LiOH(34μL,0.034mmol,2当量)。将反应混合物搅拌过夜并浓缩,以提供白色固体状的标题化合物(7.7mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62-8.53(m,2H),8.47(d,J=7.2Hz,1H),7.98(d,J=7.2Hz,1H),7.80(d,J=6.0Hz,1H),7.73(t,J=7.5Hz,1H),7.42(s,1H),7.35(d,J=6.7Hz,1H),7.24(t,J=7.3Hz,1H),7.13(d,J=7.3Hz,1H),6.90(s,2H),5.67(d,J=5.6Hz,2H),5.16(s,1H),4.36(d,J=4.7Hz,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{17}N_7O_3$,计算值428.2,实测值428.2.

[1277] 实施例234:{[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]甲氧基}乙酸



[1278]

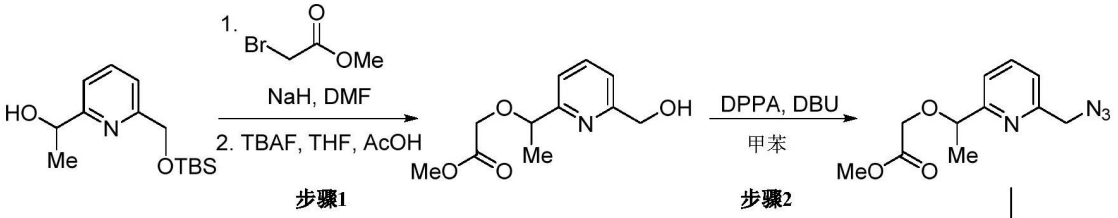


[1279] 步骤1:步骤2:在0℃下,向乙醇酸乙酯(476μL,5.00mmol)于THF(10mL)中的溶液中一次性加入NaH(400mg,10.0mmol,60%于油中)。将混合物在室温下搅拌15分钟。至加入二氯化物(1.06g;5.00mmol)并将混合物在室温下搅拌14小时。混合物被浓缩并通过硅胶色谱法(0至75%EtOAc的己烷溶液)纯化,从而提供无色油状的期望产物(534mg;44%)。

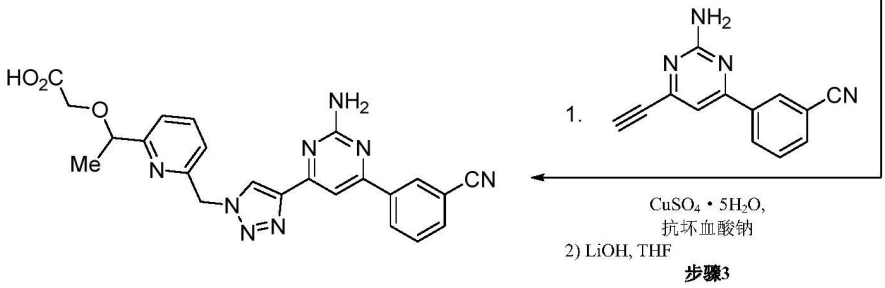
[1280] 步骤2:将步骤1的产物(534mg,2.51mmol)、叠氮化钠(195mg,3.01mmol)和DMSO(5mL)的混合物在室温下搅拌2小时。加入MTBE(50mL),将有机相用水洗涤(4x50mL),并用Na_2SO_4干燥,以提供无色油状的期望产物(719mg;100%)。

[1281] 步骤3:以类似实施例125的方式进行环加成和水解反应,以提供标题化合物。白色固体(67mg,51%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.71(br s,1H),8.69(s,1H),8.58(s,1H),8.47(d,J=8.0Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.87(t,J=7.8,2.3Hz,1H),7.81(s,1H),7.74(t,J=7.8,2.4Hz,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),6.90(s,2H),5.82(s,2H),4.61(s,2H),4.14(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{19}N_8O_3$,计算值443.2,实测值443.2

[1282] 实施例235:{1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙氧基}乙酸



[1283]



[1284] 步骤1.将醇(660mg,2.47mmol)于DMF(6mL)中的溶液用NaH(60%于矿物油中,118mg,2.96mmol)进行处理。在溴代乙酸甲酯(280μL,2.96mmol)前,将混合物搅拌10分钟。2小时后,反应经处理(EtOAc/H_2O)并通过硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)纯化残留

物,以提供烷基化的醇(316mg,38%)。

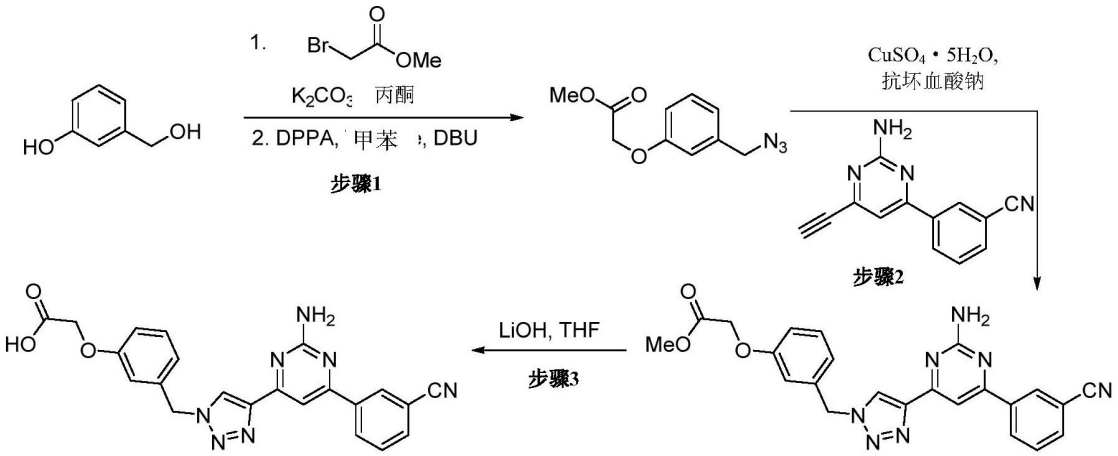
[1285] 将硅基醚(316mg,0.94mmol)溶解于THF(3mL)中并加入醋酸(20μL)随后加入TBAF(1M于THF中,1.5mL)。混合物在室温下搅拌2小时并在常规处理后残留物通过硅胶色谱法(95:5至50:50的二氯甲烷/己烷(1:1)/EtOAc)纯化,以提供伯醇(210mg,定量)。

[1286] 步骤2:根据实施例79进行该步骤,以提供叠氮化物(165mg,71%)。

[1287] 步骤3:类似实施例125地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.44(s,,1H),8.30(d,J=7.9Hz,1H),8.10(s,1H),7.89^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.57(s,1H),8.45(d,J=7.8Hz,1H),7.97(d,J=7.8Hz,1H),7.84(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.80(s,1H),7.72(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.43(dd,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),6.89(s,1H),5.82(s,2H),4.60-4.52(m,1H),3.95(d,J=16.3Hz,1H),3.85(d,J=16.3Hz,1H),3.30(s,1H),2.10-2.04(m,1H),1.34(d,J=6.5Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_3$,计算值457.2,实测值:457.2.

[1288] 实施例236:[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酸

[1289]



[1290] 步骤1.将二醇(2.4g,19mmol)、K_2CO_3(4.0g,28.5mmol)和溴代乙酸甲酯(1.80mL,19mmol)于丙酮(15mL)中的混合物在65C下搅拌过夜。粗混合物经过滤,蒸发至干并通过硅胶色谱法(90:10至65:35的己烷/EtOAc)被纯化,以得到烷基化的苯酚(1.4g,38%)。

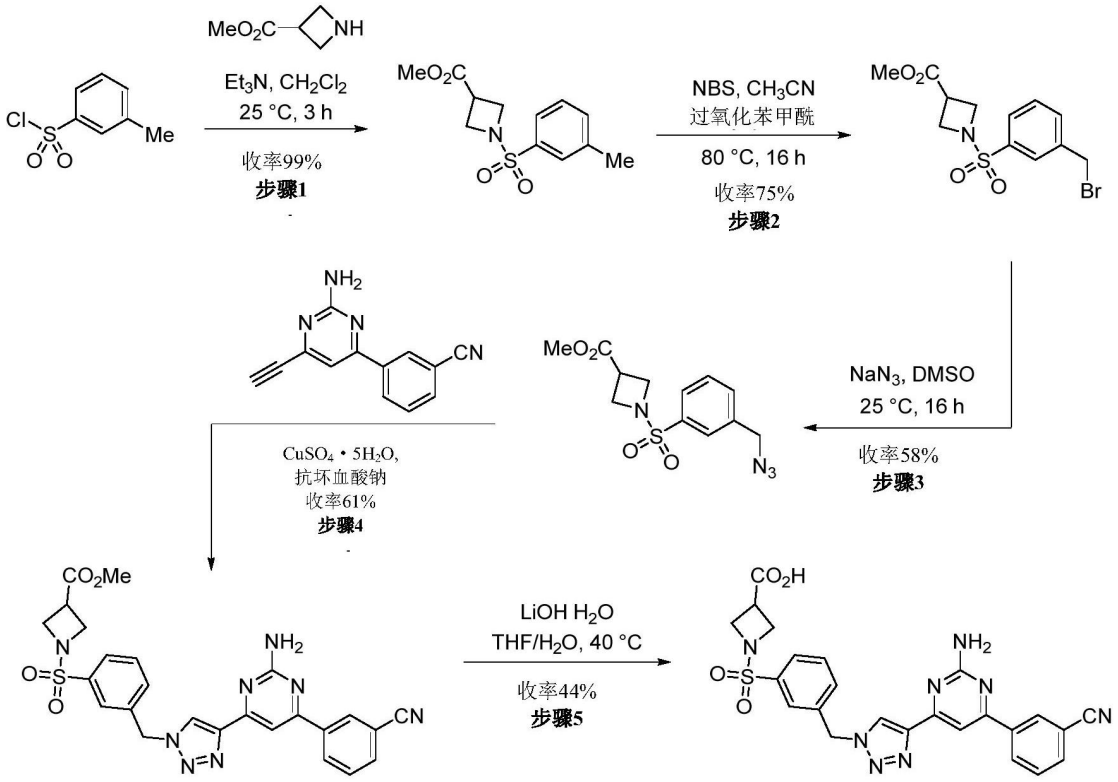
[1291] 向上述醇(1.4g,7.1mmol)和DPPA(1.68mL,7.81mmol)于甲苯(15mL)中的混合物中加入DBU(1.17mL,7.81mmol)。所得的溶液在65℃下搅拌4小时并且之后通过硅胶色谱法(95:5至90:10的己烷/EtOAc)纯化,以提供叠氮化物(1.18g,75%)。

[1292] 步骤2:以类似实施例125的方式合成[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.44(s,,1H),8.30(d,J=7.9Hz,1H),8.10(s,1H),7.89(d,J=1.5Hz,1H),7.75(d,J=7.7Hz,1H),7.59(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.32(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),6.96(d,J=7.7Hz,1H),6.89(d,J=7.7Hz,1H),7.88(s,2H),5.57(s,2H),5.16(s,2H),4.63(s,2H),3.79(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{19}N_7O_3$,计算值442.2,实测值:442.3.

[1293] 步骤3:用LiOH水解[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯氧基]乙酸甲酯,以提供标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,1H),8.56(s,1H),8.44(d,J=8.0Hz,1H),7.97(d,J=8.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.72(dd,J=

7.8,7.8Hz,1H),7.28(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(d,J=7.8Hz,1H)6.90-6.79(m,3H),5.65(s,2H),4.59(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{17}N_7O_3$,计算值428.1,实测值:428.2.

[1294] 实施例237:1-[m-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)苯基磺酰基]-3-氮杂环丁烷羧酸

[1295] 

[1296] 步骤1:在室温下,将磺酰氯(1g,5.24mmol,1.0当量)和氮杂环丁烷的盐酸盐(914mg,6.03mmol,1.15当量)在CH_2Cl_2(5.24mL,1M)中合并并加入Et_3N(2.56mL,18.4mmol,3.5当量)。将所得的混合物在室温下搅拌3h。完成后,将反应混合物真空浓缩以提供粗产物,不经进一步纯化使用该粗产物。

[1297] 步骤2:向芳烃(1.40g,5.22mmol,1.0当量)于CH_3CN(74mL,0.07M)中的溶液中加入NBS(1.02g,5.74mmol,1.10当量)、随后加入过氧化苯甲酰(纯度75%,269mg,0.834mmol,0.16当量)。通过鼓泡N_2将所得的混合物脱气10分钟并且随后将混合物加热至回流经过18h。完成后,将反应混合物冷却至室温,用1:1的CH_2Cl_2/盐水(150mL)稀释并用CH_2Cl_2(3x)萃取。将合并的萃取物干燥($MgSO_4$)。过滤,并真空浓缩。所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度己烷/EtOAc)纯化,以提供产物(1.36g,收率75%)。

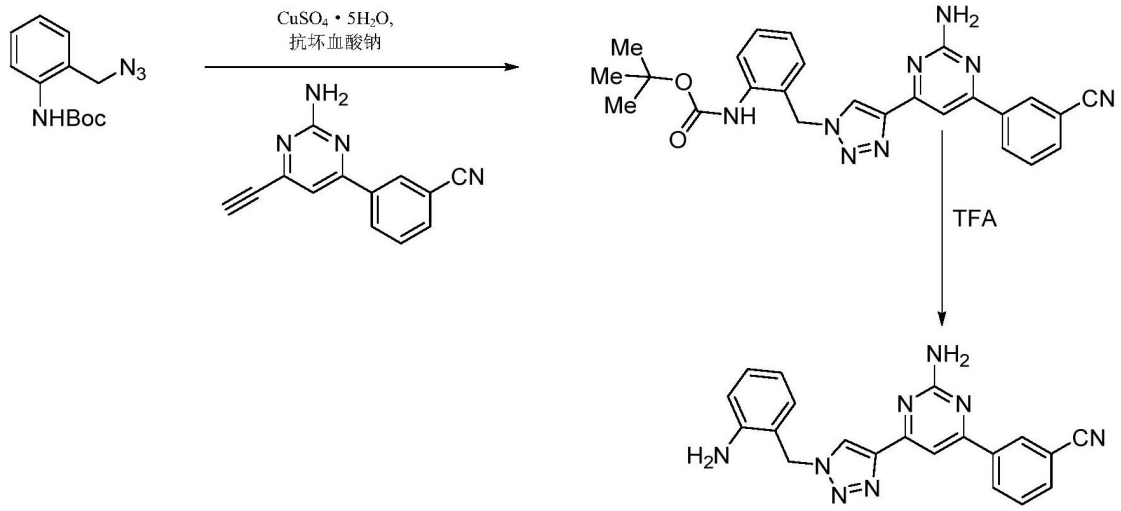
[1298] 步骤3:在室温下,向苄基溴(1.36g,3.92mmol,1.0当量)于DMSO(6.5mL,0.6M)中的溶液加入NaN_3(382mg,5.88mmol,1.5当量)于DMSO(9.19mL,0.64M)中的溶液。将所得的混合物在室温下搅拌24h。完成后,将反应混合物用1:1的H_2O/EtOAc(50mL)稀释并将混合物用EtOAc(3x)萃取。将合并的萃取物用H_2O(50mL)、盐水(50mL)洗涤、干燥($MgSO_4$)、过滤并真空浓缩。所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度己烷/EtOAc)纯化,以提供产物(699mg,收率58%)。

[1299] 步骤4和5:进行与实施例125中一样的步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),

8.33(d,J＝8.0Hz,1H),8.06(s,1H),8.04-7.99(m,2H),7.98(d,J＝1.2Hz,1H),7.84-7.78(m,1H),7.78-7.67(m,2H),7.63(t,J＝7.9Hz,1H),5.74(s,2H),5.30(s,2H),4.24-4.13(m,2H),3.87(t,J＝7.9Hz,2H),3.54-3.39(m,1H);LC-MS保留时间2.61min LC-MS,方法A,ESI MS[M-H$^+$]$^-$对于$C_{24}H_{19}N_8O_4S$,计算值515.1,实测值515.3.

[1300] 实施例238:m-(2-氨基-6-{1-[(o-氨基苯基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[1301]

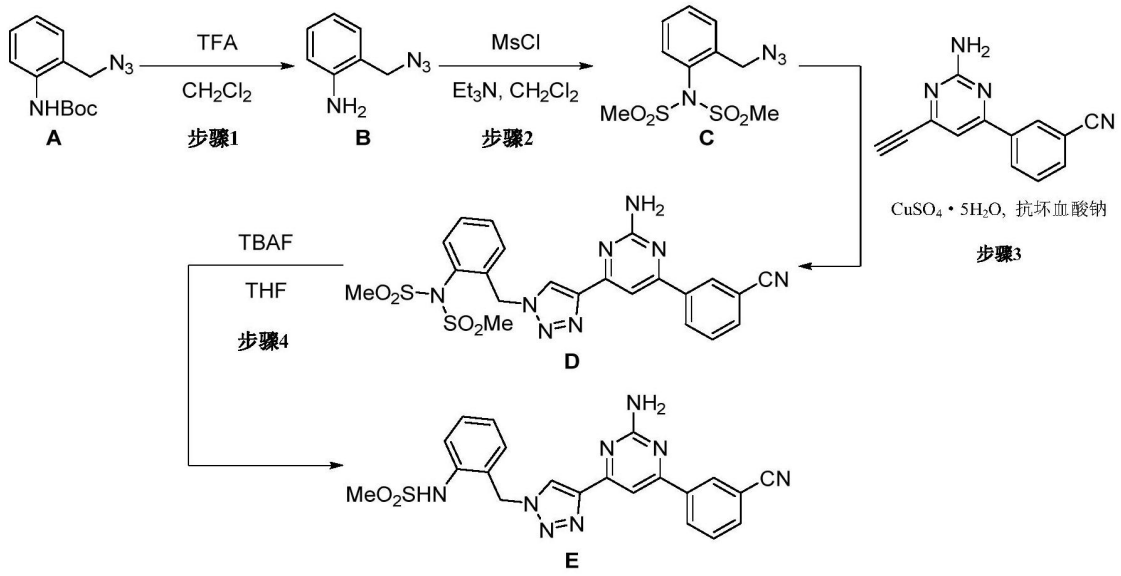


[1302] 步骤1.以类似实施例实施例1,步骤6的方式合成4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1-{[o-(叔丁氧羰基氨基)苯基]甲基}-1H-1,2,3-三唑,从而提供41mg的白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),8.58(td,J＝1.8,0.6Hz,1H),8.49-8.43(m,2H),7.99(ddd,J＝7.7,1.7,1.1Hz,1H),7.79(s,1H),7.77-7.71(m,1H),7.38(dd,J＝8.1,1.6Hz,1H),7.34(td,J＝8.0,7.5,1.6Hz,1H),7.18(td,J＝7.4,1.6Hz,1H),7.14-7.09(m,1H),6.88(s,2H),5.73(s,2H),1.43(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.4.

[1303] 步骤2:在室温下向4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1-{[o-(叔-丁氧羰基氨基)苯基]甲基}-1H-1,2,3-三唑(20mg,0.04mmol)于CH_2Cl_2(0.4mL)中的悬浮液中加入TFA(40μL)。将混合物搅拌过夜并浓缩至干。将残余物溶解于EtOAc中并用$NaHCO_3$洗涤。将有机层干燥并浓缩,从而提供16mg的白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(td,J＝1.8,0.6Hz,1H),8.45(ddd,J＝8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.43(s,1H),7.99(ddd,J＝7.7,1.7,1.1Hz,1H),7.78(s,1H),7.77-7.70(m,1H),7.11-7.03(m,2H),6.92(s,2H),6.72(dd,J＝8.5,1.2Hz,1H),6.57(td,J＝7.4,1.2Hz,1H),5.76(s,1H),5.58(s,2H),5.35(s,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{20}H_{16}N_8$,计算值369.2,实测值369.3.

[1304] 实施例239:m-[2-氨基-6-(1-{[o-(甲磺酰基氨基)苯基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1305]



[1306] 步骤1:将被保护的苯胺底物A(750mg)溶解于CH_2Cl_2(12mL)中,并在室温下加入TFA(1.5mL)。将混合物搅拌三小时并浓缩至干。将残余物溶解于EtOAc中并用$NaHCO_3$洗涤。将有机层干燥并浓缩,从而提供黄色油状的苯胺B(490mg)。

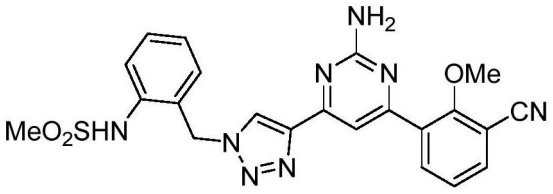
[1307] 步骤2:将苯胺B(148mg,1mmol)溶解于CH_2Cl_2(10mL)中,并加入Et_3N(0.56mL,4mmol,4当量)。将混合物在冰-水浴中冷却并加入MsCl(0.23mL,3mmol,3当量)。15分钟后,将反应用1M的HCl淬灭并用CH_2Cl_2萃取。合并的有机层被干燥、浓缩并通过快速色谱法在SiO_2上纯化,以提供无色油状的磺酰胺C(190mg)。

[1308] 步骤3:遵循用于CuAAC的实施例1,步骤6的过程,使用磺胺C、三唑D来合成,从而提供100mg的白色固体。

[1309] 步骤4:将三唑D(100mg,0.19mmol)溶解于THF(2mL)中,并在室温下加入TBAF(1M于THF,0.22mL,0.22mmol,1.2当量)。通过TLC分析确定反应完成之后,将反应混合物浓缩并通过快速色谱法在SiO_2上(0-10%的MeOH/CH_2Cl_2)纯化,以提供白色固体状的标题化合物(30mg)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.45(s,1H),8.58(s,2H),8.46(d,J=3.2Hz,1H),7.99(d,J=3.6Hz,1H),7.80(s,1H),7.74(t,J=8Hz,1H),7.43-7.41(m,2H),7.32-7.30(m,1H),7.14(d,J=8Hz,1H),6.92(bs,2H),5.85(s,2H),3.02(s,3H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{21}H_{18}N_8O_2S$,计算值447.1,实测值447.3.

[1310] 实施例240:3-[2-氨基-6-(1-{[o-(甲磺酰基氨基)苯基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲氧基苯甲腈

[1311]

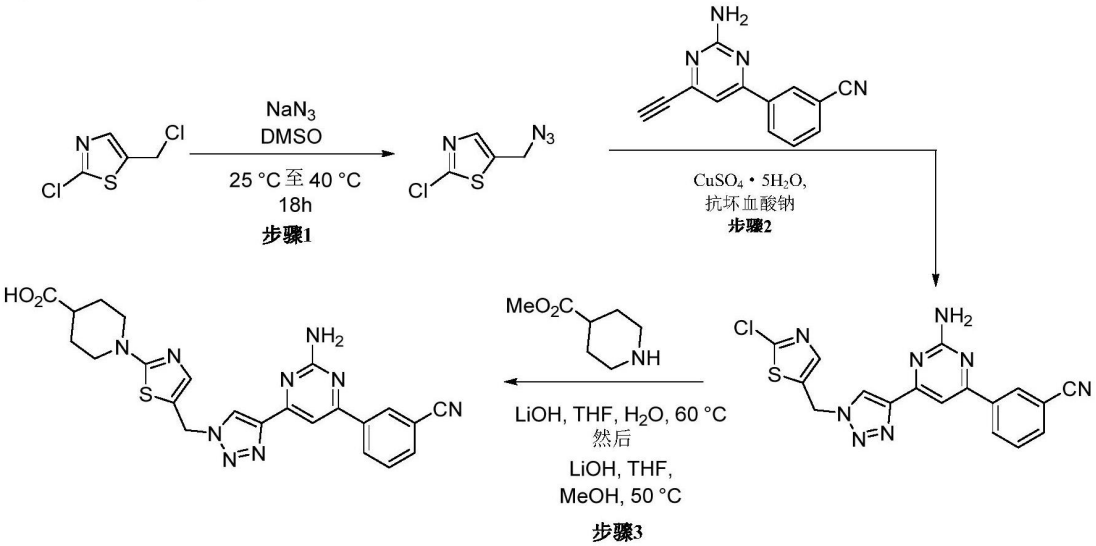


[1312] 类似实施例239地由相应的叠氮化物和炔烃制备标题化合物,从而提供41mg粉色泡沫。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)9.47(s,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.06(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.94(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.1Hz,1H),7.46-7.40(m,2H),7.35-7.26(m,1H),7.15(d,J=7.7Hz,1H),6.94-6.83(m,2H),5.83(s,2H),3.84(d,J=1.2Hz,

3H),3.02(d,J=1.2Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O_3S$,计算值477.1,实测值477.3.

[1313] 实施例241:1-[5-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-1,3-噻唑-2-基]-4-哌啶羧酸

[1314]

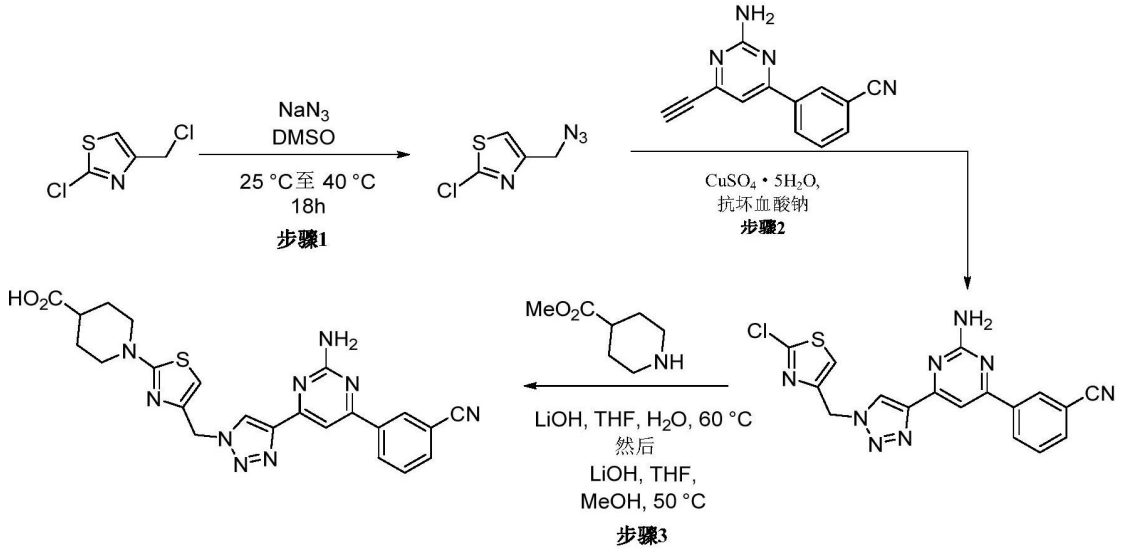


[1315] 步骤1:将2-氯-5-(氯代甲基)-噻唑(1.0g,6.0mmol)溶解于DMSO(30ml)中并加入NaN_3(506mg,7.8mmol)。将反应在室温下搅拌过夜,在MTBE和水之间分配,并将有机层浓缩至硅藻土上所得的粗产物通过硅胶快速色谱法(10%的乙酸乙酯/己烷)纯化,获得白色固体状的期望产物。

[1316] 步骤2:类似实施例1(步骤6)地进行叠氮化物-炔烃的环加成。

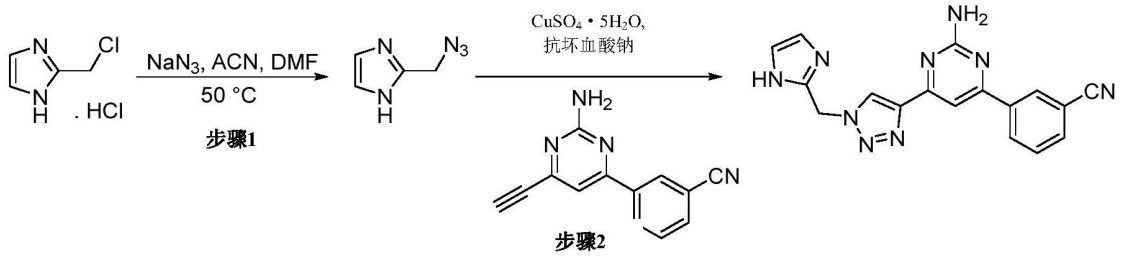
[1317] 步骤3:向来自步骤2的三唑产物(24mg,0.06mmol)于潮THF(4%的H_2O,0.6ml)中的溶液中加入哌啶-4-羧酸甲酯(20.5μl,0.152mmol)和LiOH(1M于H_2O,7μl)。将反应加热至60℃。在36h之后加入另外部分的哌啶(61.5μl,0.456mmol),并将反应搅拌总共48h。将反应溶液浓缩并再溶解于THF(1.0ml)和甲醇(1.0ml)中。加入LiOH(1M于H_2O水中,250μl)并将溶液加热至50℃经过4小时。将溶液浓缩,置于最小体积的DMSO中并通过制备型HPLC纯化,获得标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.72(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),6.88(brs,2H),6.80(s,1H),5.53(s,2H),3.76(d,J=12.0Hz,2H),3.04(dd,J=12.0,12.0Hz,2H),2.46-2.43(m,1H),1.88(d,J=12.0Hz,2H),1.55(dd,J=12.0,12.0Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}N_9O_2S$,计算值488.2,实测值488.2

[1318] 实施例242:1-[4-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-1,3-噻唑-2-基]-4-哌啶羧酸

[1319] 

[1320] 以与实施例241相同的方式由2-氯-4-(氯代甲基)-噻唑开始制备标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.55(overlap,2H),8.44(d,J=8.0Hz,1H),7.98(d,J=7.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.72(dd,J=8.0,7.6Hz,1H),7.32(s,1H),5.77(s,2H),3.78-3.74(m,2H),3.10-3.04(m,2H),1.88-1.86(m,2H),1.55-1.53(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{21}N_9O_2S$,计算值488.2,实测值488.2

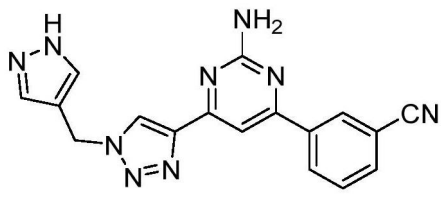
[1321] 实施例243:m-(2-氨基-6-{1-[(1H-咪唑-2-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[1322] 

[1323] 步骤1:将市售的氯化衍生物(306mg,2mmol)和氮化钠(390mg,6mmol)于MeCN(6mL)和DMF(1mL)中的混合物在50℃下搅拌2小时。然后将其冷却至室温并蒸发乙腈。残留物直接通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc 50:50至0:100)纯化,以提供期望的叠氮化物(150mg,61%)。

[1324] 步骤2:以类似实施例1步骤6的方式使用叠氮化物衍生物和m-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)苄腈(来自实施例4)来合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61-8.58(m,1H),8.57(s,1H)8.48-8.42(m,1H),8.00(ddd,J=7.7,1.7,1.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.75(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.18(brs,1H),6.93(s,3H),5.74(s,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{13}N_9$,计算值344.4,实测值344.2.

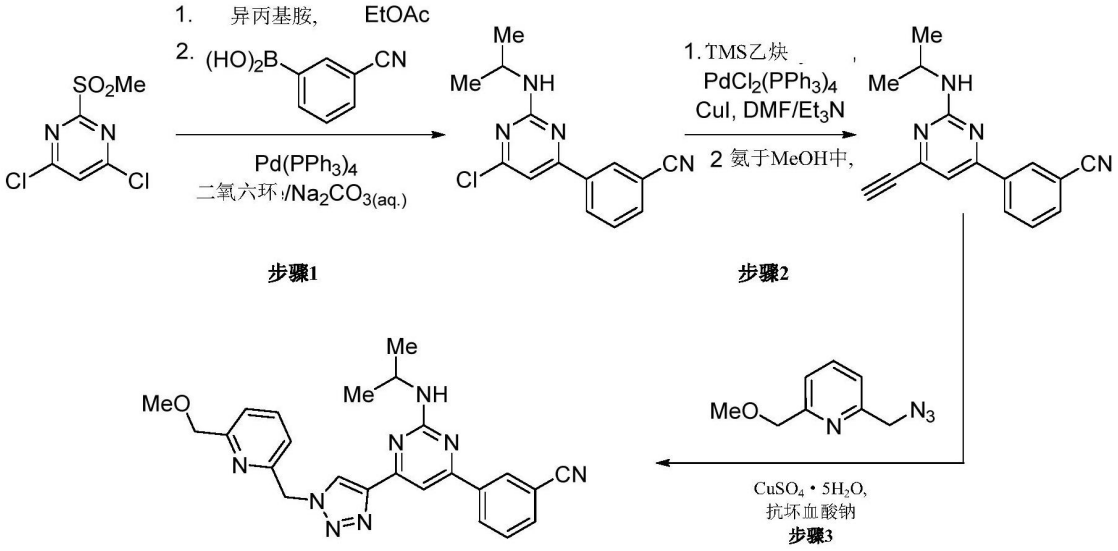
[1325] 实施例244:m-(2-氨基-6-{1-[(1H-吡唑-4-基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-4-嘧啶基)苄腈

[1326] 

[1327] 以类似实施例1步骤6的方式使用4-(叠氮基甲基)-1H-吡唑和m-(2-氨基-6-乙炔基-4-嘧啶基)苄腈来合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.58(brs,2H),8.46(d,J=7.6Hz,1H),8.01(d,J=7.6Hz,1H),7.81(s,2H),7.75(dd,J=7.9,7.9Hz,2H),6.90(s,2H),5.60(s,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{17}H_{13}N_9$,计算值344.4,实测值344.3.

[1328] 实施例245:m-[2-(异丙基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1329]



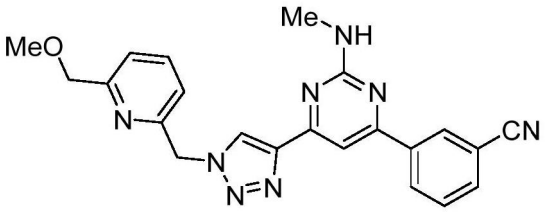
[1330] 步骤1在0℃下,将异丙基胺(1.48mL,18mmol)滴加至二氯砜(3.4g,15mmol)于EtOAc(20mL)中的溶液中。将所得的混合物在0℃下搅拌一小时并之后在室温下搅拌一小时。使粗混合物在水和EtOAc之间分配。将有机物蒸发至干并通过硅胶色谱法(95:5至85:15的己烷/EtOAc)纯化,以提供二氯氨基嘧啶(2.0g,65%)。

[1331] 将二氯化物(930mg,4.5mmol)和硼酸(667mg,4.5mmol)置于二氧六环(15mL)和碳酸钠(2M于水中,5mL)中并将混合物用氮气脱气10分钟。加入Pd(PPh_3)$_4$(255mg,0.23mmol)并将混合物加热至75℃经过3小时。在常规处理之后,残留物通过硅胶色谱法(100:0至90:10的CH_2Cl_2/EtOAc)纯化,以提供目标单氯化物(520mg,42%)。

[1332] 步骤2:类似实施例1的步骤2-3进行该步骤,在TMS的脱保护步骤中使用NH_3替代TBAF(80mg,自氯化物36%)。

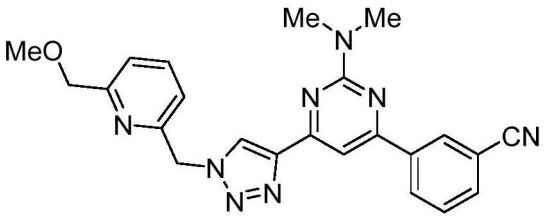
[1333] 步骤3:以类似实施例1步骤6的方式使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和m-[6-乙炔基-2-(异丙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈来合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),8.30(s,1H),7.81(s,1H),7.77-7.73(m,1H),7.71(dd,J=8.0Hz,1H),7.59(dd,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),5.73(s,2H),5.08(d,J=7.9Hz,1H),4.58(s,2H),4.30(h,J=6.7Hz,1H),3.49(s,3H),1.29(d,J=6.5Hz,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O$,计算值441.2,实测值441.3.

[1334] 实施例246:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1335] 

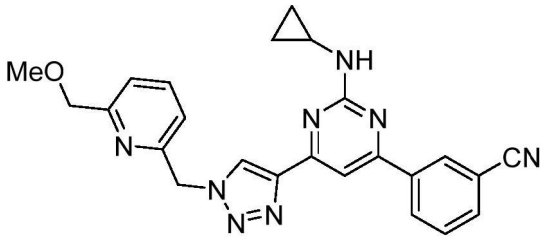
[1336] 以类似实施例245的方式使用2-(叠氮基甲基)-6-(甲氧基甲基)吡啶和m-[6-乙炔基-2-(甲基氨基)-4-嘧啶基]苄腈来合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.34(s,1H),8.33(s,1H),7.84(s,1H),7.78-7.73(m,1H),7.71(dd,J＝7.6Hz,1H),7.60(dd,J＝7.6Hz,1H),7.41(d,J＝8.0Hz,1H),7.12(d,J＝8.0Hz,1H),5.73(s,2H),5.21(q,J＝5.2Hz,1H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),3.11(d,J＝5.2Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_8O$,计算值413.2,实测值413.2.

[1337] 实施例247:m-[2-(二甲基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1338] 

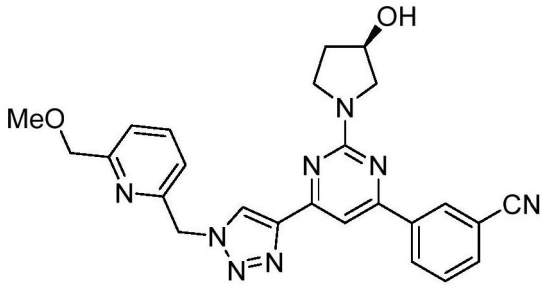
[1339] 以类似实施例245的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.37-8.30(m,2H),7.76(s,1H),7.75-7.67(m,2H),7.57(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.40(d,J＝8.0Hz,1H),7.11(d,J＝8.0Hz,1H),5.73(s,2H),4.58(s,2H),3.48(s,3H),3.28(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8O$,计算值427.2,实测值427.3.

[1340] 实施例248:m-[2-(环丙基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1341] 

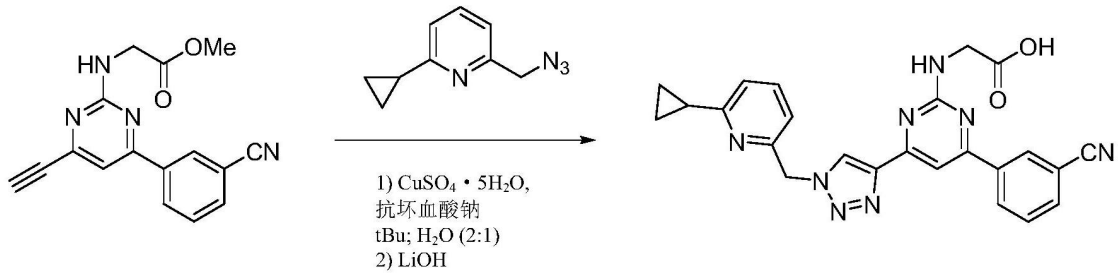
[1342] 以类似实施例245的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.34(d,J＝8.0Hz,1H),8.32(s,1H),7.88(s,1H),7.78-7.66(m,2H),7.59(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.40(dd,J＝7.6Hz,1H),7.11(d,J＝7.9Hz,1H),5.72(s,2H),5.43(d,J＝2.6Hz,1H),4.58(s,2H),3.49(s,3H),2.95-2.85(m,1H),0.91-0.81(m,2H),0.64-0.55(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O$,计算值439.2,实测值439.3.

[1343] 实施例249:m-{2-[(R)-3-羟基-1-吡咯烷基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1344] 

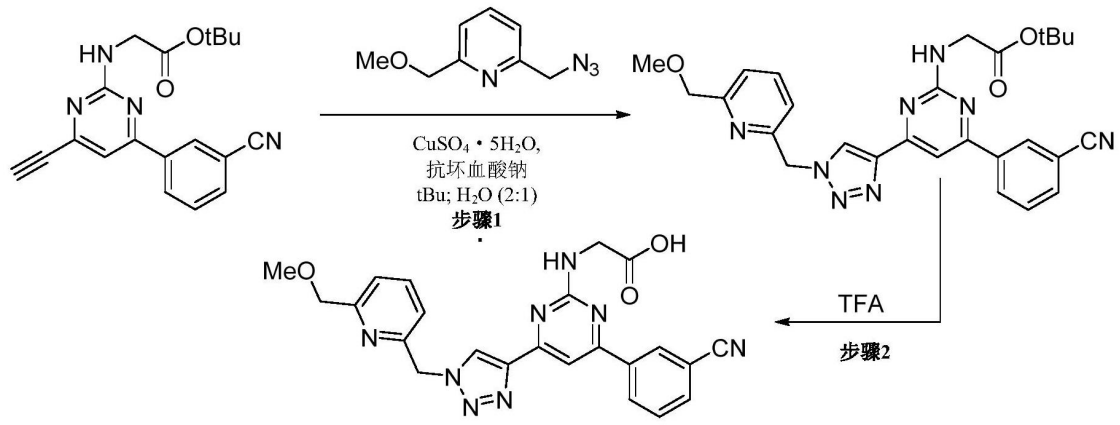
[1345] 以类似实施例245的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.32(s,1H),8.31(s,1H),7.77(s,1H),7.73-7.66(m,2H),7.55(dd,J＝7.9,7.9Hz,1H),7.40(d,J＝7.8Hz,1H),7.11(d,J＝7.8Hz,1H),5.72(s,2H),4.63(brs,1H),4.58(s,2H),3.78(brs,4H),3.48(s,3H),2.22-2.02(m,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[1346] 实施例250:[6-(m-氰基苯基)-4-{1-[(6-环丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1347] 

[1348] 以类似实施例245的方式合成标题化合物,且水解反应类似实施例125地进行。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.49(s,1H),8.70(s,1H),8.60(d,J＝1.7Hz,1H),8.54-8.42(m,1H),7.99(d,J＝7.7Hz,1H),7.87(s,1H),7.73(t,J＝7.9Hz,1H),7.65(t,J＝7.6Hz,1H),7.22(d,J＝7.7Hz,1H),7.01(d,J＝7.7Hz,1H),5.73(s,2H),4.05(m,2H),2.05(m,1H),0.95-0.85(m,2H),0.80(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{20}N_8O_2$,计算值453.2,实测值453.3.

[1349] 实施例251:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸

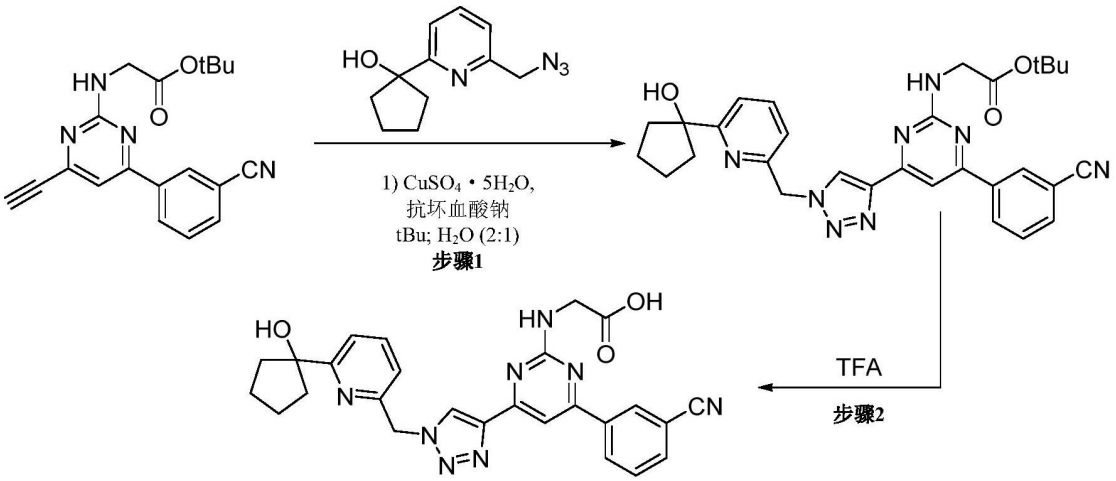
[1350] 

[1351] 步骤1:类似实施例245地合成[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸叔丁酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.43(m,1H),8.31(m,2H),7.88(d,J＝2.2Hz,1H),7.76-7.65(m,2H),7.57(t,J＝7.9,

1H),7.44-7.36(m,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),5.79(m,1H),5.71(s,2H),4.57(s,2H),4.16(s,2H),3.47(s,3H),1.46(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_3$,计算值513.2,实测值513.3.

[1352] 步骤2:将上面获得的[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸叔丁酯用TFA水解,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.60(d,J=1.7Hz,1H),8.52-8.43(m,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.84(m,2H),7.73(t,J=7.7Hz,1H),7.65(s,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),5.82(s,2H),4.45(s,2H),4.06(m,2H),3.33(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_3$,计算值457.2,实测值457.3.

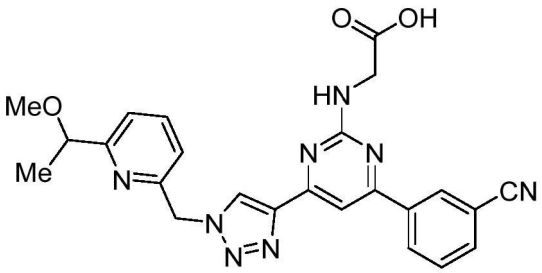
[1353] 实施例252:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1354] 

[1355] 步骤1.类似实施例245地合成[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸叔丁酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.52-8.45(m,1H),8.37-8.27(m,2H),7.89(s,1H),7.77-7.66(m,2H),7.61-7.55(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),5.74(s,2H),4.56(s,1H),4.17(s,2H),2.17-1.62(m,8H),1.47(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{32}N_8O_3$,计算值553.3,实测值553.3.

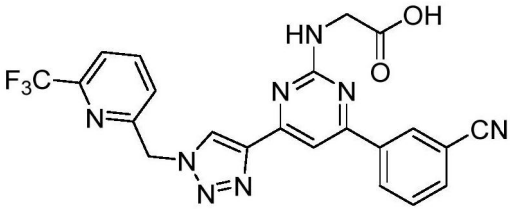
[1356] 步骤2:将上面获得的[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸叔丁酯用TFA水解,得到标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.60(s,1H),8.52-8.45(m,1H),8.03-7.94(m,1H),7.87(s,1H),7.82-7.70(m,2H),7.62(d,J=7.9Hz,2H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.81(s,2H),4.06(s,2H),2.00(m,2H),1.80(m,2H),1.69(m,4H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{24}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

[1357] 实施例253:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1358] 

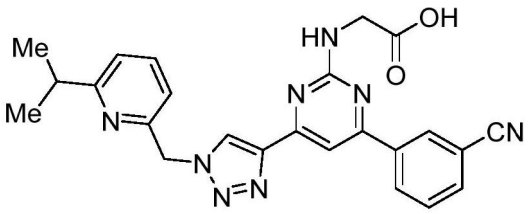
[1359] 以类似实施例251的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.63-8.53(m,1H),8.53-8.40(m,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.90-7.80(m,2H),7.73(t,J=7.8Hz,1H),7.69-7.55(m,1H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.16(d,J=7.8Hz,1H),5.83(s,2H),4.33(q,J=6.4Hz,1H),4.06(m,2H),3.18(s,3H),1.31(d,J=5.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_3$,计算值471.2,实测值471.2.

[1360] 实施例254:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1361] 

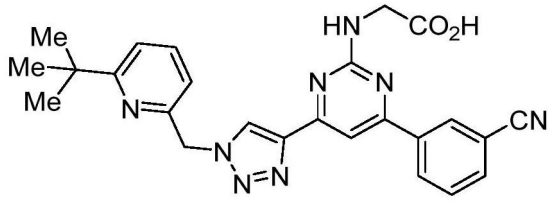
[1362] 以类似实施例251的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.82(s,1H),8.60(s,1H),8.52-8.45(m,1H),8.14(t,J=7.9Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,2H),7.73(t,J=7.8Hz,1H),7.69-7.63(m,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),5.97(s,2H),4.05(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{15}F_3N_8O_2$,计算值481.2,实测值481.2.

[1363] 实施例255:[6-(m-氰基苯基)-4-{1-[(6-异丙基-2-吡啶基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1364] 

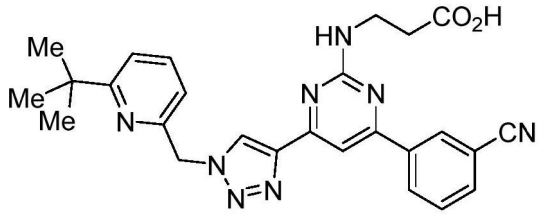
[1365] 以类似实施例251的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,1H),8.60(d,J=1.7Hz,1H),8.52-8.45(m,1H),7.99(d,J=7.6Hz,1H),7.91-7.82(m,1H),7.77-7.68(m,2H),7.62(s,1H),7.24(d,J=7.8Hz,1H),7.06(d,J=7.7Hz,1H),5.80(s,2H),4.10-3.88(m,2H),2.97(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.18(d,J=6.9Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}N_8O_2$,计算值455.2,实测值455.3.

[1366] 实施例256:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]乙酸

[1367] 

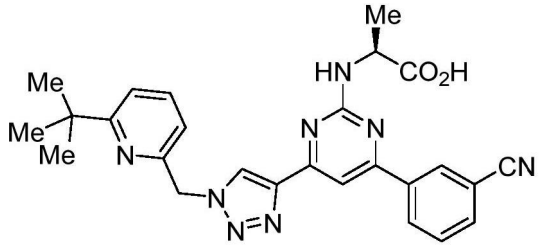
[1368] 以类似实施例251的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.69(s,1H),8.54(s,1H),8.45(d,J＝8.0Hz,1H),7.91-7.82(m,2H),7.78-7.63(m,2H),7.39(d,J＝7.9Hz,1H),7.16(d,J＝7.7Hz,1H),5.79(s,2H),4.20(s,2H),1.32(s,9H);LC-MS保留时间3.20min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[1369] 实施例257:3-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1370] 

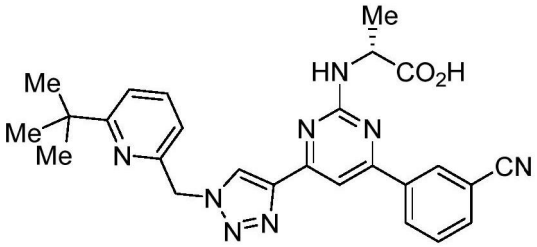
[1371] 以类似实施例250的方式合成标题化合物,从而提供53mg白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.79(d,J＝32.6Hz,1H),8.61(s,1H),8.50(s,1H),8.00(dq,J＝8.1,1.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.71(m,2H),7.50-7.35(m,2H),7.11(s,1H),5.83(s,2H),3.63(s,2H),2.60(t,J＝6.8Hz,2H),1.31-1.22(m,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.4.

[1372] 实施例258:(S)-2-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1373] 

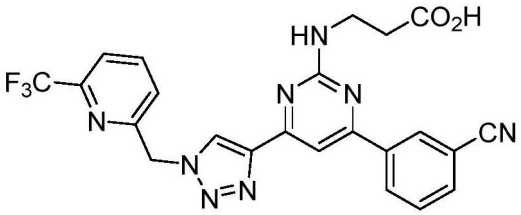
[1374] 以类似实施例250的方式合成标题化合物,从而提供121mg白色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)8.73(d,J＝1.2Hz,1H),8.63(d,J＝1.4Hz,1H),8.51(d,J＝8.0Hz,1H),8.01(d,J＝7.7Hz,1H),7.94-7.85(m,1H),7.76(td,J＝7.9,7.2,3.9Hz,2H),7.40(d,J＝7.9Hz,1H),7.10(d,J＝7.6Hz,1H),5.84(s,2H),4.49(d,J＝35.1Hz,1H),1.45(d,J＝7.2Hz,3H),1.26(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.4.

[1375] 实施例259:(R)-2-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1376] 

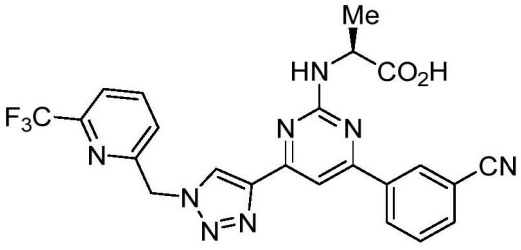
[1377] 以类似实施例250的方式合成标题化合物，从而提供121mg白色固体。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)8.73(d,J＝1.2Hz,1H),8.63(d,J＝1.4Hz,1H),8.51(d,J＝8.0Hz,1H),8.01(d,J＝7.7Hz,1H),7.94-7.85(m,1H),7.76(td,J＝7.9,7.2,3.9Hz,2H),7.40(d,J＝7.9Hz,1H),7.10(d,J＝7.6Hz,1H),5.84(s,2H),4.49(d,J＝35.1Hz,1H),1.45(d,J＝7.2Hz,3H),1.26(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.4.

[1378] 实施例260:3-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1379] 

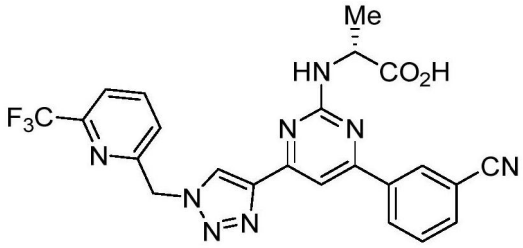
[1380] 以类似实施例250的方式合成标题化合物，从而提供54mg白色固体。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)8.85(d,J＝33.0Hz,1H),8.62(s,1H),8.51(s,1H),8.16(t,J＝7.9Hz,1H),8.05-7.97(m,1H),7.91(d,J＝7.8Hz,1H),7.85(s,1H),7.76(t,J＝7.9Hz,1H),7.61(d,J＝8.0Hz,1H),7.44(s,1H),5.99(s,2H),3.64(s,2H),2.61(t,J＝7.0Hz,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{17}F_3N_8O_2$,计算值495.2,实测值495.2.

[1381] 实施例261:(S)-2-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1382] 

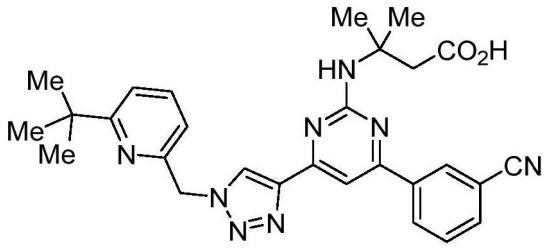
[1383] 以类似实施例250的方式合成标题化合物，从而提供38mg棕褐色固体。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6)8.78(s,1H),8.63(td,J＝1.8,0.6Hz,1H),8.55-8.47(m,1H),8.16(t,J＝7.9Hz,1H),8.01(d,J＝7.7Hz,1H),7.94-7.86(m,2H),7.83-7.70(m,1H),7.61(d,J＝7.9Hz,1H),6.00(s,2H),4.50(d,J＝37.7Hz,1H),1.45(d,J＝7.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{17}F_3N_8O_2$,计算值495.2,实测值495.3.

[1384] 实施例262:(R)-2-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]丙酸

[1385] 

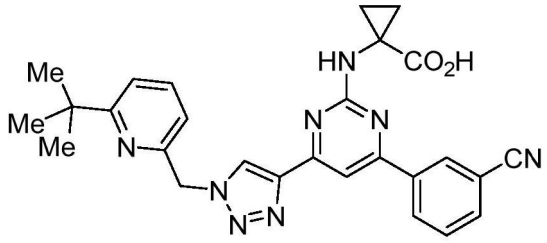
[1386] 以类似实施例250的方式合成标题化合物，从而提供50mg棕褐色固体。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) 8.78(s,1H),8.63(td,J＝1.8,0.6Hz,1H),8.55-8.47(m,1H),8.16(t,J＝7.9Hz,1H),8.01(d,J＝7.7Hz,1H),7.94-7.86(m,2H),7.83-7.70(m,1H),7.61(d,J＝7.9Hz,1H),6.00(s,2H),4.50(d,J＝37.7Hz,1H),1.45(d,J＝7.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{17}F_3N_8O_2$,计算值495.2,实测值495.3.

[1387] 实施例263:3-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]-3-甲基丁酸

[1388] 

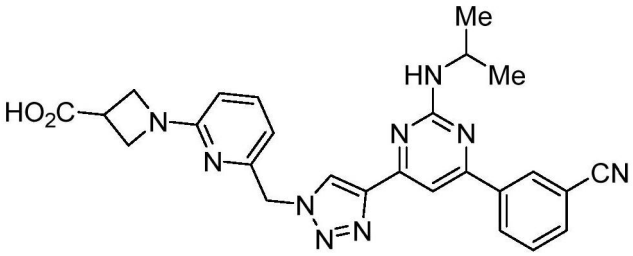
[1389] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ11.98(brs,1H),8.74(s,1H),8.59(s,1H),8.47(d,J＝7.9Hz,1H),7.99(d,J＝7.6Hz,1H),7.82(s,1H),7.76-7.72(m,2H),7.38(d,J＝7.9Hz,1H),7.01(s,1H),5.82(s,2H),2.91(s,2H),1.53(s,6H),1.23(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{30}N_8O_2$,计算值511.2,实测值511.4.

[1390] 实施例264:1-[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]环丙烷羧酸

[1391] 

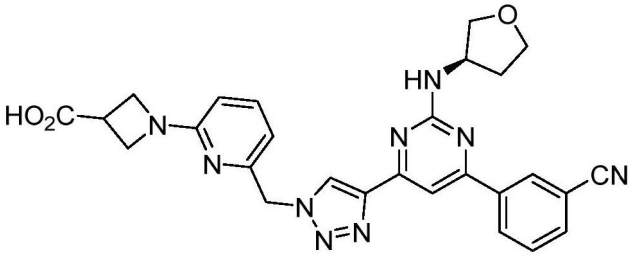
[1392] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ8.48-8.34(m,2H),8.34-8.18(m,1H),8.00-7.84(m,1H),7.77-7.66(m,1H),7.66-7.48(m,2H),7.34-7.20(m,1H),7.01(d,J＝9.9Hz,1H),6.36-6.03(m,1H),5.72-5.55(m,2H),1.77-1.61(m,2H),1.45-1.13(m,11H);LC-MS保留时间3.35min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_8O_2$,计算值495.2,实测值495.3.

[1393] 实施例265:1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(异丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂环丁烷羧酸

[1394] 

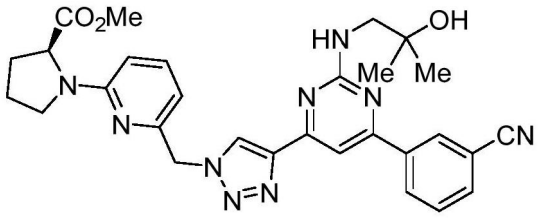
[1395] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,1H),8.53-8.42(m,1H),8.00(d,J=7.9Hz,1H),7.80-7.70(m,2H),7.54(t,J=7.7Hz,1H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),6.54-6.50(m,1H),6.38(d,J=8.4Hz,1H),5.64(s,2H),4.28-4.18(m,1H),4.08(t,J=8.7Hz,2H),3.95(t,J=7.1Hz,2H),3.52-3.44(m,1H),1.22(d,J=6.4Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_9O_2$,计算值496.2,实测值496.3.

[1396] 实施例266:1-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-氮杂环丁烷羧酸

[1397] 

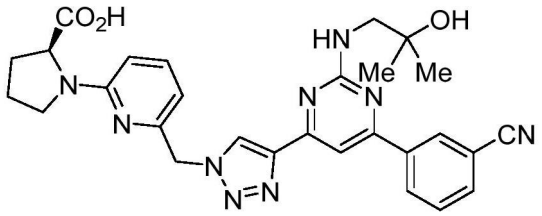
[1398] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.55-8.44(m,1H),8.01(d,J=7.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.80-7.67(m,2H),7.55(t,J=7.9Hz,1H),6.52(d,J=7.3Hz,1H),6.38(d,J=8.3Hz,1H),5.65(s,2H),4.55(s,1H),4.13-3.91(m,5H),3.87(q,J=7.8Hz,1H),3.75(q,J=7.6Hz,1H),3.64-3.57(m,1H),3.54-3.46(m,1H),2.51(s,1H),2.26-2.17(dd,J=13.1,7.1Hz,1H),2.00-1.93(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{25}N_9O_3$,计算值524.2,实测值524.3.

[1399] 实施例266:(S)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸甲酯

[1400] 

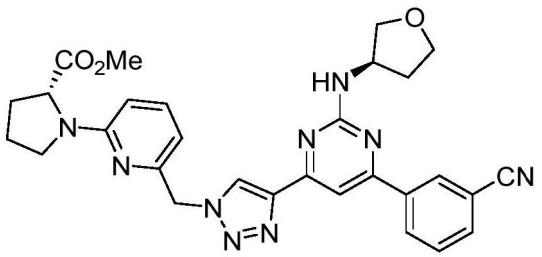
[1401] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(s,1H),8.38(s,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.84(s,1H),7.73(d,J=7.2Hz,1H),7.58(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.44(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),6.56(d,J=7.2Hz,1H),6.37(d,J=8.0Hz,1H),5.73(brs 1H),5.52-5.36(m,2H),4.56-4.47(m,1H),3.64(s,3H),3.62-3.54(m,2H),3.48-3.38(m,2H),2.38-2.04(m,4H),1.30(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{31}N_9O_3$,计算值554.3,实测值554.4.

[1402] 实施例267:(S)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1403] 

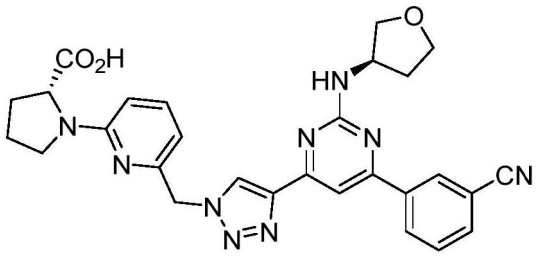
[1404] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.39(brs,1H),8.60(s,1H),8.49(d,J=7.9Hz,1H),7.98(d,J=7.6Hz,1H),7.79(s,1H),7.73(dd,J=7.7Hz,1H),7.50(dd,J=7.7Hz,1H),7.00(brs,1H),6.47(d,J=6.0Hz,1H),6.39(d,J=8.5Hz,1H),5.59(d,J=15.2Hz,1H),5.53(d,J=15.2Hz,1H),4.60(brs,1H),4.34(d,J=8.7Hz,1H),3.53-3.33(m,3H),2.27-2.12(m,1H),2.06(s,1H),2.04-1.84(m,2H),1.14(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{29}N_9O_3$,计算值540.3,实测值540.3.

[1405] 实施例268:(R)-1-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸甲酯

[1406] 

[1407] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.39(s,1H),8.34(d,J=7.8Hz,2H),7.86(s,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.59(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.46(dd,J=7.8Hz,1H),6.58(d,J=7.8Hz,1H),6.39(d,J=7.8Hz,1H),5.53-5.39(m,2H),4.80(brs,1H),4.54(d,J=8.0Hz,1H),4.18-3.85(m,3H),3.81-3.72(m,1H),3.63-3.57(m,1H),3.65(s,3H),3.50-3.39(m,1H),2.46-2.34(m,1H),2.34-2.22(m,1H),2.22-2.00(m,3H),2.01-1.89(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{29}N_9O_3$,计算值552.3,实测值:552.4.

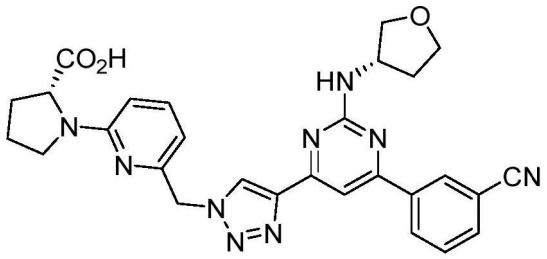
[1408] 实施例269:(R)-1-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸

[1409] 

[1410] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),8.41(s,1H),8.28(d,J=8.0Hz,1H),7.84(s,1H),7.78-7.69(m,1H),7.56(dd,J=7.8,7,8Hz,1H),7.48(dd,J=7.2,7,2Hz,1H),6.67(d,J=7.2Hz,1H),6.45(dd,J=8.0Hz,1H),5.68(d,J=6.8Hz,1H),5.53(dd,J=15.2Hz,1H),5.41(dd,J=15.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.77-4.65(m,1H),4.59-4.50(m,1H),4.11-3.95(m,2H),3.95-3.84(m,1H),3.72(dd,J=9.5,3.8Hz,1H),3.58-3.32(m,2H),2.42-2.95(m,3H),1.99-1.85(m,1H).MS[M+H]$^+$对于

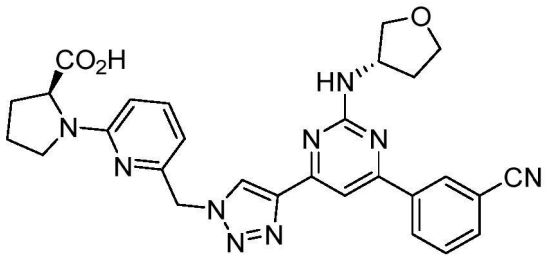
$C_{28}H_{27}N_9O_3$,计算值538.2,实测值:538.3.

[1411] 实施例270:(R)-1-{6-[(4-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸

[1412] 

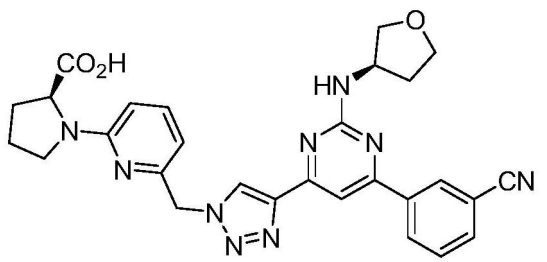
[1413] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ11.48(brs,1H),8.67(brs,1H),8.59(s,1H),8.51(d,J=8.0Hz,1H),7.94-7.88(m,1H),7.87(s,1H),7.74(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.56(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),6.76(d,J=6.6Hz,1H),6.66(d,J=7.2Hz,1H),6.50(d,J=8.5Hz,1H),5.63(s,1H),5.58(s,2H),4.76-4.67(m,1H),4.54-4.47(m,1H),4.12-4.02(m,1H),3.95(q,J=7.4Hz,1H),3.86-3.68(m,2H),3.61-3.50(m,1H),3.44(q,J=8.2Hz,1H),2.39-2.12(m,4H),2.03-1.96(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{27}N_9O_3$,计算值538.2,实测值538.3.

[1414] 实施例271:(S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸

[1415] 

[1416] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ10.42(s,1H),10.16(s,1H),10.07(d,J=8.0Hz,1H),9.47(s,1H),9.43-9.34(m,1H),9.25(t,J=7.8Hz,1H),8.99(t,J=7.9Hz,1H),8.07(d,J=7.1Hz,1H),7.94(d,J=8.5Hz,1H),7.11(s,2H),6.29(s,1H),5.79(s,1H),5.71-5.63(m,1H),5.58(q,J=7.6Hz,1H),5.46(q,J=7.6Hz,1H),5.33(dd,J=9.0,3.9Hz,1H),5.29-5.17(m,1H),5.11-4.97(m,1H),4.00-3.76(m,2H),3.76-3.41(m,4H);LC-MS保留时间3.15min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_9O_3$,计算值538.2,实测值538.4.

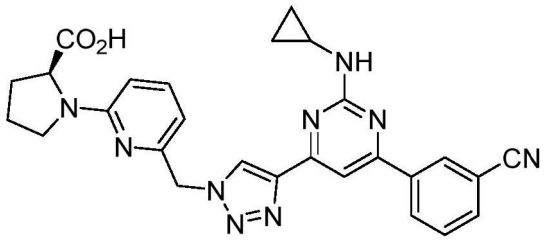
[1417] 实施例272:(S)-1-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸

[1418] 

[1419] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ10.42(s,1H),

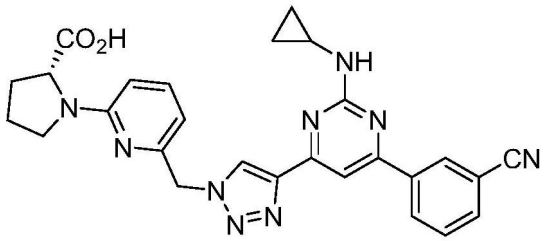
10.16(s,1H),10.07(d,J＝8.0Hz,1H),9.47(s,1H),9.43-9.34(m,1H),9.25(t,J＝7.8Hz,1H),8.99(t,J＝7.9Hz,1H),8.07(d,J＝7.1Hz,1H),7.94(d,J＝8.5Hz,1H),7.11(s,2H),6.29(s,1H),5.79(s,1H),5.71-5.63(m,1H),5.58(q,J＝7.6Hz,1H),5.46(q,J＝7.6Hz,1H),5.33(dd,J＝9.0,3.9Hz,1H),5.29-5.17(m,1H),5.11-4.97(m,1H),4.00-3.76(m,2H),3.76-3.41(m,4H);LC-MS保留时间3.15min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_9O_3$,计算值538.2,实测值538.3.

[1420] 实施例273:(S)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(环丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1421] 

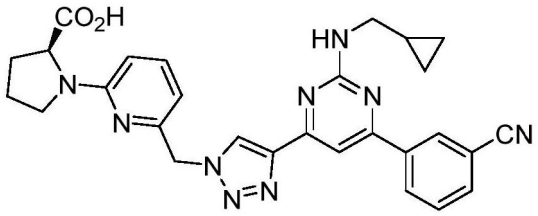
[1422] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.66(brs,1H),8.63(brs,1H),8.54(d,J＝8.0Hz,1H),7.98-7.88(m,1H),7.90(s,1H),7.74(dd,J＝8.0,8.0Hz,1H),7.55(dd,J＝8.0,8.0Hz,1H),6.77(s,1H),6.66(d,J＝8.0Hz,1H),6.50(d,J＝8.0Hz,1H),5.62(s,2H),5.58(s,1H),4.49(dd,J＝8.6,3.1Hz,1H),3.61-3.39(m,2H),3.05-2.92(m,1H),2.34-2.01(m,4H),0.90-0.75(m,2H),0.69-0.57(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{25}N_9O_2$,计算值508.2,实测值508.4.

[1423] 实施例274:(R)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(环丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1424] 

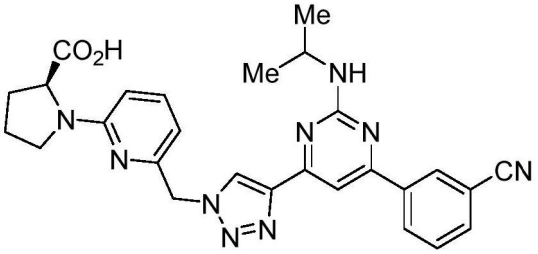
[1425] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.67(s 1H),8.64(s,1H),8.56(d,J＝8.0Hz,1H),7.95-7.93(m,1H),7.92(s,1H),7.76(dd,J＝8.0,8.0Hz,1H),7.56(dd,J＝8.5,7.2Hz,1H),6.78(s,1H),6.67(d,J＝7.2Hz,1H),6.51(d,J＝8.5Hz,1H),5.63(s,2H),5.59(s,1H),4.54-4.46(m,1H),3.60-3.51(m,1H),3.46(q,J＝8.0Hz,1H),3.31(d,J＝0.9Hz,1H),3.05-2.94(m,1H),2.35-2.12(m,3H),0.88-0.78(m,2H),0.68-0.59(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{25}N_9O_2$,计算值508.2,实测值508.3.

[1426] 实施例275:(S)-1-{6-[(4-{6-(m-氰基苯基)-2-[(环丙基甲基)氨基]-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-2-吡咯烷羧酸

[1427] 

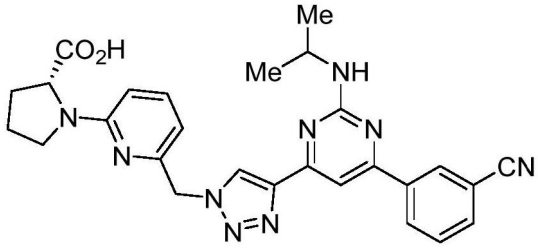
[1428] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.69(s,1H),8.53(s,1H),8.45(d,J=7.9Hz,1H),7.85(d,J=7.7Hz,1H),7.76(s,1H),7.72-7.64(m,1H),7.59-7.45(m,1H),6.65(d,J=7.2Hz,1H),6.49(d,J=8.4Hz,1H),5.55(s,2H),4.47(d,J=8.6Hz,1H),3.58(s,1H),3.51-3.36(m,2H),2.39-2.22(m,1H),2.20-1.95(m,3H),1.37-1.10(m,2H),0.57-0.49(m,2H),0.37-0.28(m,2H);LC-MS保留时间3.50min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_9O_2$,计算值522.2,实测值522.3.

[1429] 实施例276:(S)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(异丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1430] 

[1431] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.67(brs,1H),8.61(s,1H),8.53(d,J=7.7Hz,1H),7.92(d,J=7.7Hz,1H),7.84(s,1H),7.76(dd,J=7.2,7.2Hz,1H),7.56(dd,J=8.5,8.5Hz,1H),6.65(d,J=7.2Hz,1H),6.51(d,J=8.5Hz,1H),6.34(s,1H),5.59(s,2H),4.54-4.46(m,1H),4.46-4.33(m,1H),3.61-3.52(m,1H),3.45(q,J=8.2Hz,1H),2.36-2.10(m,2H),2.09-2.00(m,2H),1.31(d,J=6.5Hz,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.2,实测值510.3.

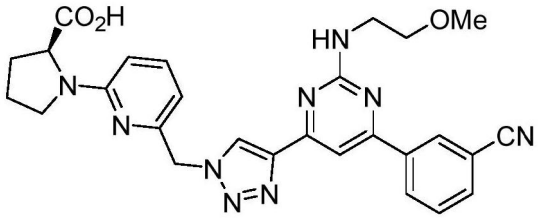
[1432] 实施例277:(R)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(异丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1433] 

[1434] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ11.33(s,1H),8.67(s,1H),8.61(s,1H),8.52(d,J=8.0Hz,1H),7.92(d,J=7.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.75(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.56(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),6.65(d,J=7.2Hz,1H),6.50(d,J=8.5Hz,1H),6.34(brs,1H),5.59(s,2H),4.54-4.46(m,1H),4.46-4.33(m,1H),3.62-3.38(m,2H),2.33-2.14(m,2H),2.14-2.01(m,2H),1.31(d,J=6.6Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_2$,计算值510.6,实测值510.4.

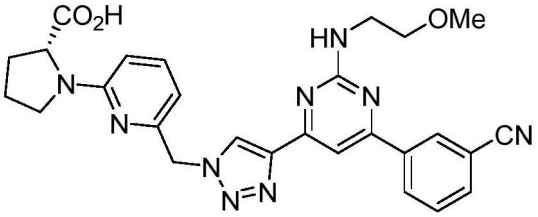
[1435] 实施例278:(S)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-嘧啶

基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1436] 

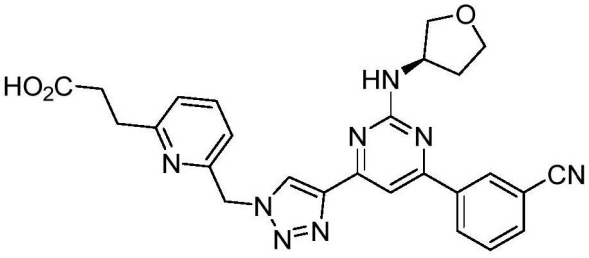
[1437] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.61(s,1H),8.55-8.44(m,1H),8.00(d,J=7.4Hz,1H),7.88-7.79(m,1H),7.75(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.55(s,1H),7.59-7.49(m,1H),6.55-6.38(m,2H),5.62(s,2H),4.47-4.34(m,1H),3.67-3.34(m,7H),3.28(s,3H),2.30-1.89(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_3$,计算值526.2,实测值526.3.

[1438] 实施例279:(R)-1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1439] 

[1440] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ11.54(brs,1H),8.69(s,1H),8.63(s,1H),8.54(d,J=8.0Hz,1H),7.96-7.89(m,1H),7.87(s,1H),7.76(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.56(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),6.66(d,J=7.2Hz,1H),6.51(d,J=8.5Hz,1H),5.59(s,2H),4.51(d,J=7.4Hz,1H),3.76(q,J=5.6Hz,2H),3.64(dd,J=5.6,5.6Hz,2H),3.59-3.51(m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.35(s,3H),2.37-2.10(m,2H),2.10-2.01(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{27}N_9O_3$,计算值526.2,实测值526.4.

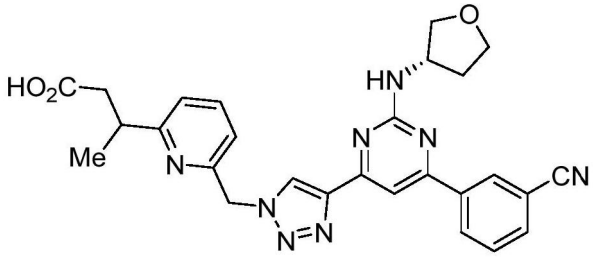
[1441] 实施例280:3-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}丙酸

[1442] 

[1443] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.62(s,1H),8.54(d,J=7.9Hz,1H),7.93(dq,J=7.7Hz,1H),7.90(s,1H),7.82-7.71(m,2H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),6.75(brs,1H),5.80(s,2H),4.72(brs,1H),4.11-4.03(m,1H),3.95(q,J=7.6Hz,1H),3.86-3.68(m,2H),3.09(t,J=7.3Hz,2H),2.77(t,J=7.3Hz,2H),2.41-2.29(m,1H),2.07-1.99(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{24}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

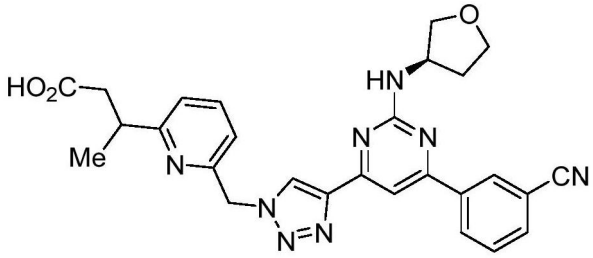
[1444] 实施例281:3-{6-[(4-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶

基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}丁酸

[1445] 

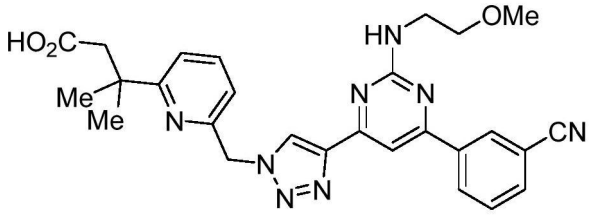
[1446] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ10.66(brs,1H),8.72(brs.1H),8.61(s,1H),8.54(d,J=7.8Hz,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.77(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=7.8Hz,1H),6.74(s,1H),5.81(s,2H),4.69(s,1H),4.11-3.90(m,3H),3.86-3.67(m,2H),3.46-3.34(m,1H),2.87(dd,J=16.0,7.6Hz,1H),2.59(dd,J=16.0,6.8Hz,1H),2.41-2.27(m,1H),2.11-1.92(m,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{26}N_8O_3$,计算值511.2,实测值511.4.

[1447] 实施例282:3-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}丁酸

[1448] 

[1449] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ10.70(brs,1H),8.72(brs.1H),8.61(s,1H),8.54(d,J=7.8Hz,1H),7.93(d,J=7.8Hz,1H),7.90(s,1H),7.77(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=7.8Hz,1H),6.74(s,1H),5.81(s,2H),4.69(s,1H),4.11-3.90(m,3H),3.86-3.67(m,2H),3.46-3.34(m,1H),2.87(dd,J=16.0,7.6Hz,1H),2.59(dd,J=16.0,6.8Hz,1H),2.41-2.27(m,1H),2.11-1.92(m,1H),1.29(d,J=6.9Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{26}N_8O_3$,计算值511.2,实测值511.3.

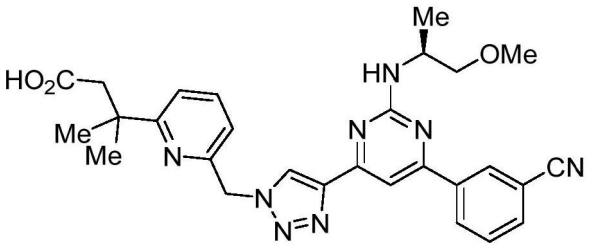
[1450] 实施例283:3-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[1451] 

[1452] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.63(s,1H),8.56(s,1H),7.94(d,J=8.0Hz,1H),7.88(s,1H),7.83-7.73(m,2H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),6.47(brs,1H),5.82(s,2H),5.62(s,1H),3.82-3.59(m,4H),3.34(s,3H),2.80(s,2H),1.95(s,6H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_3$,计算值513.2,实测值513.4.

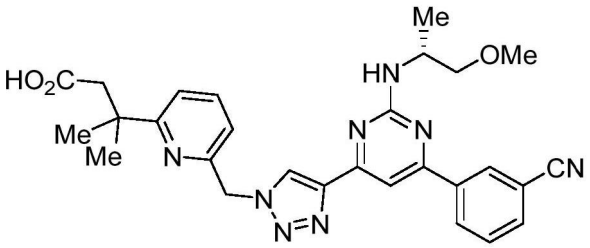
[1453] 实施例284:3-{6-[(4-{2-[(S)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-

嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-甲基丁酸

[1454] 

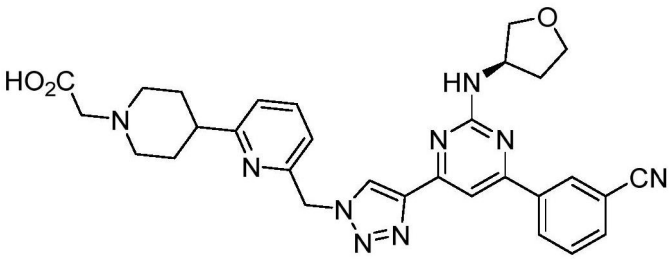
[1455] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ10.70(brs,1H),8.66(s,1H),8.61(s,1H),8.53(d,J=8.0Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.82-7.70(m,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),6.31(s,1H),5.81(s,2H),4.56-4.41(m,1H),3.56(dd,J=11.4,6.1Hz,1H),3.45(dd,J=11.4,5.8Hz,1H),3.35(s,3H),2.81(s,2H),1.44(s,6H),1.29(d,J=6.7Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{30}N_8O_3$,计算值427.2,实测值427.4.

[1456] 实施例285:3-{6-[(4-{2-[(R)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-甲基丁酸

[1457] 

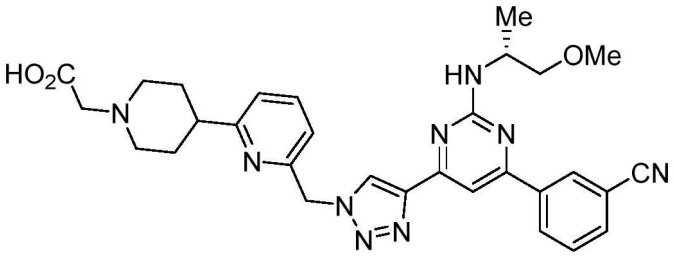
[1458] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ8.66(s,1H),8.61(s,1H),8.53(d,J=8.0Hz,1H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.82-7.70(m,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),6.31(s,1H),5.81(s,2H),4.56-4.41(m,1H),3.56(dd,J=11.4,6.1Hz,1H),3.45(dd,J=11.4,5.8Hz,1H),3.35(s,3H),2.81(s,2H),1.44(s,6H),1.29(d,J=6.7Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{30}N_8O_3$,计算值427.2,实测值427.3.

[1459] 实施例286:(4-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-1-哌啶基)乙酸

[1460] 

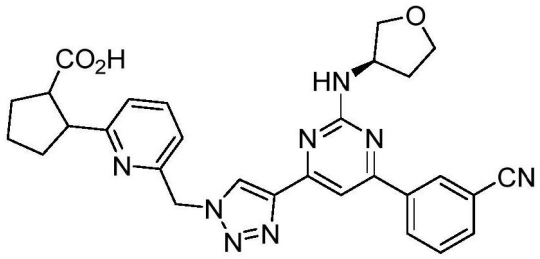
[1461] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.63(s,1H),8.42(s,1H),8.36(d,J=8.0Hz,1H),7.77(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.62(dd,J=8.0Hz,1H),7.28(dd,J=8.0,8.0Hz,2H),5.78(s,2H),4.62(brs,1H),4.11-3.93(m,2H),3.92-3.81(m,1H),3.78-3.64(m,4H),3.62(s,2H),3.21-2.97(m,3H),2.39-2.25(m,1H),2.17-2.08(m,1H),2.17-1.93(m,4H).MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{31}N_9O_3$,计算值566.3,实测值566.4.

[1462] 实施例287:(4-{6-[(4-{2-[(R)-2-甲氧基-1-甲基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-1-哌啶基)乙酸

[1463] 

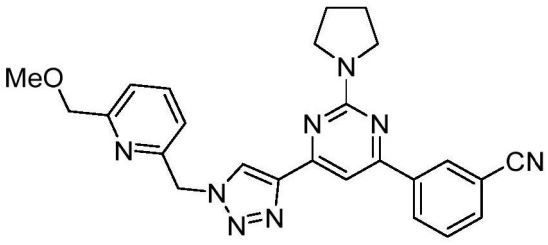
[1464] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}HNMR(400MHz,CD_3OD)δ8.64(s,1H),8.47(s,1H),8.40(d,J=7.9Hz,1H),7.86-7.73(m,2H),7.73(s,1H),7.76-7.62(m,1H),7.66(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),5.79(s,2H),4.50-4.38(m,1H),3.73-3.49(m,4H),3.45(dd,J=7.4,5.4Hz,1H),3.39(s,2H),3.34(s,3H),3.21-2.98(m,3H),2.21-2.05(m,4H),1.29(d,J=6.7Hz,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{33}N_9O_3$,计算值568.3,实测值568.4.

[1465] 实施例288:2-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}环戊烷羧酸

[1466] 

[1467] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.73-8.71(m,1H),8.58(s,1H),8.47-8.41(m,1H),7.87-7.85(m,1H),7.82-7.80(m,1H),7.74-7.68(m,2H),7.27-7.20(m,2H),5.79(s,1H),5.74(s,1H),4.77-4.69(m,1H),4.13-4.01(m,1H),4.04-3.98(m,1H),3.91-3.86(m,1H),3.76(dd,J=8.9,3.9Hz,1H),3.64-3.59(m,0.5H),3.51-3.47(m,0.5H),3.26-3.21(m,0.5H),3.14-3.08(m,0.5H),2.41-2.31(m,1H),2.19-1.65(m,8H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{28}N_8O_3$,计算值537.2,实测值537.3

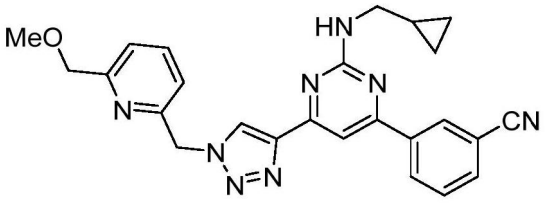
[1468] 实施例289:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(1-吡咯烷基)-4-嘧啶基]苄腈

[1469] 

[1470] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57-8.50(m,1H),8.40-8.29(m,2H),7.78(s,1H),7.76-7.66(m,2H),7.62-7.54(m,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.4Hz,1H),5.73(s,2H),4.59(s,2H),3.69(m,4H),3.50(s,3H),2.03(s,4H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O$,计算值453.2,实测值453.3.

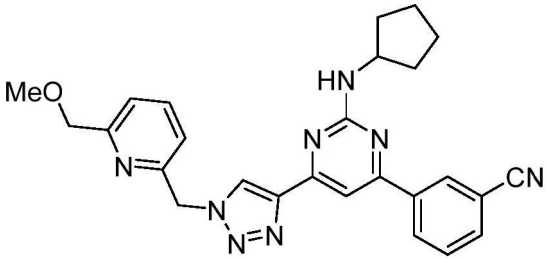
[1471] 实施例290:m-{2-[(环丙基甲基)氨基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲

基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1472] 

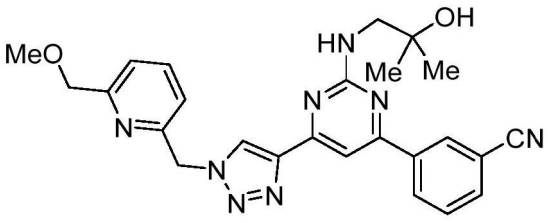
[1473] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.77(s,1H),8.59(s,1H),8.48(d,J=8.1Hz,1H),7.99(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),7.85(t,J=7.7Hz,1H),7.79(s,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),5.82(s,2H),4.45(s,2H),3.33(s,3H),3.30(d,J=7.1Hz,2H),3.16-3.13(m,1H),1.13(s,1H),0.49-0.35(m,2H),0.26(dd,J=5.8,4.3Hz,2H);LC-MS保留时间3.48min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O$,计算值453.2,实测值453.2.

[1474] 实施例291:m-[2-(环戊基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1475] 

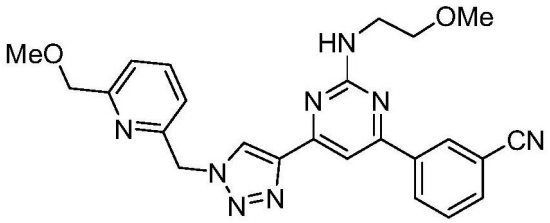
[1476] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.36-8.26(m,2H),7.81(d,J=3.9Hz,1H),7.78-7.66(m,2H),7.59(td,J=7.8,3.4Hz,1H),7.44-7.36(m,1H),7.14-7.08(m,1H),5.73(s,2H),5.30-5.11(m,1H),4.59(s,2H),4.41(m,1H),3.50(s,3H),2.19-2.03(m,2H),1.83-1.63(m,4H),1.62-1.40(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O$,计算值467.2,实测值467.3.

[1477] 实施例292:m-[2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1478] 

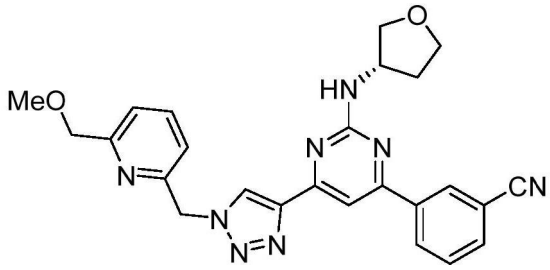
[1479] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),8.33(s,1H),8.27(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),7.82(s,1H),7.75-7.65(m,2H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),5.77(s,1H),5.70(s,2H),4.57(s,2H),3.53(d,J=5.3Hz,2H),3.46(s,3H),1.29(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{26}N_8O_2$,计算值471.2,实测值471.3.

[1480] 实施例293:m-[2-(2-甲氧基乙基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1481] 

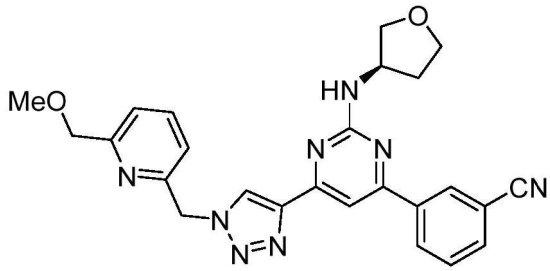
[1482] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.34-8.26(m,2H),7.82(s,1H),7.76-7.65(m,2H),7.57(t,J＝7.8Hz,1H),7.40(d,J＝7.7Hz,1H),7.10(d,J＝7.5Hz,1H),5.71(s,2H),5.58(t,J＝5.7Hz,1H),4.57(s,2H),3.73(q,J＝5.3Hz,2H),3.65-3.56(m,2H),3.48(s,3H),3.39(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O_2$,计算值457.2,实测值457.3.

[1483] 实施例294:m-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1484] 

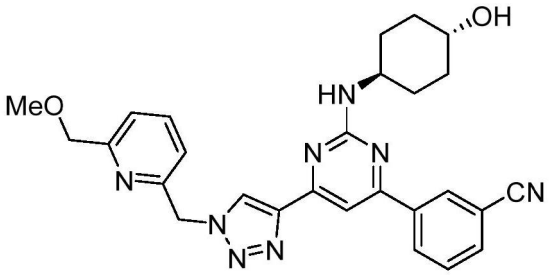
[1485] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(s,1H),8.36-8.26(m,2H),7.87(s,1H),7.79-7.67(m,2H),7.64-7.54(m,1H),7.41(d,J＝7.8Hz,1H),7.13(d,J＝7.7Hz,1H),5.73(s,2H),5.38(d,J＝7.1Hz,1H),4.74(s,1H),4.59(s,2H),4.10-3.97(m,2H),3.90(td,J＝8.4,5.5Hz,1H),3.77(dd,J＝9.3,3.5Hz,1H),3.50(s,3H),2.38(m,1H),1.94(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[1486] 实施例295:m-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1487] 

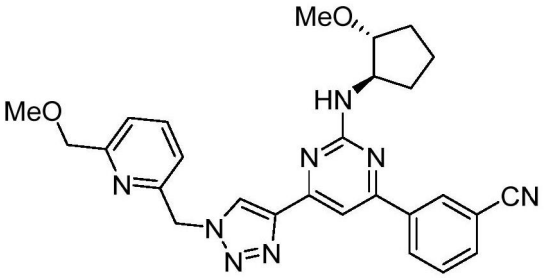
[1488] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.49-8.42(m,1H),8.35-8.26(m,2H),7.89-7.84(m,1H),7.77-7.68(m,2H),7.63-7.53(m,1H),7.40(d,J＝7.7Hz,1H),7.12(d,J＝8.2Hz,1H),5.72(s,2H),5.41(s,1H),4.74(m,1H),4.58(s,2H),4.10-3.95(m,2H),3.90(m,1H),3.82-3.71(m,1H),3.48(m,1H),2.37(m,1H),1.94(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{24}N_8O_2$,计算值469.2,实测值469.3.

[1489] 实施例296:m-[2-(4-羟基环己基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1490] 

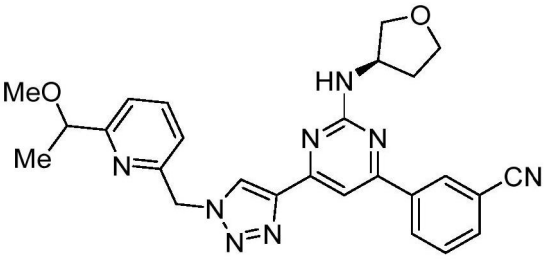
[1491] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46-8.40(m,1H),8.30(d,J=5.0Hz,2H),7.80(s,1H),7.76-7.66(m,2H),7.61-7.54(m,1H),7.43-7.36(m,1H),7.11(d,J=7.8Hz,1H),5.72(s,2H),5.14(d,J=7.8Hz,1H),4.57(s,2H),4.02-3.87(m,1H),3.70(m,1H),3.48(s,3H),2.25-2.11(m,2H),2.10-1.96(m,2H),1.57-1.43(m,2H),1.40-1.26(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_2$,计算值497.3,实测值497.3.

[1492] 实施例297:m-{2-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基氨基]-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1493] 

[1494] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(s,1H),8.32(d,J=8.2Hz,1H),8.28(s,1H),7.83(s,1H),7.77-7.66(m,2H),7.61-7.53(m,1H),7.43-7.37(m,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.72(s,2H),5.29-5.13(m,1H),4.57(s,2H),4.46-4.30(m,1H),3.73(m,1H),3.48(s,3H),3.41(s,3H),2.27(m,1H),1.94(m,1H),1.88-1.65(m,3H),1.60-1.44(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_2$,计算值497.3,实测值497.3.

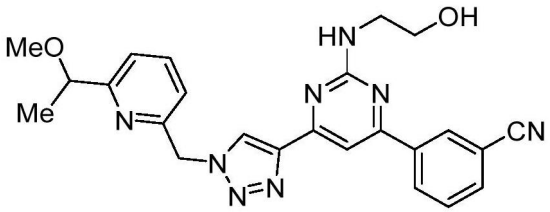
[1495] 实施例298:m-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1496] 

[1497] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H),8.32(m,2H),7.87(s,1H),7.76-7.68(m,2H),7.62-7.55(m,1H),7.41-7.36(m,1H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),5.73(s,2H),5.40(d,J=7.0Hz,1H),4.72(s,1H),4.49-4.37(m,1H),4.07-3.98(m,2H),3.94-3.85(m,1H),3.76(dd,J=9.3,3.4Hz,1H),3.32(s,3H),2.45-2.27(m,1H),1.94(dddd,J=13.0,7.4,5.7,4.0Hz,1H),1.46(d,J=6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.3.

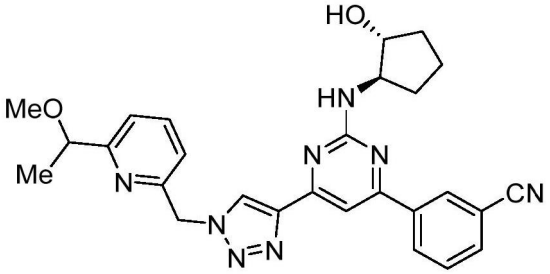
[1498] 实施例299:m-[2-(2-羟基乙基氨基)-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲

基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1499] 

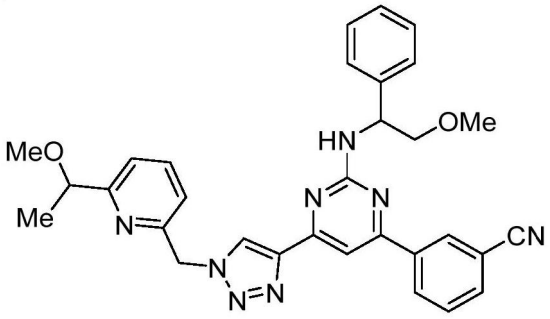
[1500] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.41(s,1H),8.35(s,1H),8.31-8.23(m,1H),7.84(s,1H),7.76-7.64(m,2H),7.57(m,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.7Hz,1H),5.72(m,3H),4.48-4.35(m,1H),3.88(m,2H),3.78-3.63(m,2H),3.32(s,3H),1.45(d,J=6.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{24}N_8O_2$,计算值457.2,实测值457.3.

[1501] 实施例300:m-{2-[(1R,2R)-2-羟基环戊基氨基]-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1502] 

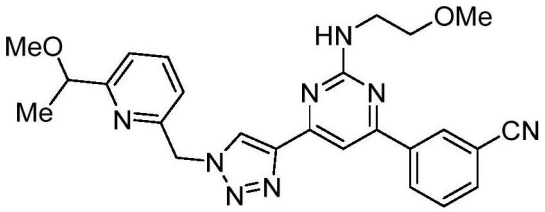
[1503] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(m,2H),8.27(d,J=8.0Hz,1H),7.86(s,1H),7.75(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.08-7.00(m,1H),5.72(s,2H),5.49(s,1H),4.43(m,1H),4.18-4.06(m,1H),4.00(s,1H),3.32(s,3H),2.26(m,1H),2.12(m,1H),1.94-1.68(m,3H),1.61(m,1H),1.46(d,J=6.6Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_2$,计算值497.2,实测值497.3.

[1504] 实施例301:m-[6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-甲氧基-1-苯基乙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1505] 

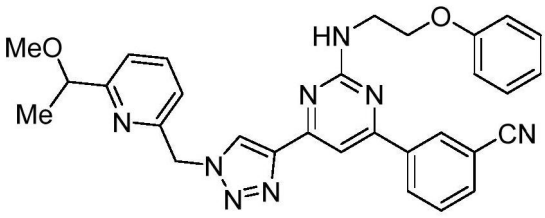
[1506] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,2H),7.80(s,1H),7.74-7.61(m,2H),7.52(m,1H),7.45(d,J=7.4Hz,3H),7.42-7.38(m,1H),7.37-7.31(m,2H),7.29-7.22(m,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.06(d,J=5.9Hz,1H),5.70(s,2H),5.25(m,1H),4.43(q,J=6.4Hz,1H),3.80-3.62(m,2H),3.40(s,3H),3.33(s,3H),1.48(d,J=5.6Hz,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{31}H_{30}N_8O_2$,计算值547.3,实测值547.3.

[1507] 实施例302:m-[2-(2-甲氧基乙基氨基)-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1508] 

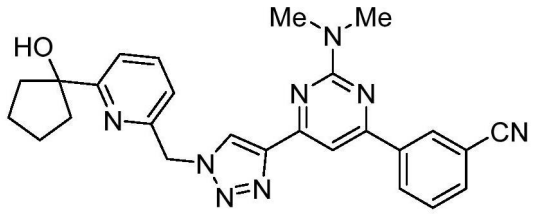
[1509] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(d,J=1.6Hz,1H),8.31(d,J=7.9Hz,2H),7.83(d,J=1.4Hz,1H),7.75-7.67(m,2H),7.61-7.52(m,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.08(d,J=7.8Hz,1H),5.72(s,2H),5.57(t,J=5.7Hz,1H),4.43(m,1H),3.73(t,J=5.2Hz,2H),3.61(t,J=5.3Hz,2H),3.39(s,3H),3.32(s,3H),1.46(d,J=6.6Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{26}N_8O_2$,计算值471.2,实测值471.3.

[1510] 实施例303:m-[6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1511] 

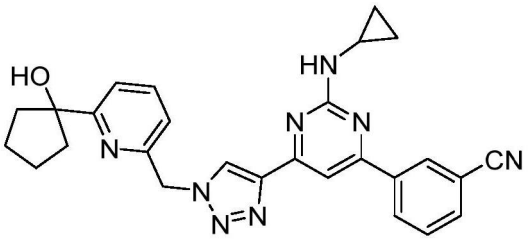
[1512] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),8.61(s,1H),8.49(d,J=8.0Hz,1H),8.04-7.96(m,1H),7.91-7.81(m,2H),7.75(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.31-7.23(m,2H),7.20(d,J=7.7Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,2H),6.91(t,J=7.3,1.1Hz,1H),5.85(s,2H),4.34(q,J=6.5Hz,1H),4.20(t,J=6.0Hz,2H),3.82(s,2H),3.19(s,3H),1.32(d,J=6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{29}N_8O_2$,计算值533.2,实测值533.3.

[1513] 实施例304:m-[2-(二甲基氨基)-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1514] 

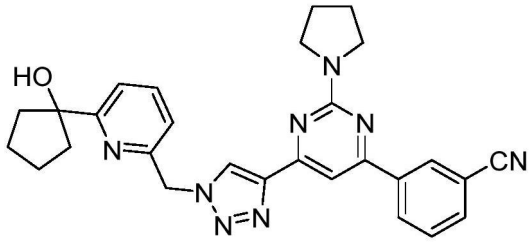
[1515] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(s,1H),8.42-8.31(m,2H),7.78(s,1H),7.77-7.68(m,2H),7.59(dd,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),5.76(s,2H),4.55(s,1H),3.30(m,6H),2.14-1.81(m,8H).MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O$,计算值467.2,实测值467.3.

[1516] 实施例305:m-[2-(环丙基氨基)-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-

1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈 

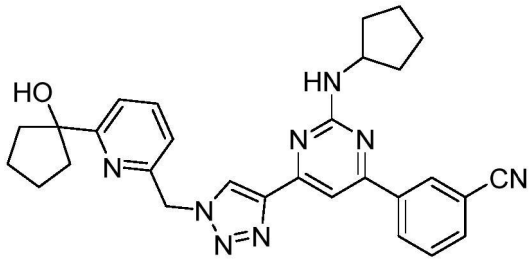
[1517] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),8.35(d,J=8.0Hz,1H),8.32(s,1H),7.89(s,1H),7.77-7.72(m,1H),7.71(dd,J=7.6Hz,1H)7.59(dd,J=7.6Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.42(s,1H),4.60(s,1H),2.90(p,J=7.9Hz,1H),2.07-1.80(m,8H),0.97-0.76(m,2H),0.63-0.57(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{26}N_8O$,计算值479.2,实测值479.3.

[1518] 实施例306:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(1-吡咯烷基)-4-嘧啶基]苄腈

[1519] 

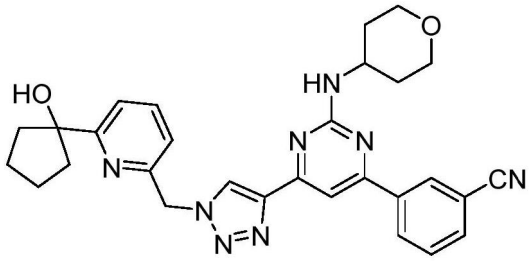
[1520] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.57-8.52(m,1H),8.38-8.30(m,2H),7.78(s,1H),7.76-7.67(m,2H),7.62-7.55(m,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),4.56(s,1H),3.69(m,4H),2.08-1.74(m,12H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_8O$,计算值493.2,实测值493.3.

[1521] 实施例307:m-[2-(环戊基氨基)-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1522] 

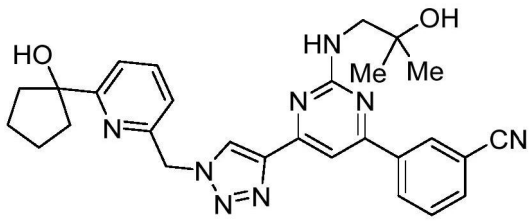
[1523] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.36-8.25(m,2H),7.81(s,1H),7.77-7.68(m,2H),7.64-7.53(m,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.21(d,J=7.2Hz,1H),4.59(s,1H),4.42(m,1H),2.18-2.07(m,2H),2.07-1.92(m,4H),1.87(m,6H),1.73(m,2H),1.54(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{30}N_8O$,计算值507.3,实测值507.3.

[1524] 实施例308:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1525] 

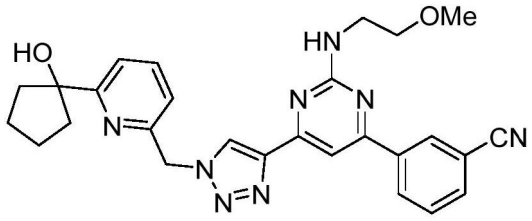
[1526] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.63-8.54(m,1H),8.52-8.42(m,1H),8.04-7.91(m,1H),7.85-7.69(m,3H),7.64(t,J=6.7Hz,1H),7.20-7.05(m,1H),5.85-5.79(m,2H),5.77-5.70(m,1H),4.16-4.00(m,1H),3.94-3.81(m,2H),3.43(s,2H),2.05-1.49(m,12H),1.22(d,J=5.0Hz,1H);LC-MS保留时间3.03min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{31}N_8O_2$,计算值523.3,实测值523.3.

[1527] 实施例309:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-羟基-2-甲基丙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1528] 

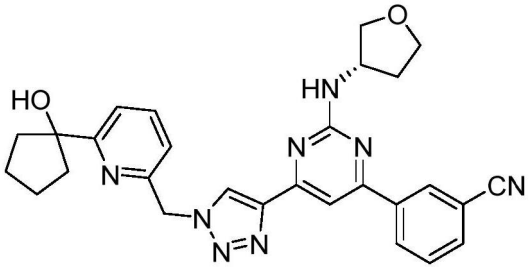
[1529] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43-8.33(m,2H),8.31-8.22(m,1H),7.83(s,1H),7.75-7.64(m,2H),7.56(dd,J=8.3,7.3Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),5.76(s,1H),5.72(s,2H),4.63(s,1H),3.53(d,J=6.1Hz,2H),2.02-1.75(m,8H),1.29(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{30}N_8O_2$,计算值511.3,实测值511.3.

[1530] 实施例310:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1531] 

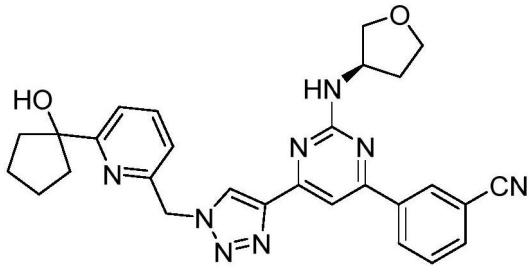
[1532] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.36-8.27(m,2H),7.82(s,1H),7.75-7.65(m,2H),7.60-7.52(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),5.73(s,2H),5.59(t,J=5.7Hz,1H),4.60(s,1H),3.73(m,2H),3.66-3.55(m,2H),3.39(s,3H),2.10-1.73(m,8H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{28}N_8O_2$,计算值597.2,实测值597.2.

[1533] 实施例311:m-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1534] 

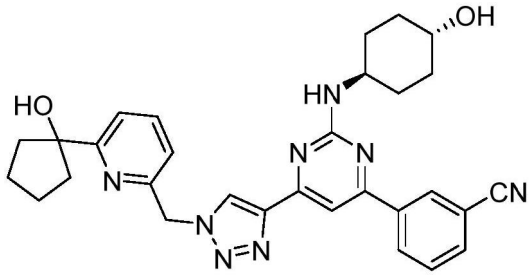
[1535] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),8.31(d,J=9.7Hz,2H),7.86(s,1H),7.78-7.66(m,2H),7.58(dd,J=8.5,7.2Hz,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.74(s,2H),5.43(d,J=7.1Hz,1H),4.72(m,1H),4.59(s,1H),4.07-3.95(m,2H),3.89(ddd,J=9.9,7.8,5.8Hz,1H),3.76(dd,J=9.3,3.4Hz,1H),2.43-2.26(m,1H),2.01-1.76(m,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_8O_2$,计算值509.2,实测值509.2.

[1536] 实施例312:m-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1537] 

[1538] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H),8.34-8.24(m,2H),7.85(s,1H),7.78-7.66(m,2H),7.62-7.54(m,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.74(s,2H),5.55-5.33(m,1H),4.73(s,1H),4.60(s,1H),4.09-3.95(m,2H),3.89(m,1H),3.76(dd,J=9.3,3.5Hz,1H),2.44-2.28(m,1H),2.08-1.76(m,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{28}N_8O_2$,计算值509.2,实测值509.3.

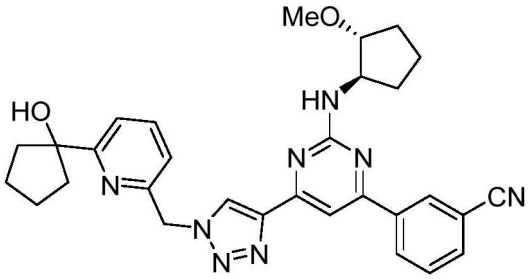
[1539] 实施例313:m-[2-(4-羟基环己基氨基)-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1540] 

[1541] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.44(s,1H),8.30(m,2H),7.81(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.63-7.55(m,1H),7.42-7.34(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.10(d,J=7.9Hz,1H),4.62(s,1H),3.96(m,1H),3.76-3.63(m,1H),2.20(s,1H),2.11-1.26(m,16H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{32}N_8O_2$,计算值537.3,实测值537.3.

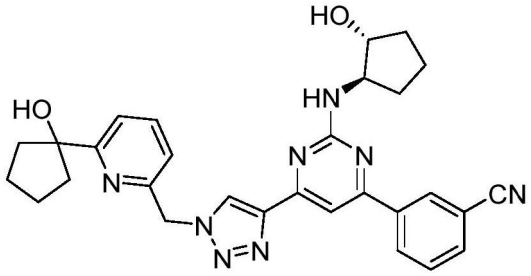
[1542] 实施例314:m-{2-[(1R,2R)-2-甲氧基环戊基氨基]-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-

2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1543] 

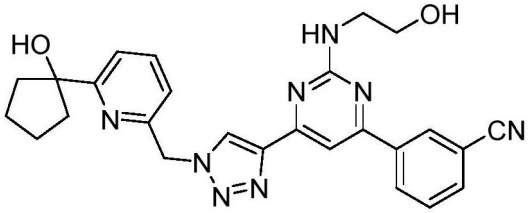
[1544] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(s,1H),8.33(d,J=8.0Hz,1H),8.30-8.23(m,1H),7.84(s,1H),7.77-7.67(m,2H),7.58(t,J=7.8Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.21(d,J=7.2Hz,1H),4.60(s,1H),4.47-4.31(m,1H),3.73(dt,J=6.5,3.5Hz,1H),3.41(s,3H),2.35-2.17(m,1H),2.08-1.65(m,12H),1.54(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{32}N_8O_2$,计算值537.3,实测值537.4.

[1545] 实施例315:m-{2-[(1R,2R)-2-羟基环戊基氨基]-6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基}苄腈

[1546] 

[1547] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.43(m,2H),8.26(d,J=7.7Hz,1H),7.84(s,1H),7.77-7.72(m,1H),7.72-7.65(m,1H),7.62-7.55(m,1H),7.41-7.33(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),6.38(s,1H),5.72(s,2H),5.53(m,1H),4.66(m,1H),3.98(s,1H),2.34-2.21(m,2H),2.12(m,2H),2.04-1.68(m,8H),1.61(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{30}N_8O_2$,计算值523.3,实测值523.4.

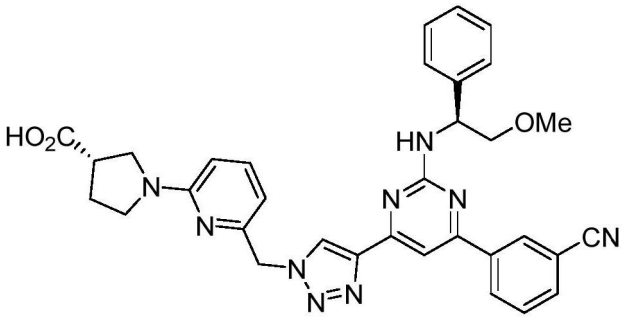
[1548] 实施例316:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-羟基乙基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1549] 

[1550] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48-8.38(m,2H),8.35-8.26(m,1H),7.87(s,1H),7.80-7.68(m,2H),7.60(t,J=7.9Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.68(s,1H),3.89(t,J=4.9Hz,2H),3.72(t,J=5.4Hz,2H),2.01(m,4H),1.88(m,2H),1.61(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_2$,计算值483.2,实测值483.3.

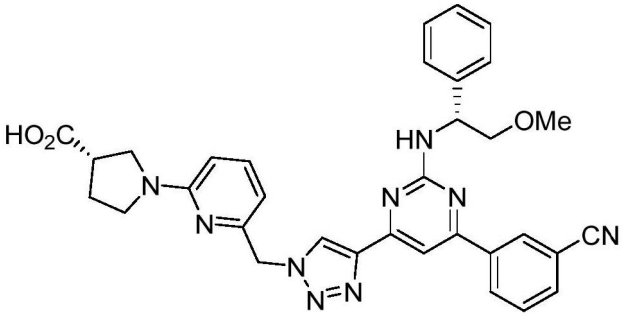
[1551] 实施例317:(S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-2-甲氧基-1-苯基乙基氨基]-6-(m-氰基苯

基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-吡咯烷羧酸

[1552] 

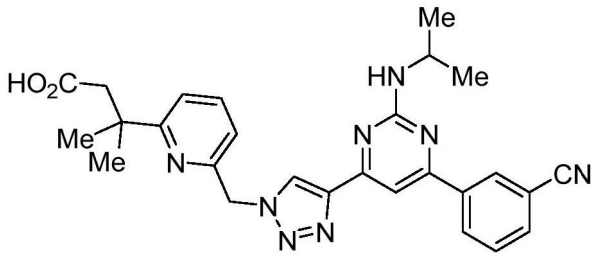
[1553] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78-8.36(m,4H),7.95(s,1H),7.73(d,J=19.9Hz,2H),7.51(m,2H),7.47-7.40(m,1H),7.29(m,2H),7.19(s,1H),6.38(s,1H),6.32(dd,J=8.6,3.3Hz,1H),5.57(s,2H),5.36(s,1H),3.73(s,1H),3.55(m,2H),3.28(m,5H),2.65(s,1H),1.99(m,2H),1.29-1.07(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{33}H_{31}N_9O_3$,计算值602.3,实测值602.4.

[1554] 实施例318:(S)-1-{6-[(4-{2-[(R)-2-甲氧基-1-苯基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-吡咯烷羧酸

[1555] 

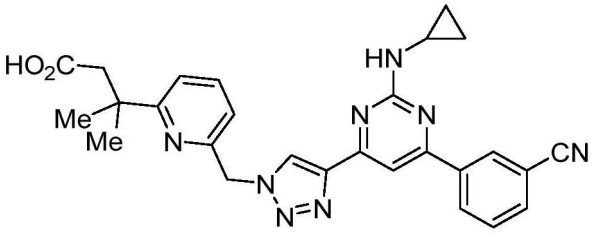
[1556] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78-8.36(m,4H),7.95(s,1H),7.73(d,J=19.9Hz,2H),7.51(m,2H),7.47-7.40(m,1H),7.29(m,2H),7.19(s,1H),6.38(s,1H),6.32(dd,J=8.6,3.3Hz,1H),5.57(s,2H),5.36(s,1H),3.73(s,1H),3.55(m,2H),3.28(m,5H),2.65(s,1H),1.99(m,2H),1.29-1.07(m,1H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{33}H_{31}N_9O_3$,计算值602.3,实测值602.4.

[1557] 实施例319:3-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(异丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[1558] 

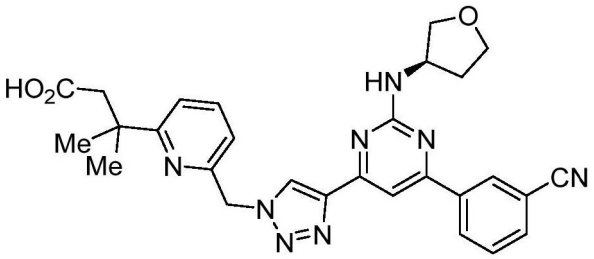
[1559] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,1H),8.61(s,1H),8.49(d,J=8.0Hz,1H),8.00(d,J=7.8Hz,1H),7.83-7.70(m,3H),7.43-7.34(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,1H),5.82(s,2H),4.34-4.16(m,1H),2.66(s,2H),1.33(s,6H),1.22(d,J=6.3Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_2$,计算值497.2,实测值497.4.

[1560] 实施例320:3-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(环丙基氨基)-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[1561] 

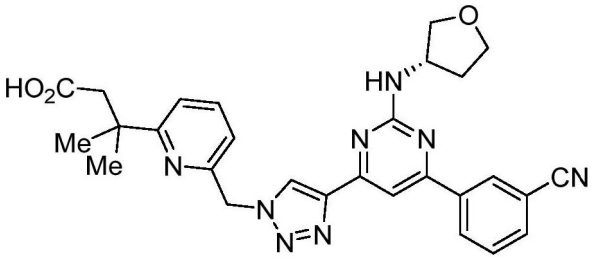
[1562] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.84-8.68(m,1H),8.63(s,1H),8.57-8.47(m,1H),8.00(d,J=7.7Hz,1H),7.86(s,1H),7.80-7.72(m,2H),7.65(s,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.82(s,2H),2.95-2.87(m,1H),2.66(s,2H),1.33(s,6H),0.77-0.70(m,2H),0.59-0.52(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{26}N_8O_2$,计算值495.2,实测值495.3.

[1563] 实施例321:3-{6-[(4-{2-[(R)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-甲基丁酸

[1564] 

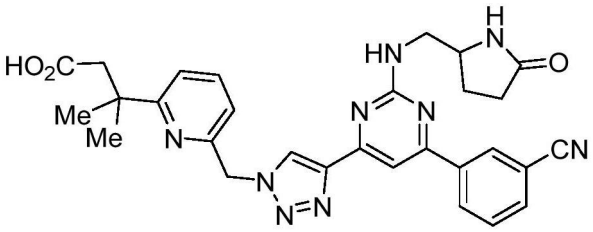
[1565] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.50(s,1H),8.01(d,J=7.8Hz,1H),7.85(s,1H),7.80-7.72(m,2H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.82(s,2H),4.56(s,1H),4.01(dd,J=8.8,6.2Hz,1H),3.87(q,J=7.5Hz,1H),3.80-3.71(m,1H),3.67-3.55(m,1H),2.66(s,2H),2.29-2.16(m,1H),2.05-1.90(m,1H),1.33(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{29}N_8O_3$,计算值525.2,实测值525.3.

[1566] 实施例322:3-{6-[(4-{2-[(S)-四氢呋喃-3-基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-嘧啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-甲基丁酸

[1567] 

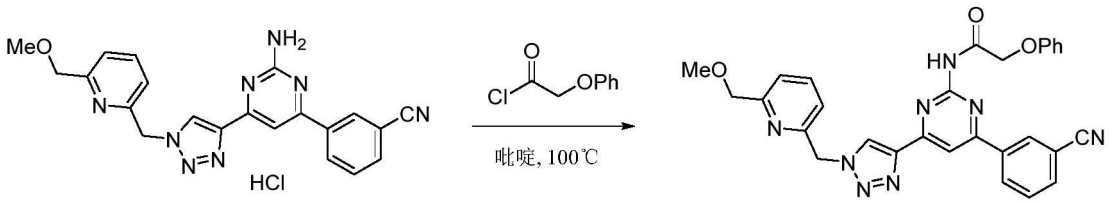
[1568] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,1H),8.55-8.46(m,1H),8.01(d,J=6.5Hz,1H),7.85(s,1H),7.82-7.71(m,2H),7.39(d,J=7.9Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.82(s,2H),4.63-4.47(m,1H),4.01(dd,J=8.8,6.2Hz,1H),3.92-3.82(m,1H),3.81-3.71(m,1H),3.67-3.56(m,1H),2.66(s,2H),2.29-2.16(m,1H),2.04-1.90(m,1H),1.33(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{28}H_{29}N_8O_3$,计算值525.2,实测值525.3.

[1569] 实施例323:3-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-{[(5-氧代-2-吡咯烷基)甲基]氨基}-4-嘧啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-甲基丁酸

[1570] 

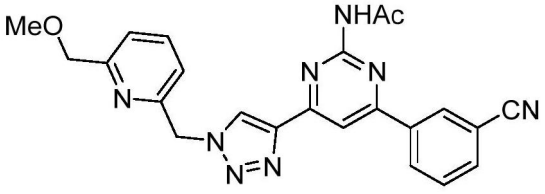
[1571] 以类似实施例250的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(m,1H),8.60(s,1H),8.49(m,3H),7.99(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.74(m,2H),7.50(s,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),5.79(s,2H),3.63(m,3H),2.68-2.60(m,2H),2.24-2.02(m,3H),1.82(m,1H),1.37-1.24(s,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{29}N_9O_3$,计算值552.2,实测值552.3.

[1572] 实施例324:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1573] 

[1574] 将室温下搅拌的m-[2-氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈(20mg,0.045mmol)和苯氧乙酰氯(8mg,0.045mmol)于吡啶中的反应混合物加热至100℃经30分钟。将其冷却至室温,用水稀释,乙酸乙酯萃取,通过反相HPLC纯化以及之后通过快速柱纯化,得到纯化合物(20mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.89(d,J=2.1Hz,1H),8.74(d,J=1.9Hz,1H),8.66-8.56(m,1H),8.44-8.33(m,1H),8.20-7.91(m,1H),7.75-787(m,2H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.30-7.15(m,3H),6.98-6.90(m,2H),5.85(d,J=2.0Hz,2H),5.78-5.67(m,1H),5.17(d,J=1.9Hz,2H),4.43(d,J=1.9Hz,2H),3.31(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{24}N_8O_3$,计算值533.2,实测值533.3.

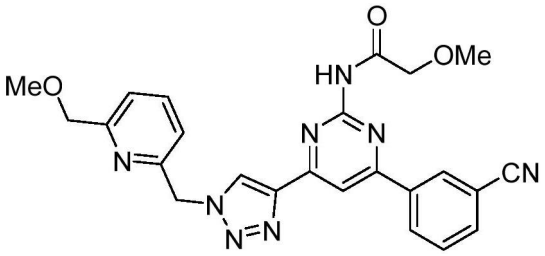
[1575] 实施例325:m-[2-乙酰基氨基-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1576] 

[1577] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.40(s,1H),8.39-8.33(m,1H),8.26(s,1H),8.07(brs,1H),7.84-7.78(m,1H),7.73(dd,J=7.6,7.6Hz,1H),7.65(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.20-7.13(m,1H),5.74(s,2H),4.59(s,2H),4.12(qd,J=7.2,1.6Hz,1H),3.50(s,3H),2.65(s,3H).MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{20}N_8O_2$,计算值441.2,实测值:441.3.

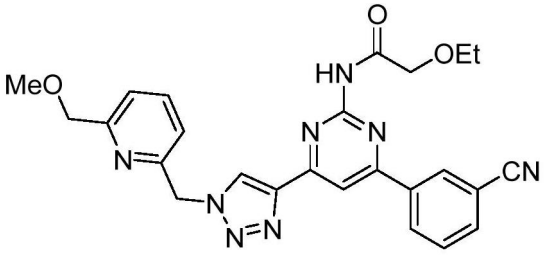
[1578] 实施例326:m-[2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲

基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1579] 

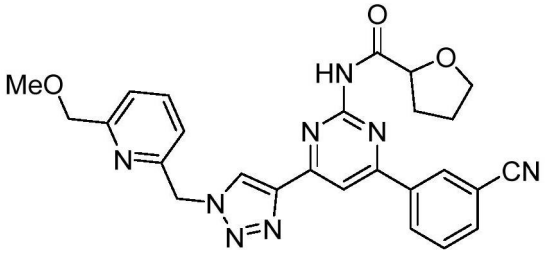
[1580] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。LC-MS保留时间2.91min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{23}N_8O_3$,计算值471.2,实测值471.3.

[1581] 实施例327:m-[2-(2-乙氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1582] 

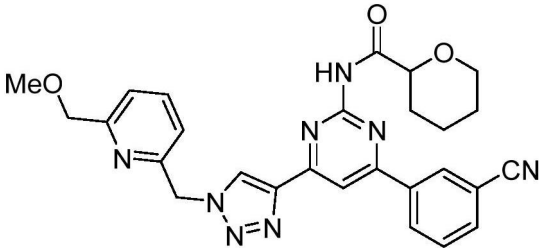
[1583] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.07(s,1H),8.56-8.51(m,1H),8.47(d,J=0.7Hz,1H),8.43(ddt,J=8.0,1.8,0.9Hz,1H),8.34-8.28(m,1H),7.84-7.77(m,1H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.42(d,J=7.8Hz,1H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),5.74(s,2H),4.59(s,2H),4.18(s,2H),3.78-3.64(m,2H),3.49(s,3H),1.36(td,J=7.0,0.7Hz,3H);LC-MS保留时间3.03min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_3$,计算值485.2,实测值485.3.

[1584] 实施例328:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[(四氢呋喃-2-基)羰基氨基]-4-嘧啶基]苄腈

[1585] 

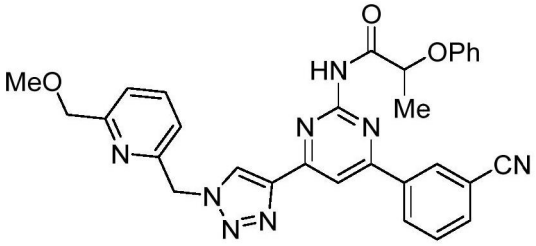
[1586] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.31(s,1H),8.55(t,J=1.7Hz,1H),8.47(s,1H),8.45-8.40(m,1H),8.31(d,J=1.3Hz,1H),7.80(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.42(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),5.74(s,2H),4.59(s,2H),4.57-4.51(m,1H),4.14(q,J=7.0Hz,1H),4.06-3.97(m,1H),3.50(s,3H),2.45-2.19(m,2H),1.99(dp,J=13.3,6.1Hz,2H);LC-MS保留时间3.03min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_8O_3$,计算值497.2,实测值497.3.

[1587] 实施例329:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-[(四氢-2H-吡喃-2-基)羰基氨基]-4-嘧啶基]苄腈

[1588] 

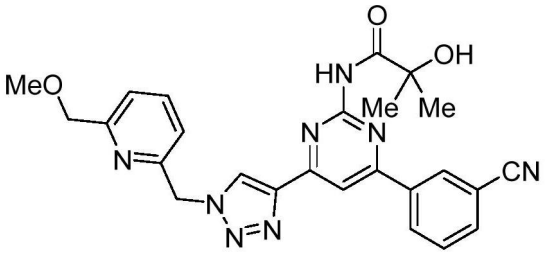
[1589] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(s,1H),8.56(tt,J=1.7,0.8Hz,1H),8.48(d,J=1.3Hz,1H),8.44(ddd,J=8.0,1.9,1.2Hz,1H),8.30(d,J=1.3Hz,1H),7.82-7.68(m,3H),7.67-7.61(m,1H),7.42(d,J=7.7Hz,1H),7.10(d,J=7.7Hz,1H),5.78-5.60(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),2.23(d,J=11.8Hz,1H),1.94(d,J=28.3Hz,2H),1.76-1.44(m,6H);LC-MS保留时间3.33min LC-MS,方法A,ESI MS $[M+H]^+$对于$C_{27}H_{27}N_8O_3$,计算值511.2,实测值511.3.

[1590] 实施例330:m-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基丙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1591] 

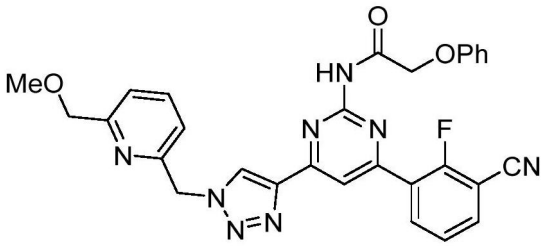
[1592] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.06(s,1H),8.53(s,1H),8.48(s,1H),8.45-8.37(m,1H),8.32(s,1H),7.84-7.76(m,1H),7.72(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.64(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.42(d,J=7.8Hz,1H),7.39-7.30(m,2H),7.12(d,J=7.8Hz,1H),7.09-6.99(m,3H),5.74(s,2H),4.89(brs,1H),4.59(s,2H),3.50(s,3H),1.72(d,J=6.4Hz,3H).MS$[M+H]^+$对于$C_{30}H_{26}N_8O_3$,计算值547.2,实测值:547.3.

[1593] 实施例331:m-[2-(2-羟基-2-甲基丙酰基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1594] 

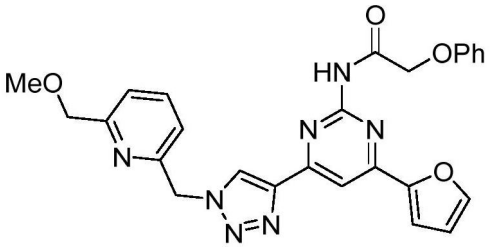
[1595] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),8.93(s,1H),8.76(s,1H),8.64(d,J=8.0Hz,1H),8.40(s,1H),8.04(d,J=7.8Hz,1H),7.86(t,J=7.8Hz,1H),7.77(t,J=7.9Hz,1H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),5.84(s,2H),4.45(s,2H),3.33(s,3H),1.39(s,6H);LC-MS保留时间2.85min LC-MS,方法A,ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_3$,计算值485.2,实测值485.3.

[1596] 实施例332:2-氟代-3-[6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1597] 

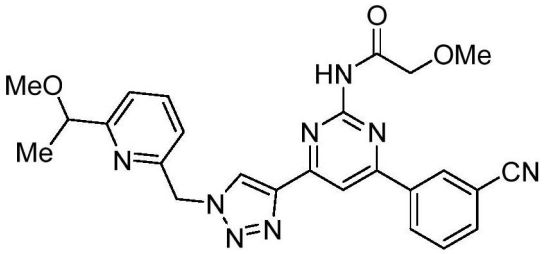
[1598] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(brs,1H),8.51(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),8.46(s,1H)8.40(s,1H),7.78(dd,J=7.6,7.6Hz,1H),7.72(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.50-7.39(m,2H),7.36(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),7.09-6.99(m,2H),5.74(s,2H),4.79(s,2H),4.59(s,2H),3.50(s,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{23}FN_8O_3$,计算值551.2,实测值:551.3.

[1599] 实施例333:1-[6-(2-呋喃基)-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基氨基]-2-苯氧基-1-乙酮

[1600] 

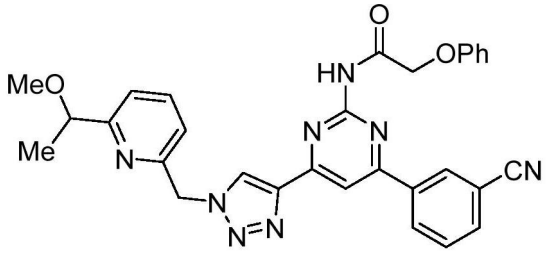
[1601] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.85(s,1H),8.45-8.40(m,1H),8.20-8.18(m,1H),7.71(td,J=7.9,2.1Hz,1H),7.67-7.64(m,1H),7.44-7.39(m,1H),7.39-7.30(m,3H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),7.08-7.00(m,3H),6.61(ddd,J=3.5,2.6,1.6Hz,1H),5.74(d,J=2.0Hz,2H),4.83(s,2H),4.59(d,J=1.9Hz,2H),3.49(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{23}N_7O_4$,计算值498.2,实测值498.3.

[1602] 实施例334:m-[2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1603] 

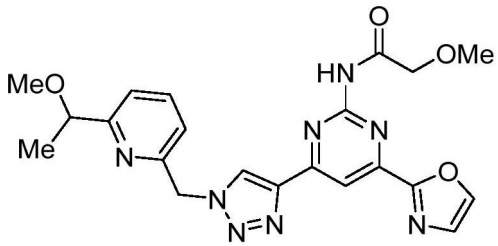
[1604] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),8.56-8.51(m,1H),8.49(s,1H),8.42(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),8.32(s,1H),7.80(dq,J=7.7,1.4Hz,1H),7.68(dtd,J=27.0,7.8,1.1Hz,2H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.09(dd,J=7.8,1.2Hz,1H),5.74(s,2H),4.43(q,J=6.5Hz,1H),4.16(s,2H),3.56(s,3H),3.33(s,3H),1.46(dd,J=6.5,1.2Hz,3H);LC-MS保留时间3.00min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_8O_3$,计算值485.2,实测值485.3.

[1605] 实施例335:m-[6-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1606] 

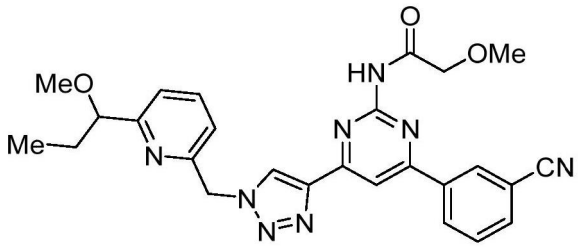
[1607] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),8.91(s,1H),8.74(s,1H),8.60(d,J=8.0Hz,1H),8.37(d,J=0.9Hz,1H),8.04(d,J=7.5Hz,1H),7.82(dt,J=25.2,7.8Hz,2H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.27(dd,J=8.4,7.0Hz,2H),7.19(d,J=7.7Hz,1H),6.93(ddd,J=12.2,6.6,3.8Hz,3H),5.86(s,2H),5.18(s,2H),4.30(q,J=6.5Hz,1H),3.16(d,J=0.9Hz,3H),1.42-1.21(m,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{26}N_8O_3$,计算值547.2,实测值548.3.

[1608] 实施例336:1-[4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(1,3-噁唑-2-基)-2-嘧啶基氨基]-2-苯氧基-1-乙酮

[1609] 

[1610] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.86(s,1H),8.42(s,1H),8.22(s,1H),7.85(t,J=8.0Hz,1H),7.52(s,1H),7.44(d,J=8.6Hz,1H),7.34-7.25(m,3H),7.05(d,J=7.9Hz,2H),6.98(t,J=7.4Hz,1H),5.82(s,2H),5.13(s,2H),4.40(q,J=6.5Hz,1H),3.26(s,3H),1.38(d,J=6.5Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_8O_4$,计算值513.2,实测值513.3.

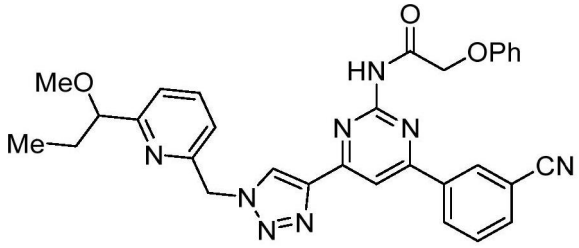
[1611] 实施例337:m-[2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(1-甲氧基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1612] 

[1613] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供16mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.90(d,J=1.1Hz,1H),8.75(d,J=1.5Hz,1H),8.66-8.56(m,1H),8.37(d,J=1.1Hz,1H),8.12-7.98(m,1H),7.87(t,J=7.8Hz,1H),7.80(t,J=7.9Hz,1H),7.35(d,J=7.8Hz,1H),7.21(d,J=7.7Hz,1H),5.88(s,2H),4.38(s,2H),4.13(t,J=6.2Hz,1H),3.39(s,3H),3.18(s,3H),1.68(p,J=7.0Hz,2H),0.84-0.72(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_8O_3$,计算值499.2,实测值499.3.

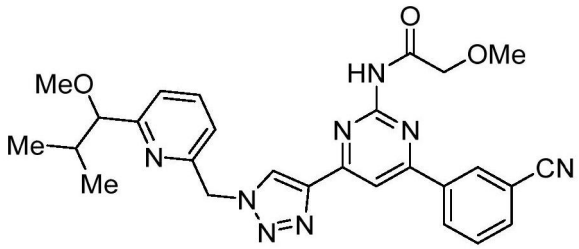
[1614] 实施例338:m-[6-(1-{[6-(1-甲氧基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-

基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1615] 

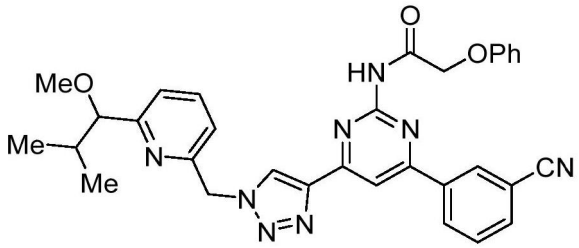
[1616] 以类似实施例324的方式合成标题化合物，从而提供31mg棕褐色固体。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ9.03(s,1H),8.56-8.46(m,2H),8.45-8.39(m,1H),8.38-8.26(m,1H),7.80(dq,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.71(td,J＝7.9,1.9Hz,1H),7.64(td,J＝7.7,1.7Hz,1H),7.41-7.31(m,3H),7.12-7.01(m,4H),5.79-5.68(m,2H),4.80(s,2H),4.21(dd,J＝7.0,5.4Hz,1H),3.31(s,3H),1.87-1.72(m,2H),0.97-0.84(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{31}H_{28}N_8O_3$,计算值561.2,实测值561.4.

[1617] 实施例339:m-[2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1618] 

[1619] 以类似实施例324的方式合成标题化合物，从而提供16mg棕褐色固体。^{1}H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ10.53(s,1H),8.89(d,J＝1.3Hz,1H),8.75(d,J＝1.7Hz,1H),8.61(d,J＝8.0Hz,1H),8.37(d,J＝1.4Hz,1H),8.12-7.99(m,1H),7.87(t,J＝7.8Hz,1H),7.80(t,J＝7.8Hz,1H),7.31(d,J＝7.8Hz,1H),7.22(d,J＝7.7Hz,1H),5.88(s,2H),4.38(s,2H),3.92(d,J＝5.8Hz,1H),3.39(s,3H),3.16(s,3H),1.94(q,J＝6.7Hz,1H),0.80(dd,J＝6.7,1.3Hz,3H),0.71(dd,J＝6.9,1.3Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{28}N_8O_3$,计算值513.2,实测值513.4.

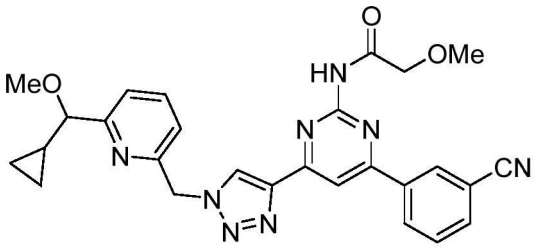
[1620] 实施例340:m-[6-(1-{[6-(1-甲氧基-2-甲基丙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1621] 

[1622] 以类似实施例324的方式合成标题化合物，从而提供33mg棕褐色固体。^{1}H NMR (400MHz,$CDCl_3$) δ9.00(s,1H),8.55-8.51(m,1H),8.50(d,J＝1.6Hz,1H),8.46-8.40(m,1H),8.33(d,J＝1.6Hz,1H),7.81(dt,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.74-7.60(m,2H),7.40-7.31(m,3H),7.26(d,J＝2.7Hz,1H),7.11-7.01(m,3H),5.75(s,2H),4.80(s,2H),4.00(dd,J＝6.3,

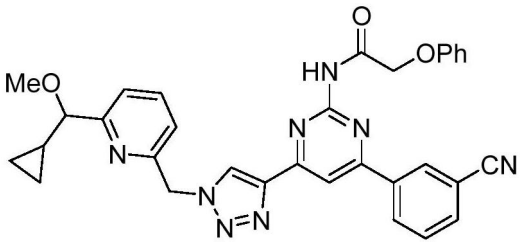
1.7Hz,1H),3.28(s,3H),2.10-1.97(m,1H),0.92(dd,J=6.8,1.7Hz,3H),0.82(dd,J=6.8,1.7Hz,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{32}H_{30}N_8O_3$,计算值575.3,实测值575.4.

[1623] 实施例341:m-[6-(1-{[6-(环丙基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1624] 

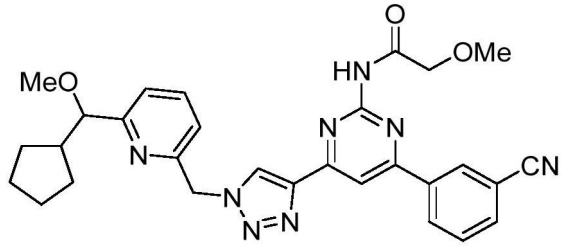
[1625] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供17mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.53(s,1H),8.90(d,J=1.4Hz,1H),8.75(s,1H),8.61(d,J=7.7Hz,1H),8.37(d,J=1.3Hz,1H),8.11-8.03(m,1H),7.90-7.83(m,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.39(d,J=7.8Hz,1H),7.24(d,J=7.7Hz,1H),5.89(s,2H),4.38(s,2H),3.67(d,J=7.7Hz,1H),3.39(s,3H),3.19(s,3H),1.16-0.97(m,1H),0.55-0.37(m,2H),0.35-0.16(m,2H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{26}N_8O_3$,计算值511.2,实测值511.3.

[1626] 实施例342:m-[6-(1-{[6-(环丙基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1627] 

[1628] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供31mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(s,1H),8.54-8.48(m,2H),8.41(ddt,J=8.0,1.8,1.1Hz,1H),8.32(d,J=1.1Hz,1H),7.79(dq,J=7.7,1.3Hz,1H),7.71(td,J=7.8,1.1Hz,1H),7.67-7.60(m,1H),7.40(dt,J=7.8,1.0Hz,1H),7.37-7.31(m,2H),7.12(dt,J=7.7,1.1Hz,1H),7.08-7.00(m,3H),5.75(s,2H),4.79(s,2H),3.72(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),3.32(s,3H),1.18-1.08(m,1H),0.91-0.79(m,1H),0.62(dddd,J=12.1,8.6,5.7,1.1Hz,1H),0.54-0.34(m,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{32}H_{28}N_8O_3$,计算值573.2,实测值573.3.

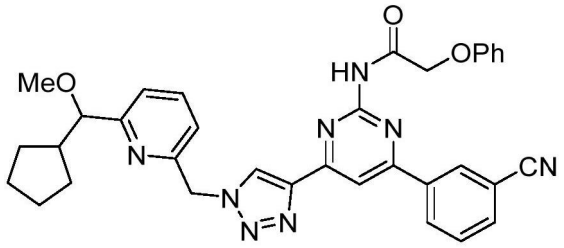
[1629] 实施例343:m-[6-(1-{[6-(环戊基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1630] 

[1631] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供15mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.52(s,1H),8.89(d,J=1.4Hz,1H),8.74(dd,J=2.4,1.1Hz,1H),

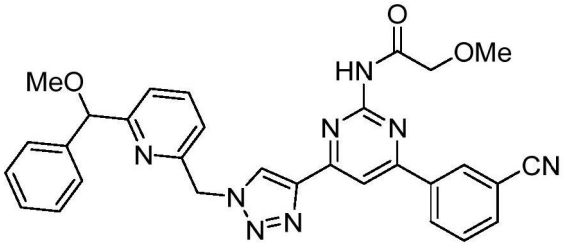
8.61(d,J＝8.1Hz,1H),8.36(d,J＝1.3Hz,1H),8.05(dd,J＝7.5,1.4Hz,1H),7.88-7.76(m,2H),7.34(d,J＝7.8Hz,1H),7.23(d,J＝7.7Hz,1H),5.88(s,2H),4.37(d,J＝1.3Hz,2H),3.96(d,J＝7.8Hz,1H),3.39(s,3H),3.13(s,3H),2.21-2.09(m,1H),1.59(d,J＝10.3Hz,1H),1.51-1.09(m,7H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{30}N_8O_3$,计算值539.3,实测值539.3.

[1632] 实施例344:m-[6-(1-{[6-(环戊基甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1633] 

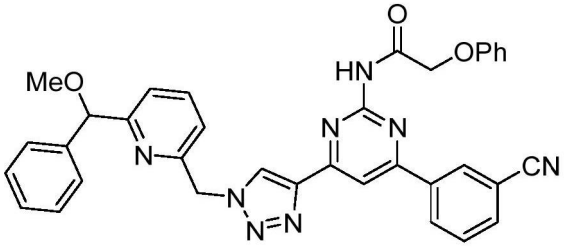
[1634] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供15mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.92(d,J＝1.4Hz,1H),8.76(d,J＝1.7Hz,1H),8.66-8.53(m,1H),8.38(d,J＝1.3Hz,1H),8.06(dd,J＝7.8,1.4Hz,1H),7.94-7.73(m,2H),7.37-7.17(m,4H),7.04-6.85(m,3H),5.88(s,2H),5.19(s,2H),3.95(d,J＝7.6Hz,1H),3.11(s,3H),2.14(q,J＝7.7Hz,1H),1.58(d,J＝9.6Hz,1H),1.53-1.08(m,7H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{34}H_{32}N_8O_3$,计算值601.3.

[1635] 实施例345:m-[2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-6-(1-{[6-(甲氧基苯甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-嘧啶基]苄腈

[1636] 

[1637] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供17mg棕褐色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.54(s,1H),8.86(d,J＝1.4Hz,1H),8.76(d,J＝1.5Hz,1H),8.62(d,J＝7.7Hz,1H),8.37(d,J＝1.5Hz,1H),8.06(d,J＝7.9Hz,1H),7.89-7.76(m,2H),7.49(d,J＝7.9Hz,1H),7.33(d,J＝7.9Hz,2H),7.27-7.14(m,4H),5.85(s,2H),5.32(s,1H),4.38(s,2H),3.39(s,3H),3.30(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{26}N_8O_3$,计算值547.2,实测值547.3.

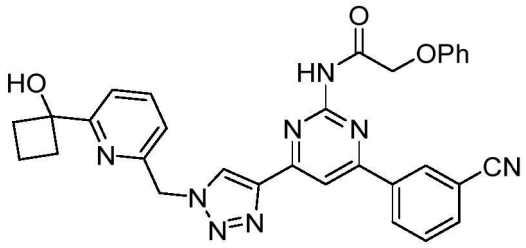
[1638] 实施例346:m-[6-(1-{[6-(甲氧基苯基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1639] 

[1640] 以类似实施例324的方式合成标题化合物,从而提供31mg棕褐色固体。^{1}H NMR

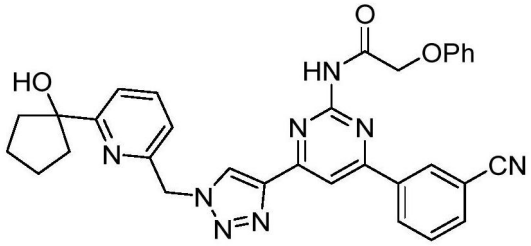
(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(s,1H),8.54(td,J=1.7,0.9Hz,1H),8.48-8.39(m,2H),8.37-8.29(m,1H),7.81(dq,J=8.6,1.2Hz,1H),7.73-7.61(m,2H),7.52-7.47(m,1H),7.40(dtd,J=6.8,1.3,0.7Hz,2H),7.38-7.32(m,2H),7.32-7.27(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.10-7.02(m,4H),5.70(d,J=2.1Hz,2H),5.37(s,1H),4.81(s,2H),3.43(s,3H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{35}H_{28}N_8O_3$,计算值609.2,实测值609.4.

[1641] 实施例347:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1642] 

[1643] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(brs,1H),8.54(s,1H),8.46(s,1H),8.43(d,J=7.8Hz,1H)8.34(s,1H),7.85-7.75(m,2H),7.66(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.59(d,J=7.8Hz,1H),7.36(dd,J=7.8,7.8Hz,2H),7.15(d,J=7.8Hz,1H),7.12-6.97(m,3H),5.77(s,2H),4.79(s,2H),2.66-2.43(m,4H),2.20-2.01(m,1H),1.96-1.80(m,1H).MS[M+H]$^+$对于$C_{31}H_{26}N_8O_3$,计算值559.2,实测值:559.4.

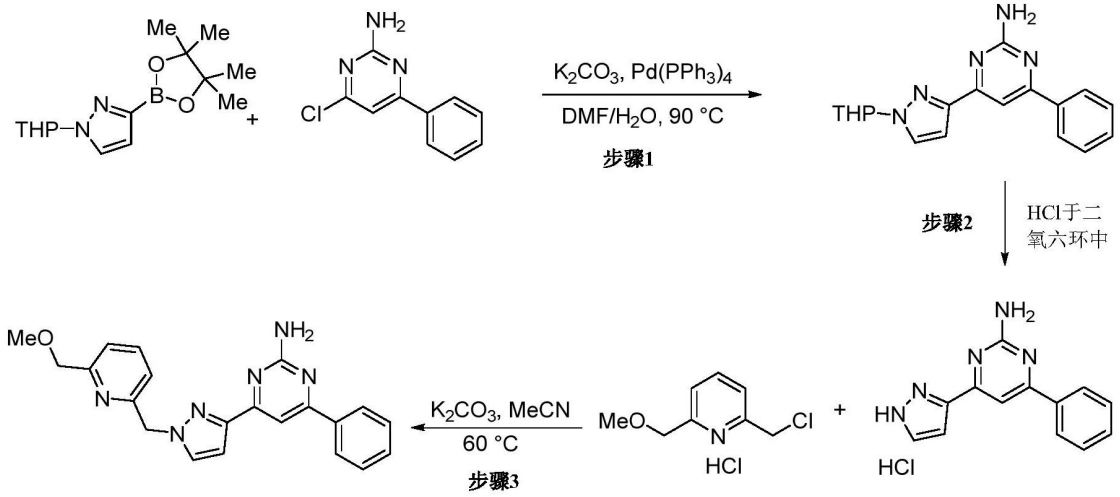
[1644] 实施例348:m-[6-(1-{[6-(1-羟基环戊基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(2-苯氧基乙酰基氨基)-4-嘧啶基]苄腈

[1645] 

[1646] 以类似实施例324的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(brs,1H),8.54(s,1H),8.46(s,1H),8.46-8.40(m,1H),8.34(s,1H),7.82(d,J=7.8Hz,1H),7.73(dd,J=7.8,7.8Hz,2H),7.66(dd,J=7.8,7.8Hz,2H),7.44-7.27(m,2H),7.14-6.97(m,3H),5.77(s,2H),4.79(brs,2H),2.07-1.91(m,8H).MS[M+H]$^+$对于$C_{32}H_{28}N_8O_3$,计算值573.2,实测值:573.4.

[1647] 实施例349:6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-吡唑-3-基)-4-苯基-2-嘧啶基胺

[1648]



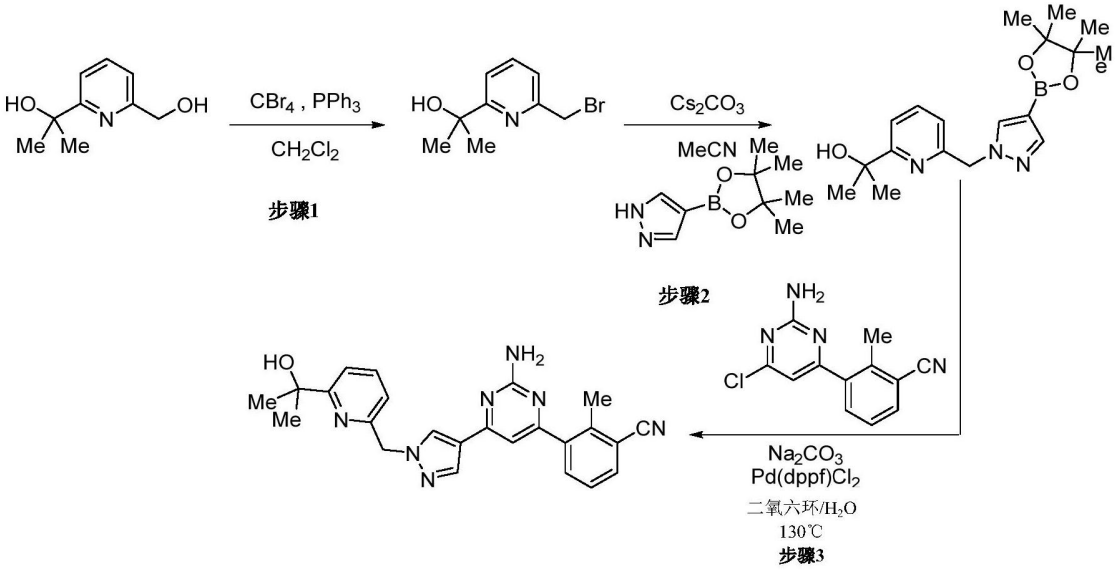
[1649] 步骤1:将3-吡唑硼酸盐衍生物(875mg,3.2mmol)、氯代嘧啶衍生物(500mg,2.5mmol)和K_2CO_3的混合物(1.04g,7.5mmol)悬浮于10mLDMF和2.5mL H_2O中。将内容物通过将N_2鼓泡通过溶液脱气。向该脱气的反应混合物中加入$Pd(PPh_3)_4$(290mg,0.25mmol)并加热至90℃经10h。在将反应冷却至室温后,加入10mL盐水并将水层用EtOAc(2x25mL)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以收获期望产物(522mg,65%)。

[1650] 步骤2:向来自步骤1的THP-吡唑(114mg,0.36mmol)于2mL MeOH中的溶液中加入2mL于二氧六环中的4N HCl。将反应在室温下搅拌1h。将溶剂在压力下蒸发并且粗产物不经进一步纯化被用于于下一步骤。

[1651] 步骤3:向来自步骤2的产物(0.36mmol)、氯代甲基吡啶衍生物(112.4mg,0.54mmol)于干燥的2mL的MeCN中的混合物中加入K_2CO_3(248mg,1.8mmol)。将反应混合物在60℃下加热5h。在将反应冷却至室温后,加入10mL盐水,水层使用EtOAc(2x10mL)萃取水层。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,以收获期望产物A0001028(94mg,70%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10-8.01(m,1H),7.68-7.61(m,2H),7.58(d,J=2.4Hz,1H),7.48-7.44(m,3H),7.34(d,J=7.7Hz,1H),6.98(d,J=2.4Hz,1H),6.92-6.87(m,1H),5.56(s,4H),5.43(s,2H),4.58(s,2H),3.48(s,3H).ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{21}H_{20}N_6O$,计算值373.2,实测值373.2.

[1652] 实施例350:6-[2-氨基-6-(1-{[6-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲基苯甲腈(toluonitrile)

[1653]

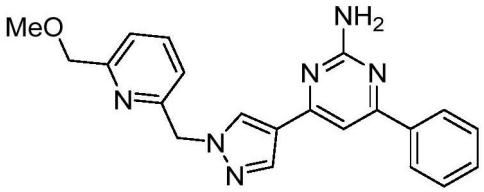


[1654] 步骤1:在N_2中,向2-(6-(羟基甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(2.13g,12.7mmol,1.0当量)于CH_2Cl_2(127mL,0.1M)的溶液中加入CBr_4(4.7g,14.0mmol,1.1当量),随后加入三苯基膦(3.7g,14.0mmol,1.1当量)。所得的混合物在室温下搅拌4h。这之后,将反应混合物转移至分液漏斗中并用饱和的$NaHCO_3$(150mL)水溶液洗涤。收集有机相,用$MgSO_4$干燥,并真空浓缩。将所得的油通过柱色谱法(CH_2Cl_2→9:1的CH_2Cl_2:MeOH)纯化,从而得到黄色油状的2-(6-(溴代甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇(2.0g,收率69%)。

[1655] 步骤2:将2-(6-(溴代甲基)吡啶-2-基)丙-2-酮(1.0g,4.3mmol,1.0当量)和4-吡唑硼酸频哪醇(pinacol)酯(928mg,4.8mmol,1.1当量)容纳于MeCN(23mL,0.2M)中并加入Cs_2CO_3(1.6g,4.8mmol,1.1当量)。将所得的混合物在室温下搅拌3h。完成后,将混合物用CH_2Cl_2(20mL)稀释并通过烧结漏斗(fritted funnel)过滤。将滤液真空浓缩,从而提供2-(6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)甲基)吡啶-2-基)丙-2-醇,其不经进一步纯化被用于后续反应中。

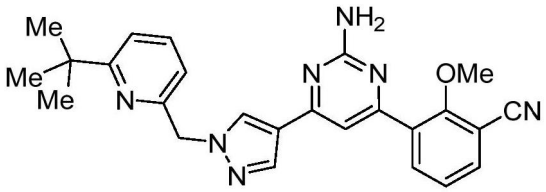
[1656] 步骤3:将2-(6-{[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基]甲基}-2-吡啶基)-2-丙醇(86mg,0.25mmol,1当量)、6-(2-氨基-6-氯-4-嘧啶基)-2-甲基苯甲腈(67mg,0.28mmol,1.1当量)和Na_2CO_3(53mg,0.5mmol,2当量)直接称重至小瓶中。加入H_2O(0.5mL)和二氧六环(1mL)并将所得的悬浮液用N_2脱气约15分钟。加入Pd(dppf)Cl_2(9.2mg,0.013mmol,5mol%),并在设定至130℃的铝加热块中将小瓶加热1.5小时。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc和H_2O稀释,并萃取。将合并的有机层干燥并浓缩。通过HPLC(2-100%的H_2O/MeCN+0.1%TFA)纯化,提供33mg的白色固体。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)8.48(t,J=0.8Hz,1H),8.16(t,J=0.8Hz,1H),7.79-7.72(m,2H),7.68(d,J=7.7Hz,1H),7.55(d,J=7.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.3,7.4Hz,1H),7.09-6.92(m,2H),5.49(d,J=7.3Hz,2H),2.57(s,3H),1.49(d,J=0.9Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{23}N_7O$,计算值426.2,实测值426.3.

[1657] 实施例351:6-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-4-苯基-2-嘧啶基胺

[1658] 

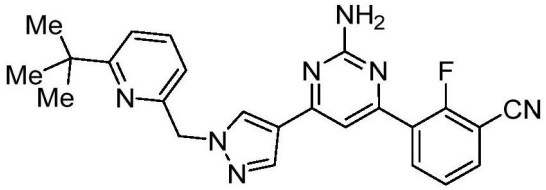
[1659] 以类似实施例350的方式合成由相应的硼酸盐和氯代嘧啶衍生物合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J＝0.7Hz,1H),8.12(d,J＝0.7Hz,1H),8.05-7.96(m,2H),7.67(t,J＝7.8Hz,1H),7.54-7.44(m,3H),7.39-7.33(m,1H),7.20(s,1H),6.98-6.93(m,1H),5.50(s,2H),5.07(s,2H),4.59(s,2H),3.49(s,3H);ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{21}H_{20}N_6O$,计算值373.2,实测值373.2.

[1660] 实施例352:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-甲氧基苯甲腈

[1661] 

[1662] 以类似实施例350的方式合成由相应的硼酸盐和氯代嘧啶衍生物合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.20s,1H),8.08(s,1H),8.03(dd,J＝7.8,1.8Hz,1H),7.70-7.64(m,1H),7.59-7.53(m,1H),7.35-7.27(m,2H),7.25(d,J＝6.8Hz,1H),6.88(d,J＝7.6Hz,1H),5.45(s,2H),5.07(s,2H),3.87(s,3H),1.34(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{25}N_7O$,计算值440.2,实测值440.3.

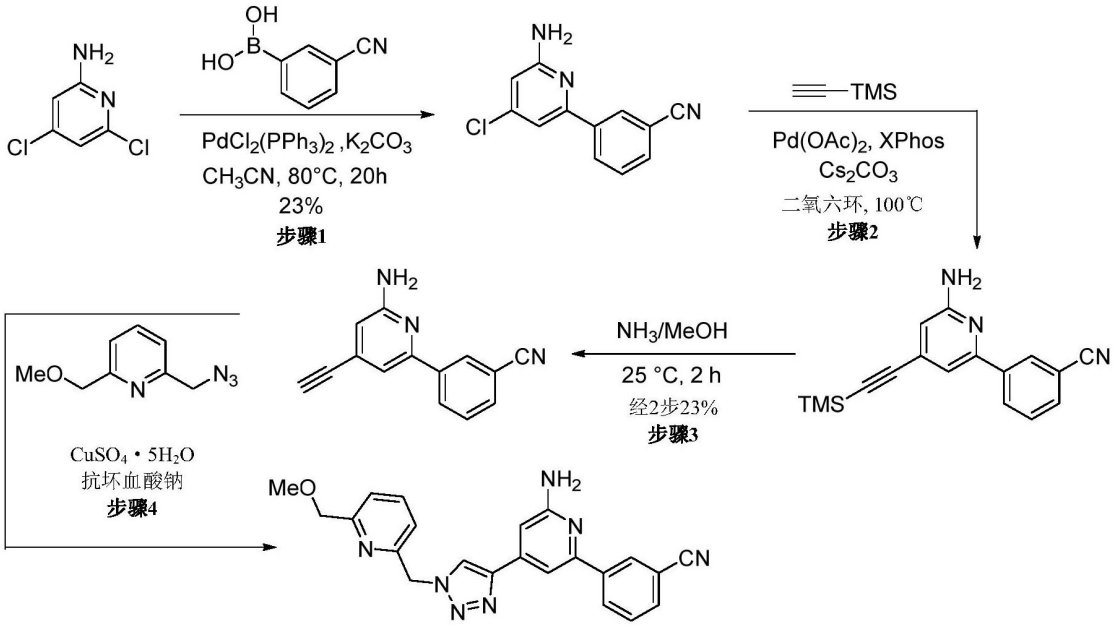
[1663] 实施例353:3-[2-氨基-6-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-吡唑-4-基)-4-嘧啶基]-2-氟代苄腈

[1664] 

[1665] 以类似实施例350的方式合成由相应的硼酸盐和氯代嘧啶衍生物合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(t,J＝7.7,1H),8.22(s,1H),8.09(s,1H),7.71(ddd,J＝7.7,5.8,1.8Hz,1H),7.56(t,J＝7.8Hz,1H),7.38(t,J＝7.8Hz,1H),7.30-7.22(m,2H),6.87(d,J＝7.7Hz,1H),5.45(s,2H),5.12(s,2H),1.35(s,9H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{24}H_{22}FN_7$,计算值428.2,实测值428.4.

[1666] 实施例354:m-[6-氨基-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吡啶基]苄腈

[1667]



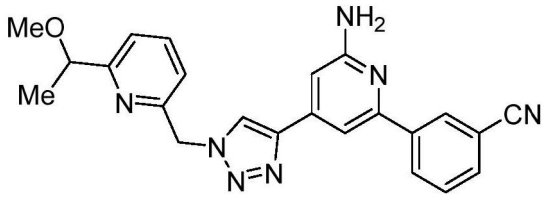
[1668] 步骤1:将二氯吡啶(652mg,4.0mmol,1.0当量)和硼酸(588mg,4.0mmol,1.0当量)溶解于配有磁力搅拌的40mL小瓶中的CH_3CN(16mL,0.25M)中。加入K_2CO_3水溶液(2M,2mL,4.0mmol,1.0当量)并将所得的溶液通过鼓泡N_2脱气10分钟。之后加入$Pd(PPh_3)_4$(231mg,0.2mmol,5mol%)并在氮气氛围下将混合物加热至80℃经过20小时。完成后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度0%至100%的己烷/EtOAc)纯化,从而提供白色固体状的产物(211mg,收率23%)。

[1669] 步骤2:将芳基氯(336mg,1.5mmol,1.0当量)、$Pd(OAc)_2$(16.8mg,0.075mmol,5mol%)、XPhos(71.5mg,0.15mmol,10mol%)和Cs_2CO_3(1.47g,4.5mmol,3.0当量)悬浮于于二氧六环(7.5mL,0.2M)中。将溶液通过鼓泡N_2脱气5分钟,并且之后在室温下搅拌20分钟。通过注射加入TMSA(1.04mL,7.5mmol,5.0当量)并将所得的混合物在100℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温,用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩,以提供粗产物,其不经进一步纯化被用于步骤3中。

[1670] 步骤3:在40mL小瓶中,将来自步骤2的TMS-保护的粗炔烃悬浮于MeOH(2.9mL)中并加入氨于MeOH(7N,0.42mL)中的溶液。使所得的混合物被允许在室温下搅拌2h。完成后,将反应混合物真空浓缩。粗棕色残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc,梯度0%至100%)纯化,从而提供浅米黄色固体状的炔烃(73.6mg,两个步骤收率23%)。

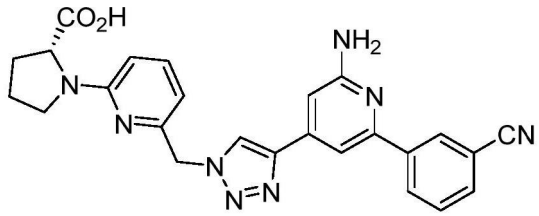
[1671] 步骤4:进行与实施例1相同的步骤。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J=5.5Hz,1H),8.51(dd,J=4.6,2.8Hz,1H),8.37(t,J=6.4Hz,1H),8.06(t,J=6.5Hz,1H),7.91-7.78(m,2H),7.78-7.71(m,1H),7.55(d,J=5.1Hz,1H),7.40(t,J=6.6Hz,1H),7.29(t,J=6.7Hz,1H),5.86-5.80(m,2H),4.47-4.41(m,2H),3.35-3.29(m,3H);LC-MS保留时间2.290min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{22}H_{20}N_7O$,计算值398.2,实测值398.1.

[1672] 实施例355:m-[6-氨基-4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吡啶基]苄腈

[1673] 

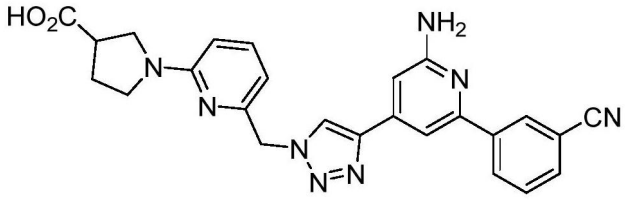
[1674] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36-8.29(m,1H),8.26-8.18(m,1H),8.13-8.05(m,1H),7.73(td,J=7.7,4.5Hz,1H),7.69-7.61(m,1H),7.59-7.48(m,2H),7.41(dd,J=7.9,4.0Hz,1H),7.13(dd,J=7.7,4.0Hz,1H),7.03-6.98(m,1H),5.77-5.68(m,2H),4.64(brs,2H),4.51-4.36(m,1H),3.39-3.28(m,3H),1.51-1.43(m,3H);LC-MS保留时间2.30min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_7O$,计算值412.2,实测值412.3.

[1675] 实施例356:(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-2-吡咯烷羧酸

[1676] 

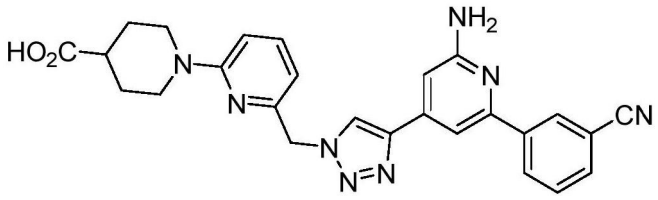
[1677] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),7.85(s,1H),7.58-7.47(m,2H),7.46-7.35(m,2H),7.12(t,J=7.8Hz,1H),6.89(d,J=1.2Hz,1H),6.68(d,J=7.2Hz,1H),6.52(d,J=8.5Hz,1H),5.47(d,J=14.1Hz,1H),5.15(d,J=14.1Hz,1H),4.63(t,J=5.8Hz,1H),3.66-3.57(m,1H),3.49-3.38(m,1H),2.39-2.18(m,3H),2.17-2.05(m,1H);LC-MS保留时间2.29min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{23}N_8O_2$,计算值467.2,实测值467.3.

[1678] 实施例357:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-3-吡咯烷羧酸

[1679] 

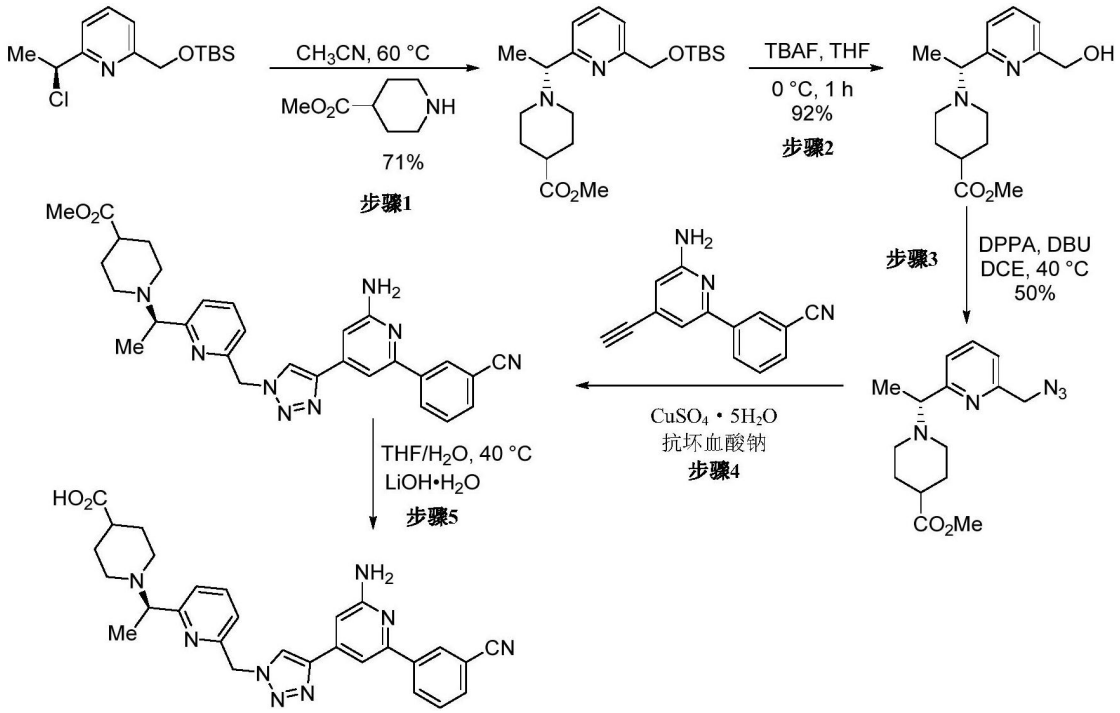
[1680] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,1H),8.48(s,1H),8.39(d,J=8.0Hz,1H),7.83(s,1H),7.70-7.62(m,1H),7.61(s,1H),7.48(dd,J=8.0,8.0Hz,1H),7.05(s,1H),6.49-6.35(m,2H),6.26(s,2H),5.56(s,2H),3.62-3.20(m,5H),2.20-2.02(m,2H).MS[M+H]$^+$对于$C_{25}H_{22}N_8O_2$,计算值467.2,实测值:467.3.

[1681] 实施例358:1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶羧酸

[1682] 

[1683] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),8.16(s,1H),8.10-8.01(m,1H),7.71-7.63(m,1H),7.57-7.49(m,2H),7.49-7.42(m,1H),6.92-6.87(m,1H),6.69(d,J=8.7Hz,1H),6.62(d,J=7.1Hz,1H),5.49(s,2H),4.45-4.34(m,2H),3.14-3.01(m,2H),2.72-2.59(m,1H),2.11-1.93(m,2H),1.79-1.60(m,2H);LC-MS保留时间2.27min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{25}N_8O_2$,计算值481.2,实测值481.3.

[1684] 实施例359:1-[(R)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-4-哌啶羧酸

[1685] 

[1686] 步骤1:将吡啶基氯(297mg,1.04mmol,1.0当量)和哌啶(476mg,3.33mmol,3.2当量)溶解于干燥的CH_3CN(1.73mL)中。随后将反应混合物在60℃下搅拌3.5h。完成后,将反应混合物真空浓缩并且所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以提供产物(292mg,收率71%)。

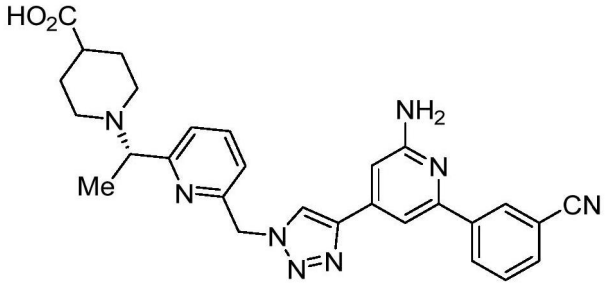
[1687] 步骤2:向冰冷的被TBS保护的醇(292mg,0.744mmol,1.0当量)于THF(1.9mL,0.4M)中的溶液中滴加TBAF(1M于THF中的溶液,0.74mL,0.74mmol,1.0当量)。将所得的溶液在0℃下搅拌30分钟。完成后,将反应混合物真空浓缩并且所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度CH_2Cl_2/MeOH)纯化,以提供无色油状的产物无色油状(190mg,收率92%)。

[1688] 步骤3:在室温下,向醇(180mg,0.647mmol,1.0当量)于1,2-DCE(0.72mL,0.9M)中的溶液中加入DPPA(0.17mL,0.776mmol,1.2当量),随后加入DBU(0.12mL,0.776mmol,1.2当量)。所得的混合物在室温下搅拌10分钟并且之后在40℃下搅拌4h。完成后,真空浓缩反应混合物且所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,以提供浅米黄色油状的

产物(98.6mg,收率50%)。

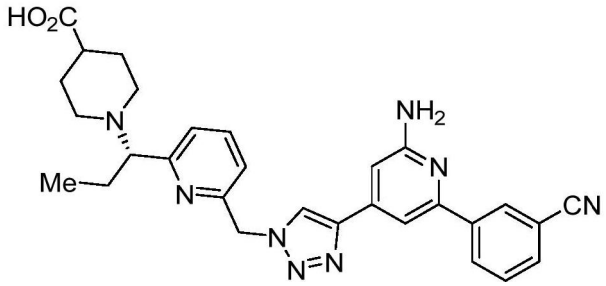
[1689] 步骤4和5:进行与实施例125中一样的步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.44(s,1H),8.97(s,1H),8.46(s,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),7.97(t,J=7.8Hz,1H),7.84(d,J=7.7Hz,1H),7.70-7.61(m,2H),7.58(d,J=7.7Hz,1H),7.46(d,J=8.0Hz,1H),7.06(s,1H),6.27(s,2H),5.87(s,2H),4.64-4.45(m,1H),3.62-3.46(m,1H),3.24-3.05(m,1H),2.88-2.54(m,2H),2.45-2.20(m,1H),1.96-1.64(m,4H),1.56(d,J=6.8Hz,3H);LC-MS保留时间2.02min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$$C_{28}H_{29}N_8O_2$,计算值509.2,实测值509.3.

[1690] 实施例360:1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]乙基]-4-哌啶羧酸

[1691] 

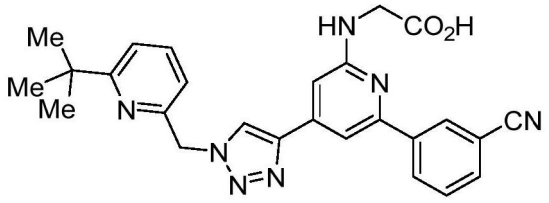
[1692] 标题化合物以类似实施例359的方式合成。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.26(s,1H),9.01(s,1H),8.46(s,1H),8.37(d,J=8.1Hz,1H),7.97(t,J=7.8Hz,1H),7.92-7.82(m,1H),7.73-7.63(m,2H),7.56(d,J=7.7Hz,1H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.15(s,1H),5.88(s,2H),4.63-4.49(m,1H),3.61-3.50(m,1H),3.21-3.10(m,1H),2.88-2.56(m,2H),2.38-2.22(m,1H),1.96-1.63(m,4H),1.56(d,J=6.7Hz,3H);LC-MS保留时间2.02min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$$C_{28}H_{29}N_8O_2$,计算值509.2,实测值509.3.

[1693] 实施例361:1-[(S)-1-[6-({4-[2-氨基-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]丙基]-4-哌啶羧酸

[1694] 

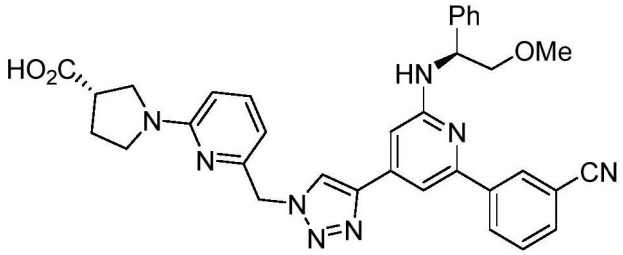
[1695] 以类似实施例359的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.96(s,1H),9.31(s,1H),8.54(d,J=1.9Hz,1H),8.42(d,J=8.1Hz,1H),8.06-7.95(m,2H),7.85(s,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.58(dd,J=7.9,3.3Hz,2H),5.98-5.91(m,2H),4.34(d,J=10.8Hz,1H),3.63-3.52(m,1H),3.21-3.09(m,1H),2.80-2.63(m,1H),2.27-1.61(m,8H),0.59(t,J=7.3Hz,3H);LC-MS保留时间2.08min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{31}N_8O_2$,计算值523.3,实测值523.3.

[1696] 实施例362:[6-(m-氰基苯基)-4-(1-{[6-(叔-丁基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吡啶基氨基]乙酸

[1697] 

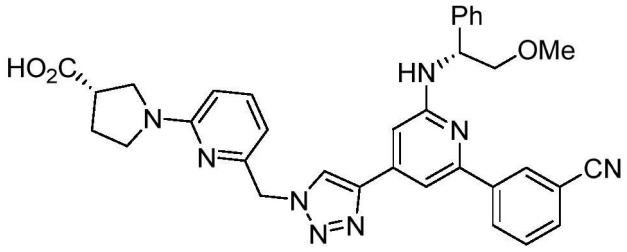
[1698] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.33-8.09(m,2H),7.63-7.33(m,4H),7.04-6.86(m,3H),5.63(s,2H),4.21(s,2H),1.31(s,9H);LC-MS保留时间3.35min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_7O_2$,计算值468.2,实测值468.3.

[1699] 实施例363:(S)-1-{6-[(4-{2-[(S)-2-甲氧基-1-苯基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-吡咯烷羧酸

[1700] 

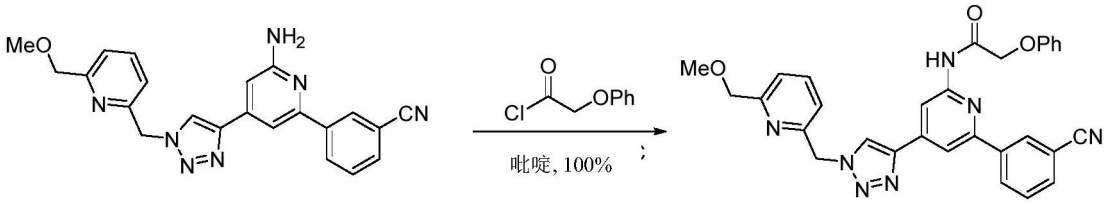
[1701] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(s,1H),8.12-8.02(m,2H),7.64-7.53(m,2H),7.52-7.34(m,5H),7.33-7.22(m,2H),6.84(s,1H),6.65-6.56(m,1H),6.34(d,J=8.5Hz,1H),5.62-5.39(m,2H),5.30(s,2H),5.21(dd,J=8.4,3.9Hz,1H),4.01-3.65(m,2H),3.60-3.48(m,1H),3.46(s,3H),3.37-3.14(m,1H),2.44-2.23(m,2H),1.32-1.17(m,1H);LC-MS保留时间3.25min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$ $C_{34}H_{33}N_8O_3$,计算值601.3,实测值601.4.

[1702] 实施例364:(S)-1-{6-[(4-{2-[(R)-2-甲氧基-1-苯基乙基氨基]-6-(m-氰基苯基)-4-吡啶基}-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基]-2-吡啶基}-3-吡咯烷羧酸

[1703] 

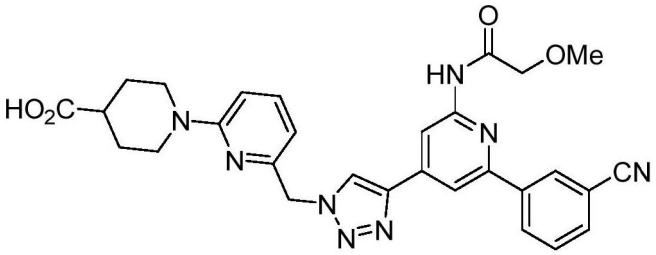
[1704] 以类似实施例354的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(s,1H),8.11-8.04(m,2H),7.62-7.53(m,2H),7.51-7.35(m,5H),7.33-7.23(m,2H),6.84(s,1H),6.62-6.55(m,1H),6.36-6.30(m,1H),5.60-5.40(m,2H),5.30(s,2H),5.19(dd,J=8.2,4.0Hz,1H),3.96-3.70(m,2H),3.65-3.47(m,1H),3.46(s,3H),3.37-3.12(m,1H),2.43-2.18(m,2H),1.33-1.18(m,1H);LC-MS保留时间3.25min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{34}H_{33}N_8O_3$,计算值601.3,实测值601.4.

[1705] 实施例365:m-[4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(2-苯氧基乙酰基氨基)-2-吡啶基]苄腈

[1706] 

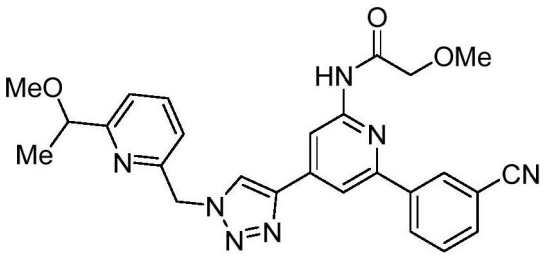
[1707] 实施:向于玻璃小瓶中的氨基吡啶(30.6mg,76.9μmol,1.0当量)于吡啶(0.3mL)中的溶液中加入2-苯氧基乙酰氯(0.01mL,76.9μmol,1.0当量)。将所得的溶液在100℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物冷却至25℃并真空浓缩。将粗残余物通过快速柱色谱(CH_2Cl_2/MeOH)纯化,从而提供产物(15mg,收率25%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.10-8.97(m,1H),8.56-8.48(m,1H),8.47-8.40(m,1H),8.33-8.25(m,2H),8.25-8.18(m,1H),7.79-7.67(m,2H),7.65-7.55(m,1H),7.48-7.35(m,3H),7.17(t,J=7.0Hz,1H),7.12-7.03(m,3H),5.75(s,2H),4.68(s,2H),4.61(s,2H),3.51(s,3H);LC-MS保留时间3.38min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{30}H_{26}N_7O_3$,计算值532.2,实测值532.3.

[1708] 实施例366:1-[6-({4-[6-(m-氰基苯基)-2-(2-甲氧基乙酰基氨基)-4-吡啶基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2-吡啶基]-4-哌啶羧酸

[1709] 

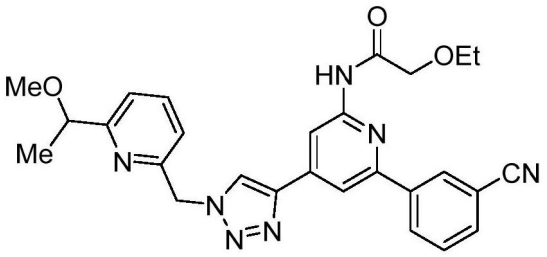
[1710] 标题化合物以类似实施例365的方式合成。^{1}HNMR(400MHz,丙酮-d_6)δ9.22(s,1H),8.84-8.77(m,2H),8.57-8.54(m,1H),8.53-8.46(m,1H),8.32-8.26(m,1H),7.89-7.81(m,1H),7.74(t,J=7.9Hz,1H),7.57-7.47(m,1H),6.79(d,J=8.5Hz,1H),6.60(d,J=7.3Hz,1H),5.65(s,2H),4.34-4.20(m,2H),4.13(s,2H),3.55(s,3H),3.07-2.92(m,2H),2.66-2.48(m,1H),1.99-1.82(m,2H),1.71-1.51(m,2H);LC-MS保留时间3.13min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{29}H_{29}N_8O_4$,计算值553.2,实测值553.4.

[1711] 实施例367:m-[6-(2-甲氧基乙酰基氨基)-4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吡啶基]苄腈

[1712] 

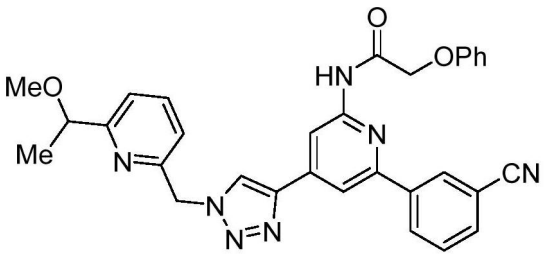
[1713] 以类似实施例365的方式合成标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.98(s,1H),8.50-8.36(m,2H),8.32-8.18(m,3H),7.77-7.67(m,2H),7.58(tt,J=7.8,0.8Hz,1H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.11(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),5.73(s,2H),4.48-4.37(m,1H),4.07(s,2H),3.56(s,3H),1.47(d,J=6.6Hz,3H);LC-MS保留时间2.25min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{26}H_{26}N_7O_3$,计算值484.2,实测值484.3.

[1714] 实施例368:m-[6-(2-乙氧基乙酰基氨基)-4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-吡啶基]苄腈

[1715] 

[1716] 以类似实施例365的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),8.48(d,J=1.2Hz,1H),8.44(t,J=1.7Hz,1H),8.29(dt,J=8.1,1.5Hz,1H),8.27(d,J=1.2Hz,1H),8.22(s,1H),7.76-7.68(m,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.45-7.38(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),5.74(s,2H),4.44(q,J=6.5Hz,1H),4.11(s,2H),3.72(q,J=7.0Hz,2H),3.34(s,3H),1.47(d,J=6.5Hz,3H),1.37(t,J=7.0Hz,3H);LC-MS保留时间3.27min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{27}H_{29}N_7O_3$,计算值499.2,实测值499.3.

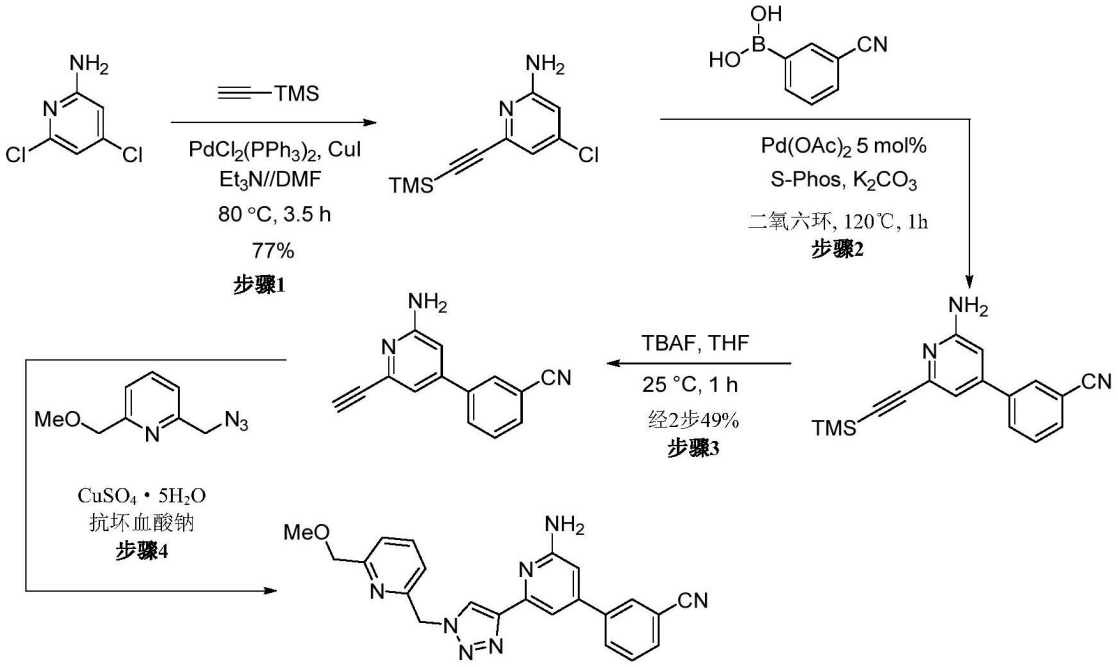
[1717] 实施例369:m-[4-(1-{[6-(1-甲氧基乙基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-6-(2-苯氧基乙酰基氨基)-2-吡啶基]苄腈

[1718] 

[1719] 以类似实施例365的方式合成标题化合物。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.05(s,1H),8.52(d,J=1.2Hz,1H),8.43(t,J=1.8Hz,1H),8.32-8.20(m,3H),7.78-7.66(m,2H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.45-7.32(m,2H),7.15-6.99(m,4H),5.75(s,2H),4.68(s,2H),4.45(q,J=6.5Hz,1H),3.35(s,3H),1.48(d,J=6.8Hz,2H);LC-MS保留时间3.59min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{31}H_{28}N_7O_3$,计算值546.2,实测值546.3.

[1720] 实施例370:m-[6-氨基-2-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-吡啶基]苄腈

[1721]



[1722] 步骤1:将二氯吡啶(652mg,4.0mmol,1.0当量)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(140mg,0.2mmol,5mol%)和CuI(76mg,0.4mmol,10mol%)于配有磁力搅拌的40mL小瓶中的Et_3N/DMF(1:1,16mL,0.25M)中合并。将所得的混合物通过鼓泡N_2脱气10分钟。之后,通过注射加入TMSA(2.2mL,16mmol,4.0当量)并将所得的混合物在80℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将所得的混合物再溶解于EtOAc(30mL)中并通过硅藻土过滤。将混合物再次真空浓缩并且使所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc,梯度0%至100%)被纯化,以提供TMS-保护的炔烃(692mg,收率77%)。

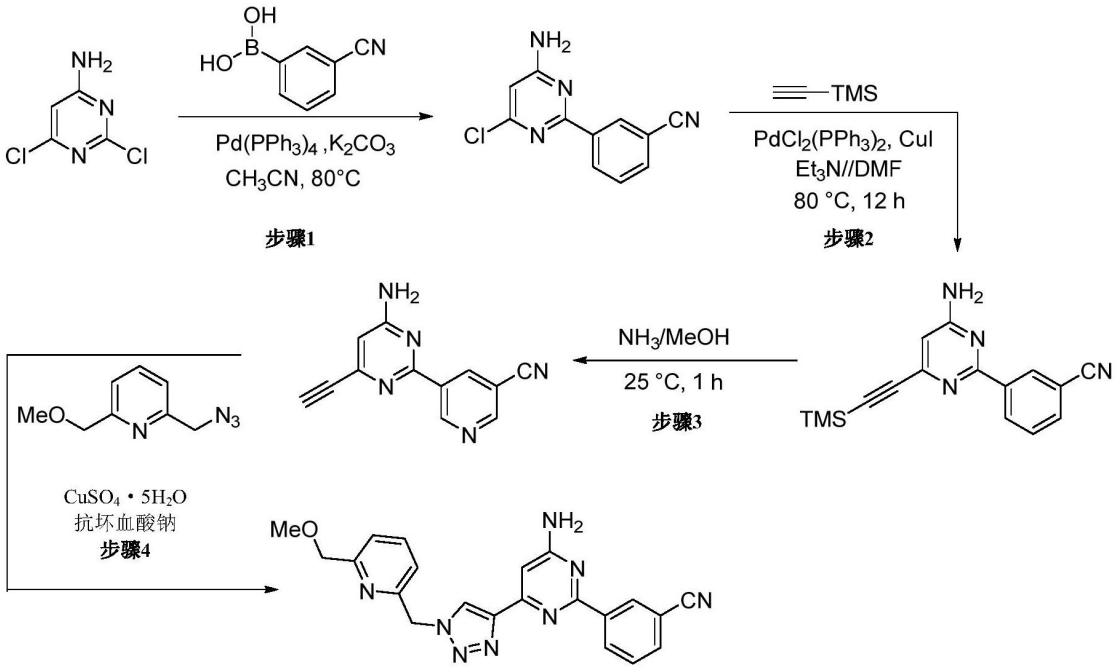
[1723] 步骤2:将氯代吡啶(334mg,1.34mmol,1.0当量和硼酸(196mg,1.34mmol,1.0当量)于二氧六环(4.5mL,0.3M)中合并。加入K_2CO_3水溶液(2M,0.67mL,1.34mmol,1.0当量)并将所得的溶液通过鼓泡N_2脱气10分钟。加入$Pd(OAc)_2$(15mg,0.067mmol,5mol%)和S-磷酸盐(Phos)(55mg,0.134mmol,10mol%)并且将反应混合物在120℃下搅拌1h。完成后,将反应混合物冷却至室温,EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩,从而提供粗产物,其不经进一步纯化被用于步骤3中。

[1724] 步骤3:在40mL小瓶中,将来自步骤2的粗TMS-保护的炔烃溶解于THF(2.7mL)中并在室温下滴加TBAF(1M,1.34mL)的溶液。将所得的混合物在室温下搅拌1h。完成后,将反应混合物真空浓缩并且粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc,梯度0%至100%)纯化,以提供米黄色固体状的产物(145mg,两个步骤的收率49%)。

[1725] 步骤4:与实施例1中相同地进行。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),7.97-7.87(m,2H),7.76(d,J=1.4Hz,1H),7.73-7.66(m,2H),7.58(td,J=7.8,0.7Hz,1H),7.40(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),6.61(d,J=1.5Hz,1H),5.72(s,2H),4.62-4.54(m,4H),3.50(s,3H);LC-MS保留时间2.25min LC-MS,方法A,ESI MS$[M+H]^+$对于$C_{22}H_{20}N_7O$,计算值398.2,实测值398.2.

[1726] 实施例371:m-[6-氨基-4-(1-{[6-(甲氧基甲基)-2-吡啶基]甲基}-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-嘧啶基]苄腈

[1727]



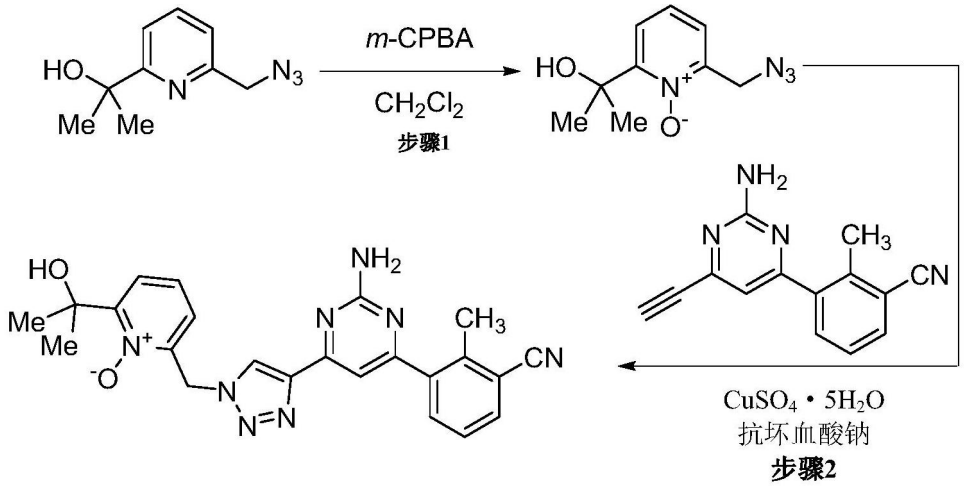
[1728] 步骤1:将二氯吡啶(656mg,4.0mmol,1.0当量)和硼酸(588mg,4.0mmol,1.0当量)溶解于配有磁力搅拌的40mL小瓶中的CH_3CN(16mL,0.25M)中。加入K_2CO_3水溶液(2M,2mL,4.0mmol,1.0当量)并将所得的溶液通过鼓泡N_2脱气10分钟。之后加入$Pd(PPh_3)_4$(231mg,0.2mmol,5mol%)并在氮气氛围下将混合物加热至80℃经过12小时。完成后,将反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩。粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(梯度0%至100%的己烷/EtOAc)纯化,从而提供白色固体状的产物(360.4mg,收率39%)。

[1729] 步骤2:将二芳基氯化物(360mg,1.56mmol,1.0当量)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(54.8mg,0.0781mmol,5mol%)和CuI(29.8mg,0.156mmol,10mol%)于配有磁力搅拌的40mL小瓶中的Et_3N/DMF(1:1,6.24mL,0.25M)中合并。将所得的混合物通过鼓泡N_2脱气10分钟。之后,通过注射加入TMSA(0.86mL,6.25mmol,4.0当量)并将所得的混合物在80℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将所得的混合物再溶解于EtOAc(10mL)中并通过硅藻土过滤。将混合物再次真空浓缩并且所得的残余物不经进一步纯化被直接用于下一步骤中。

[1730] 步骤3:在40mL小瓶中,将来自步骤2的TMS-保护的粗炔烃悬浮于MeOH(3.12mL)中并加入氨于MeOH(7N,0.90mL)中的溶液。使所得的混合物被允许在室温下搅拌2h。完成后,将反应混合物真空浓缩。将棕色粗残余物通过硅胶快速柱色谱法(己烷/EtOAc,梯度0%至100%)纯化,从而提供浅棕色固体状的炔烃(59.7mg,两个步骤收率17%)。

[1731] 步骤4:与实施例1中相同地进行。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.99(s,1H),8.74(s,1H),8.65(dt,J=8.0,1.4Hz,1H),7.98(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.87(t,J=7.7Hz,1H),7.73(t,J=7.8Hz,1H),7.40(d,J=7.7Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),7.12(s,1H),5.81(s,2H),4.48(s,2H),3.35(s,3H);LC-MS保留时间2.07min LC-MS,方法A,ESI MS$[M+H]^+$ $C_{21}H_{19}N_8O$,计算值399.2,实测值399.2.

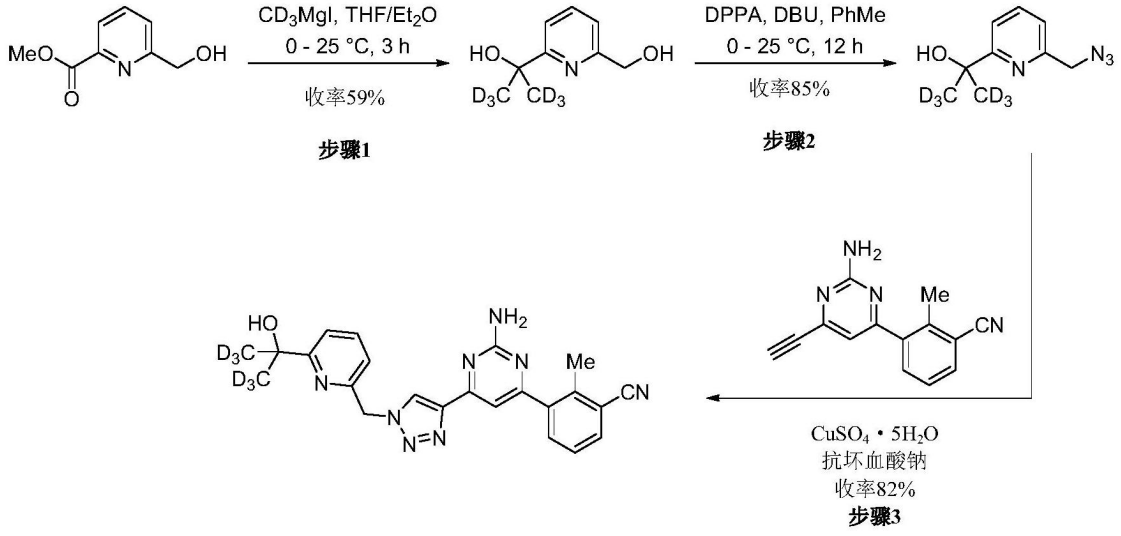
[1732] 实施例372:2-({4-[2-氨基-6-(3-氰基-2-甲基苯基)嘧啶-4-基]-1H-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-1-鎓(ium)-1-醇盐(olate)

[1733] 

[1734] 步骤1.在室温下,将m-CPBA(~75wt%,507mg,2.2mmol,1.1当量)加入至搅拌下的叠氮化物(实施例1步骤5的产物,384mg,2mmol,1当量)。搅拌混合物直至由LC-MS分析确定反应完全。浓缩混合物并通过快速色谱法在SiO_2纯化,以提供黄色油状的N-氧化物衍生物(366mg,收率88%)。

[1735] 步骤2:和实施例1步骤6相同地进行,从而提供浅棕色固体状的标题化合物。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(s,1H),7.72-7.68(m,1H),7.68-7.64(m,1H),7.52(d,J=1.2Hz,1H),7.48-7.33(m,4H),7.16(dd,J=7.7,2.0Hz,1H),5.91(s,2H),5.17(bs,2H),2.66-2.57(m,3H),1.69(d,J=1.1Hz,6H).ESI MS[M+H]$^+$对于$C_{23}H_{22}N_8O_2$,计算值443.2,实测值443.4.

[1736] 实施例373:3-{2-氨基-6-[1-({6-[2-羟基(2H6)丙-2-基]吡啶-2-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]嘧啶-4-基}-2-甲基苄腈

[1737] 

[1738] 步骤1:在N_2中,向冰冷却的甲基-d_3-碘化镁(47.9mL,47.8mmol,1M,4.0当量)的溶液中经超过30分钟的过程加入吡啶基酯(2.00g,12.0mmol,1.0当量)于THF(22.0mL,0.54M)中的溶液。之后移去冰浴,并使反应混合物在25℃下搅拌3h。完成后,将反应混合物冷却至0℃并通过滴加饱和的NH_4Cl(50mL)水溶液淬灭。将混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4)、过滤、并真空浓缩。所得的残余物通过硅胶快速柱色谱法(1:1的己烷/EtOAc)纯化,从而以提供产物(1.22g,收率59%)。

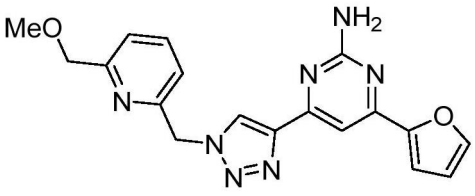
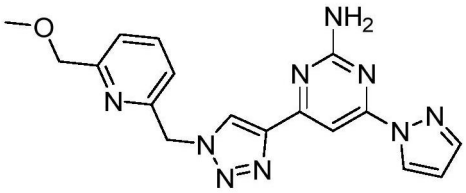
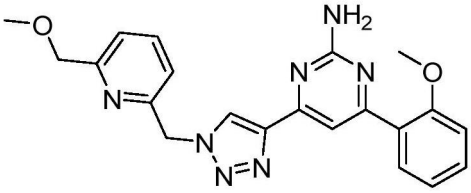
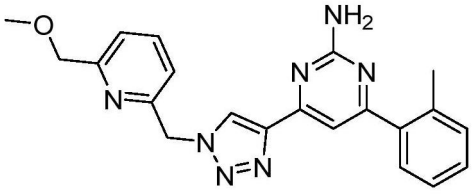
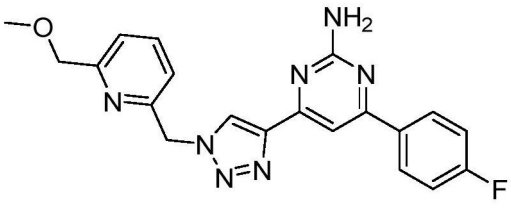
[1739] 步骤2和3:与实施例1中相同地进行。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.31(s,1H),7.77-

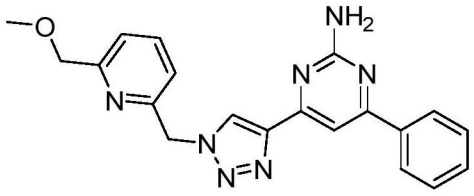
7.62(m,3H),7.54(s,1H),7.43-7.34(m,2H),7.14(d,J＝7.6Hz,1H),5.75(s,2H),5.11(s,2H),4.69(s,1H),2.63(s,3H);LC-MS保留时间2.71min LC-MS,方法A,ESI MS[M+H$^+$]$^+$对于$C_{23}H_{17}D_6N_8O$,计算值433.2,实测值433.3.

[1740] 生物实验

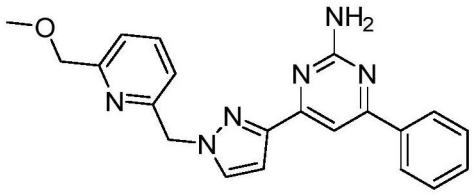
[1741] 根据如前文所述的cAMP分析评估了特定化合物的腺苷A_{2A}受体活性。Kb为拮抗/抑制的度量(类似IC_{50})。结果列于表1中。

[1742] 表1:具体实施例(效能:$A_{2A}R$ IC_{50}/K_B:+代表>1μM,++代表100nM至1μM,+++代表<100nM)

		效能
		+++
		+++
[1743]		++
		++
		+++

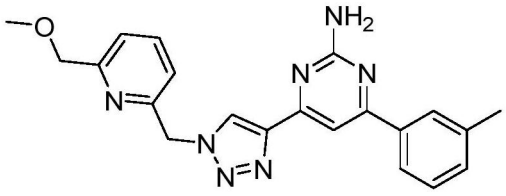


+++

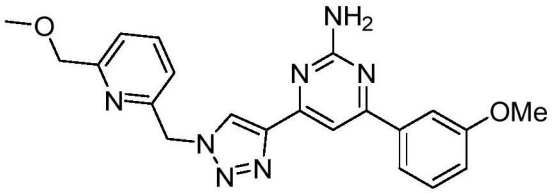


++

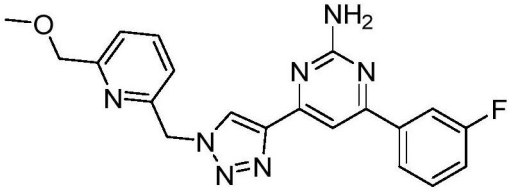
[1744]



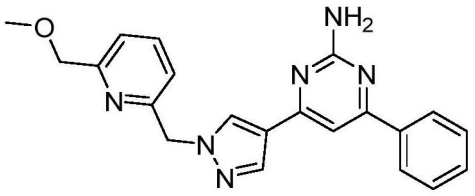
+++



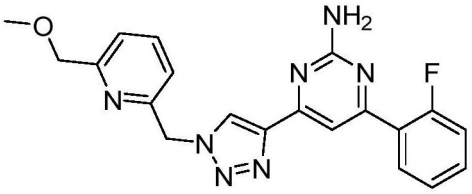
+++



+++

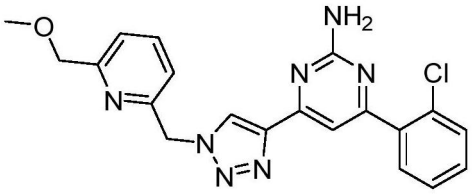


+++

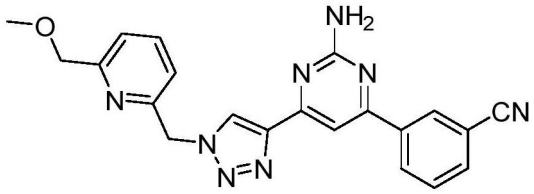


+++

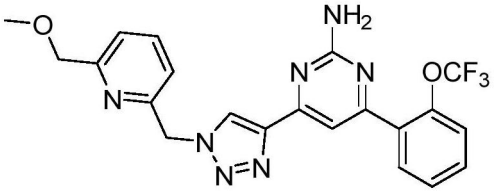
[1745]



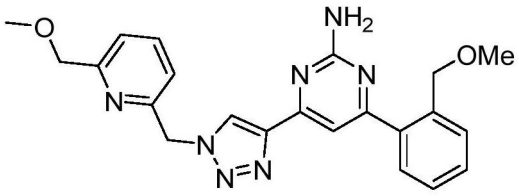
+++



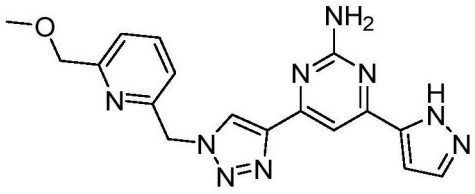
+++



++

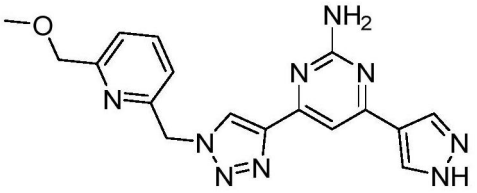


++

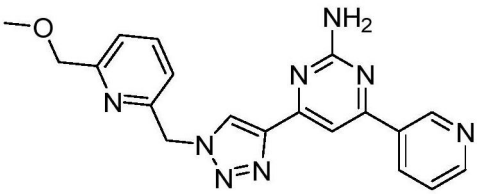


++

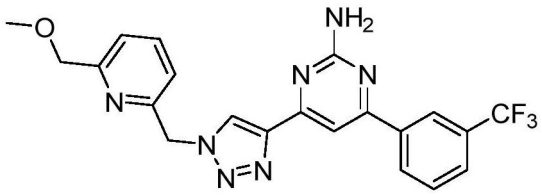
[1746]



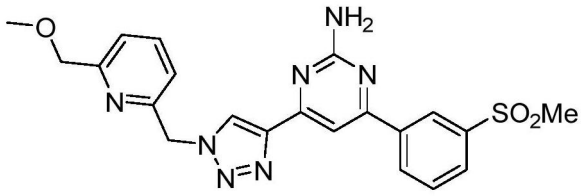
++



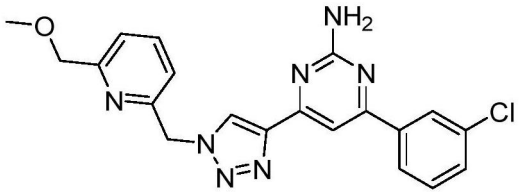
+++



++

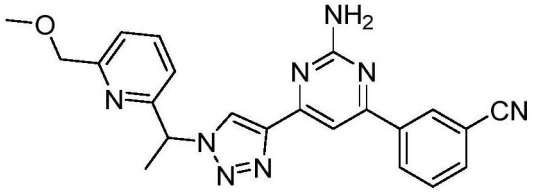


+

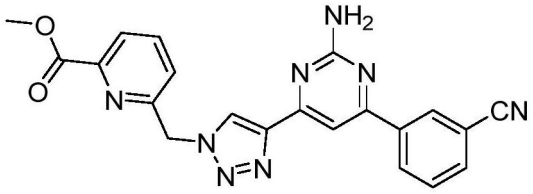


+++

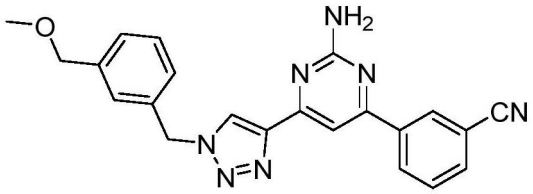
[1747]



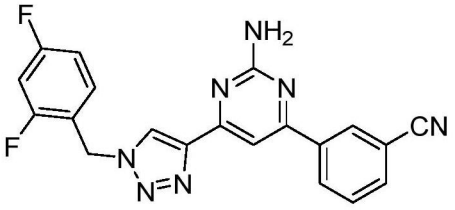
++



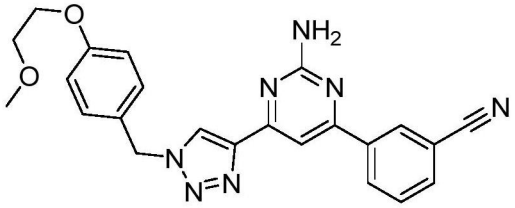
+++



+++

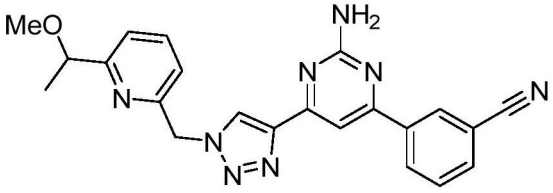


+++

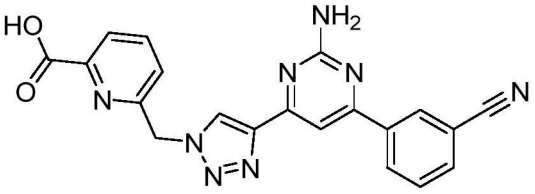


++

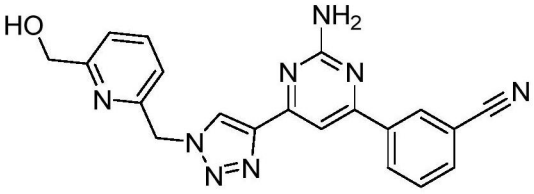
[1748]



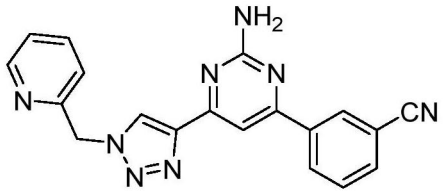
+++



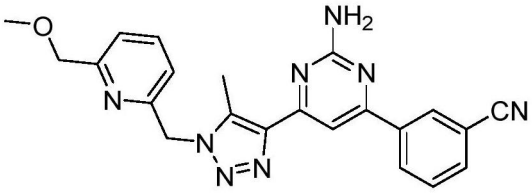
++



+++

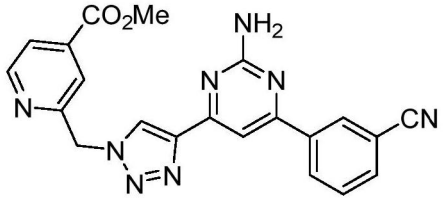


+++

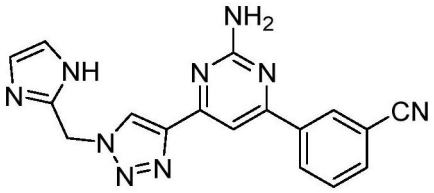


+++

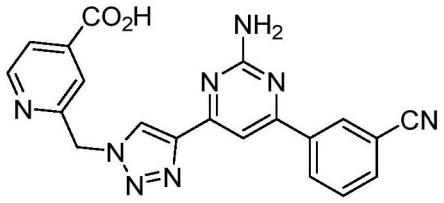
[1749]



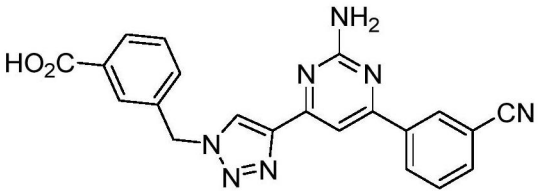
+



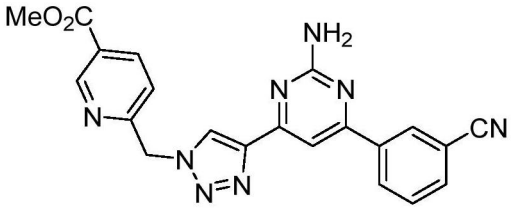
+++



+

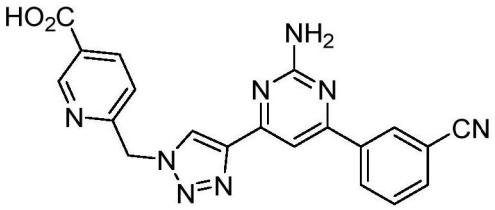


++

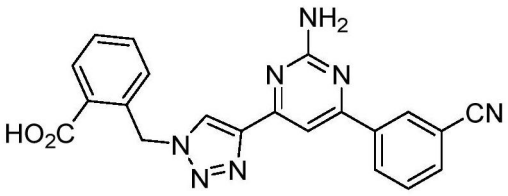


++

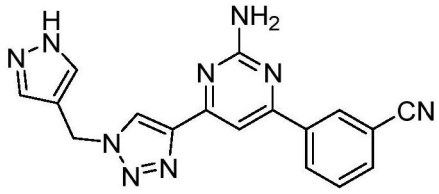
[1750]



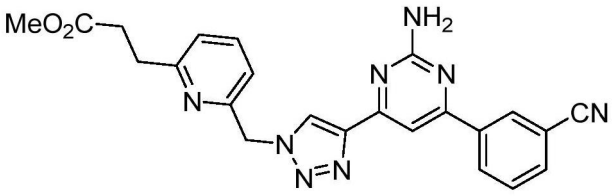
+



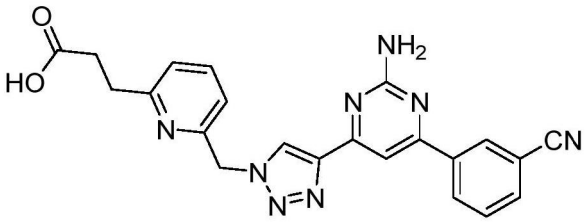
+++



++

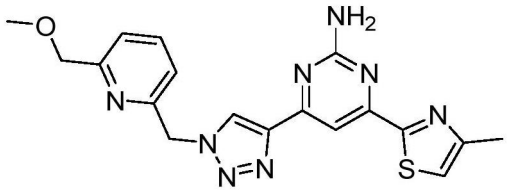


+++

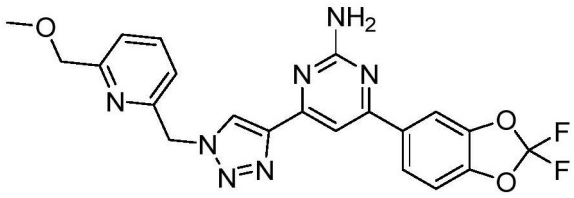


+++

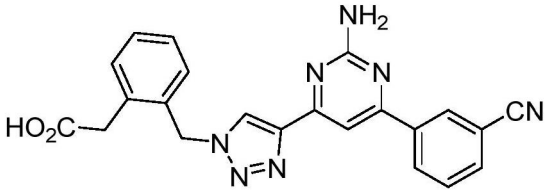
[1751]



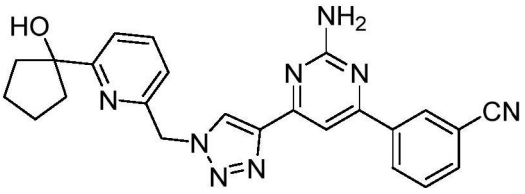
+++



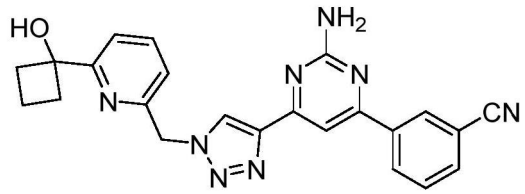
+



+

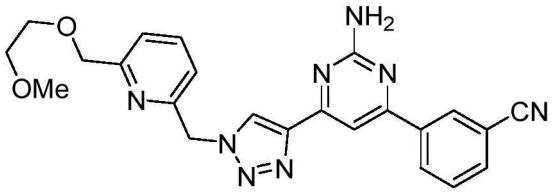


+++

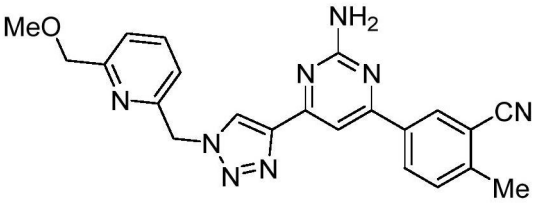


+++

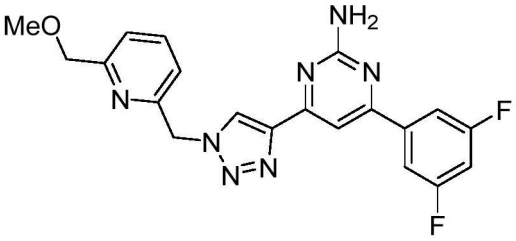
[1752]



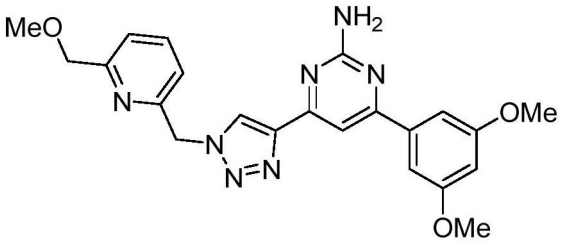
+++



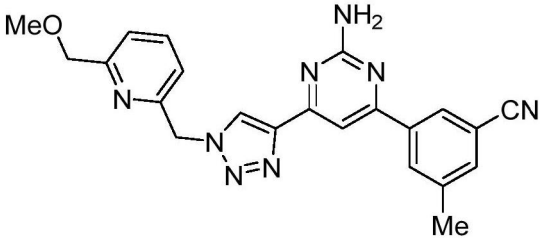
++



+++

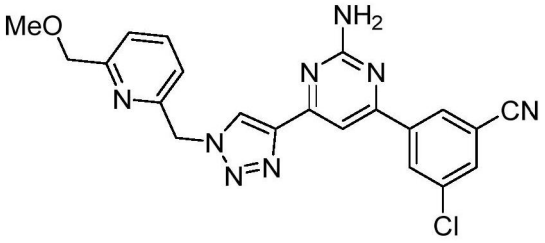


+

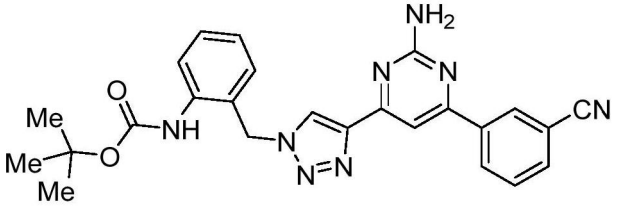


+++

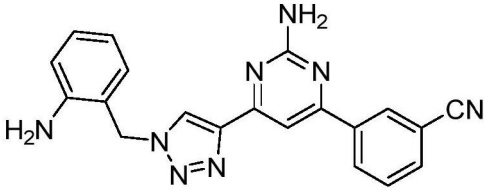
[1753]



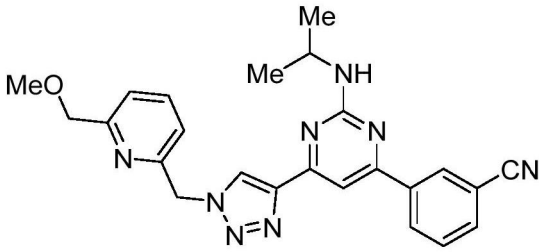
+++



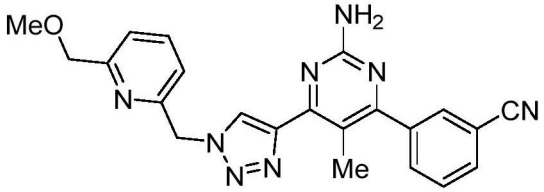
+++



+++

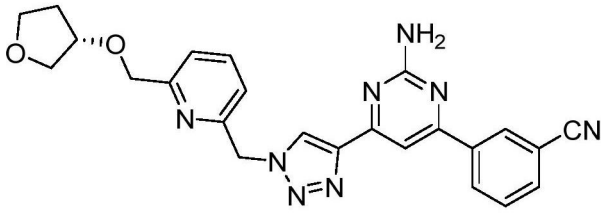


+++

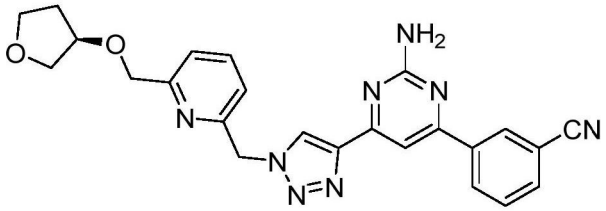


+++

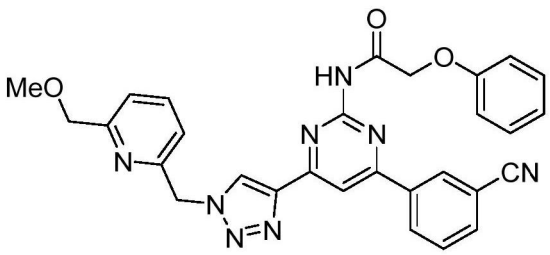
[1754]



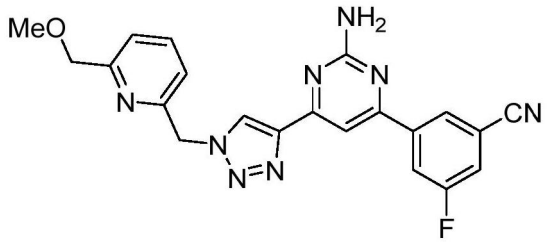
+++



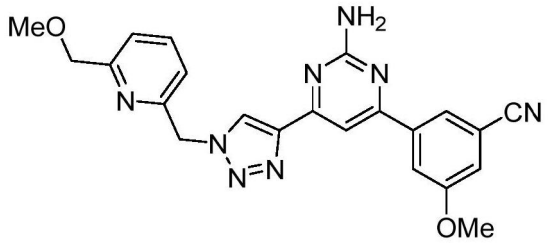
+++



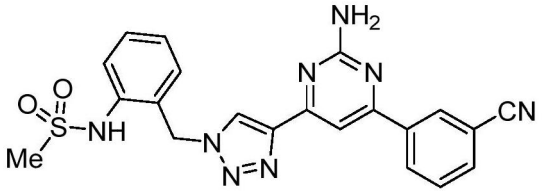
+++



+++

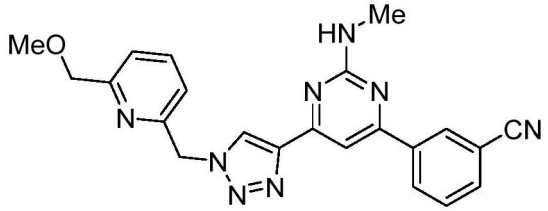


+

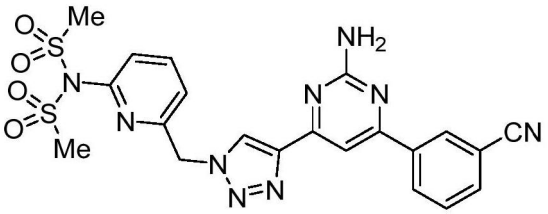


+++

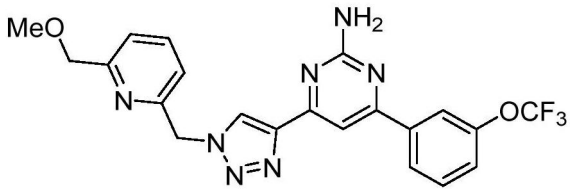
[1755]



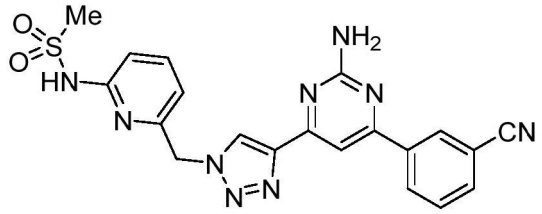
+++



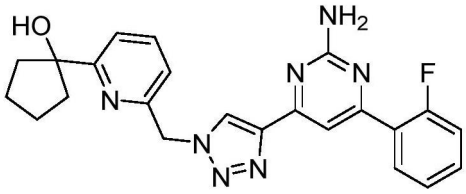
++



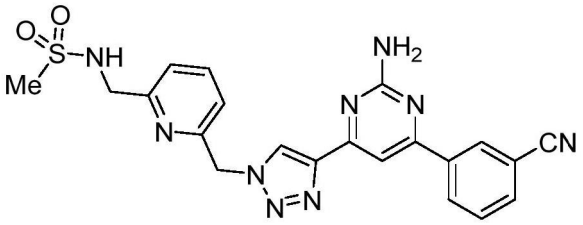
+



++

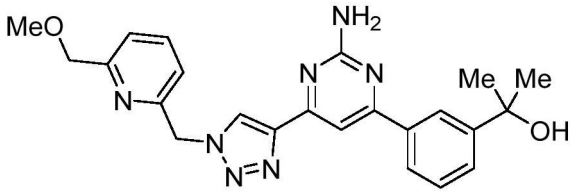


+++

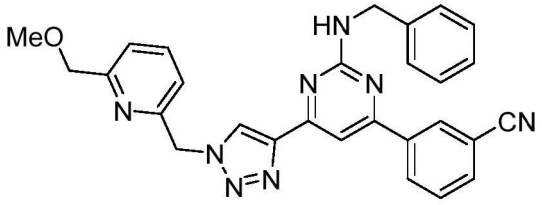


+++

[1756]

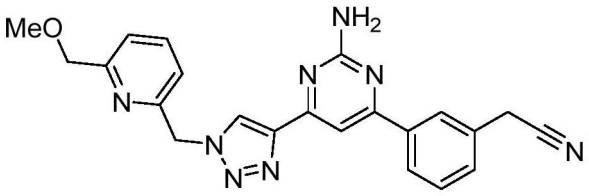


+

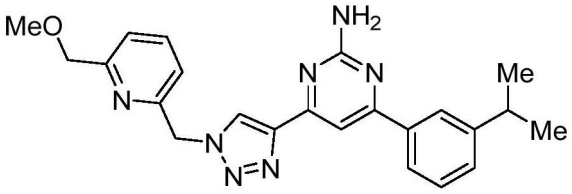


++

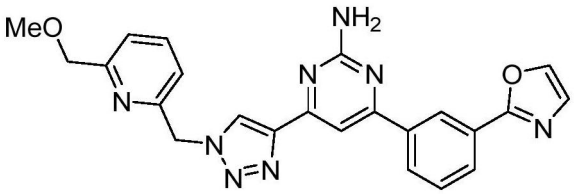
+



++

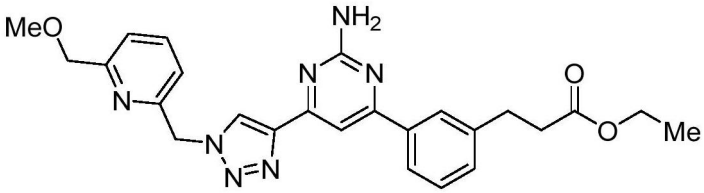


+

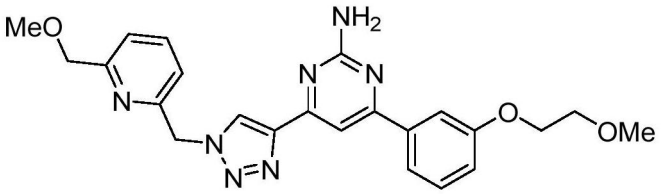


+

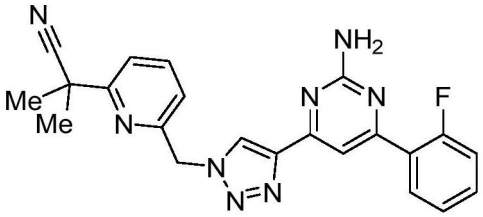
[1757]



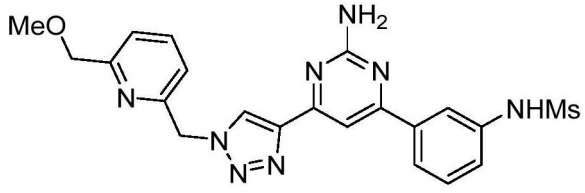
+



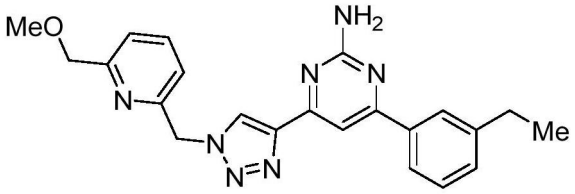
+



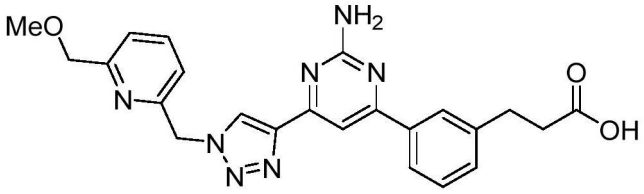
+++



+

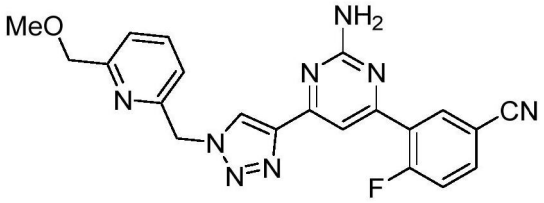


+

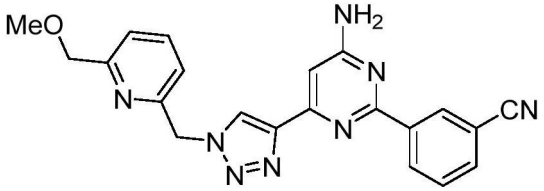


+

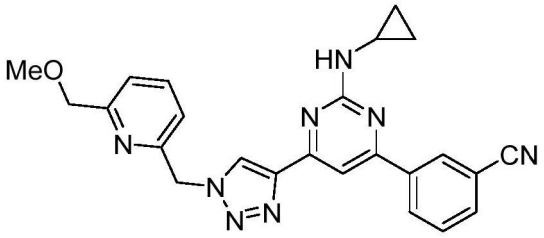
[1758]



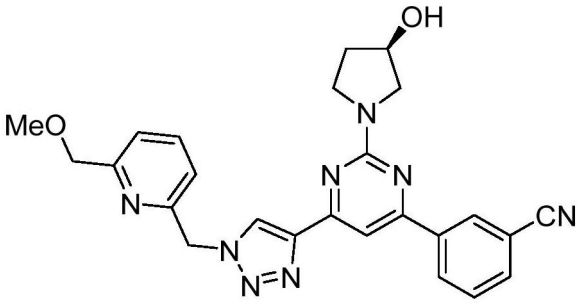
++



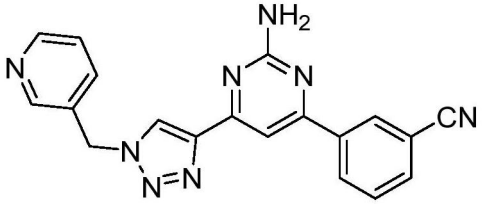
+++



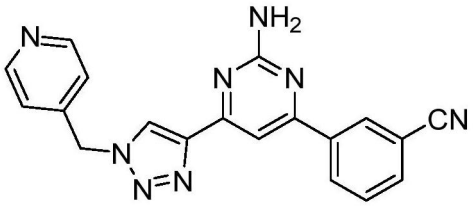
+++



++

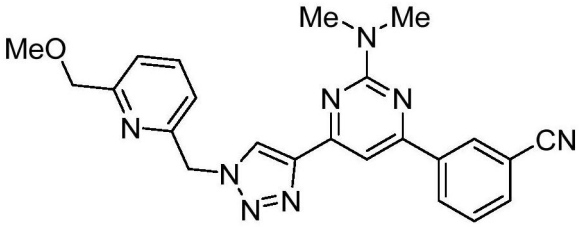


+++

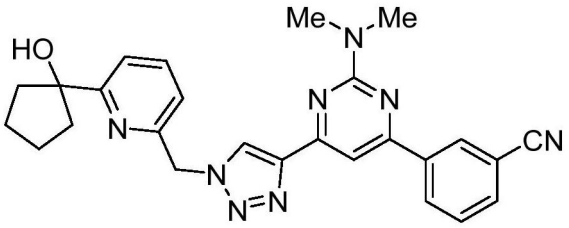


++

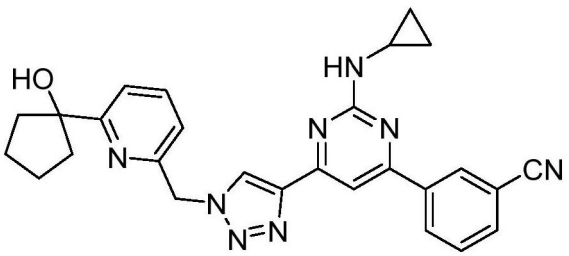
[1759]



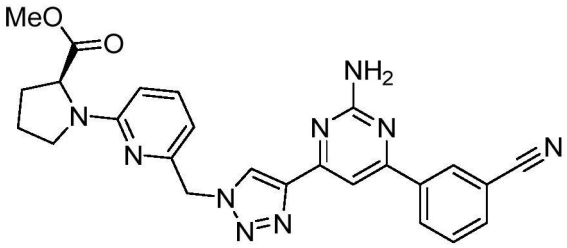
++



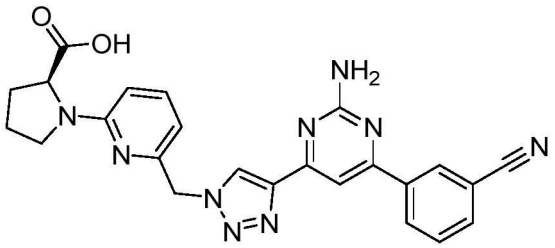
++



+++

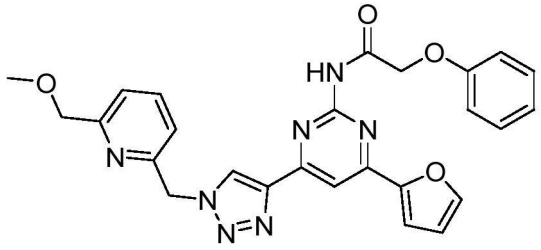


+++

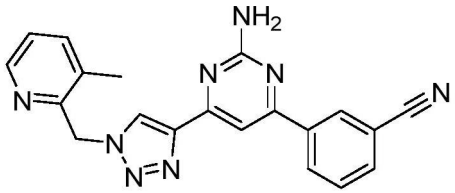


+++

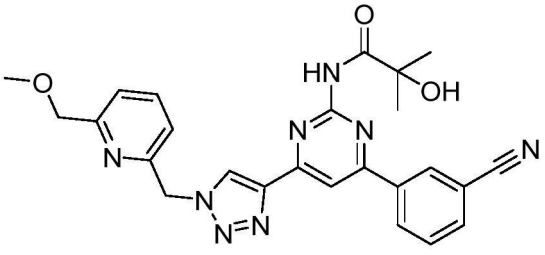
[1760]



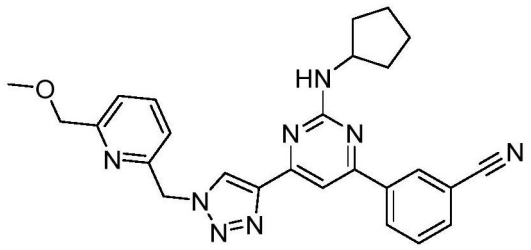
+++



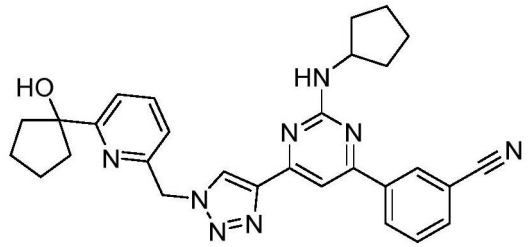
+++



+++

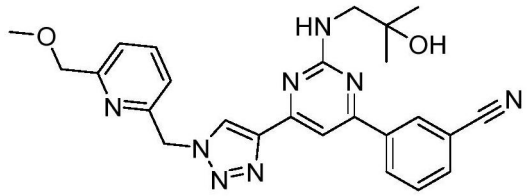


+++

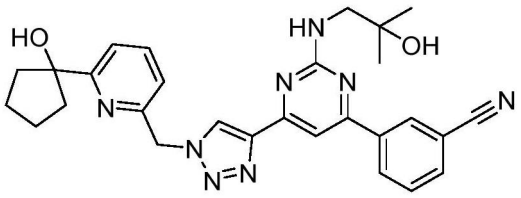


+++

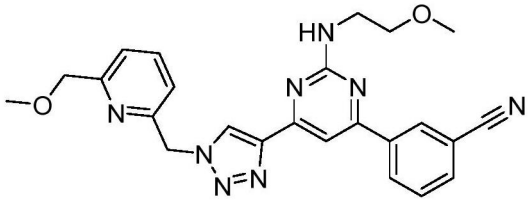
[1761]



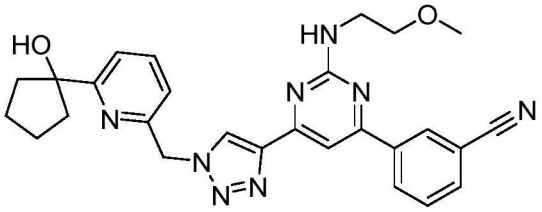
+++



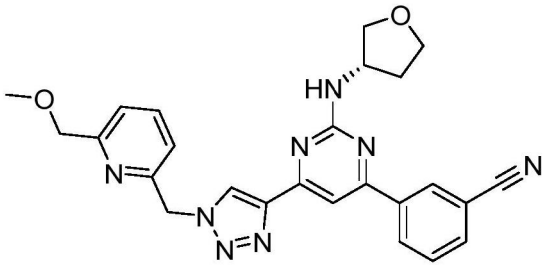
+++



+++

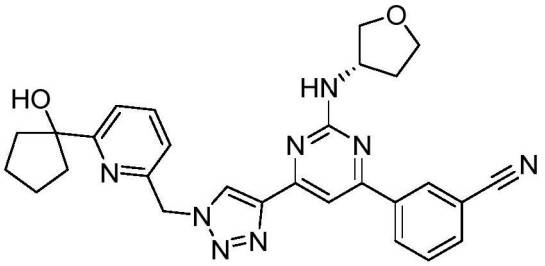


+++

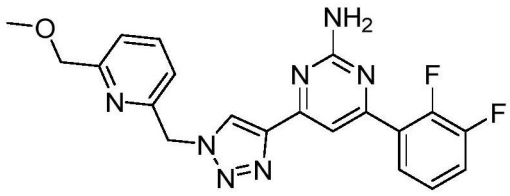


+++

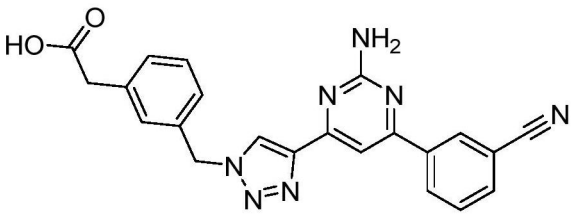
[1762]



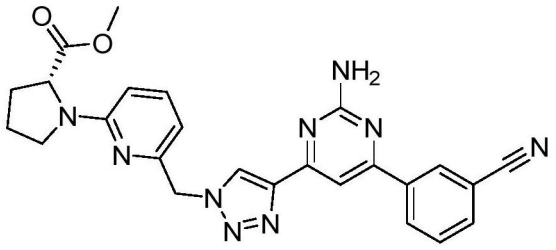
+++



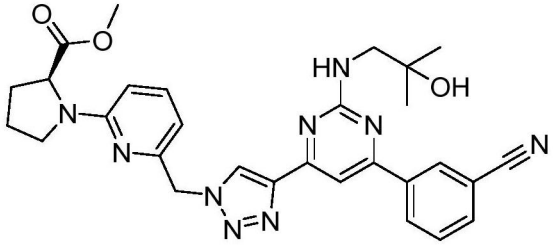
+++



+++

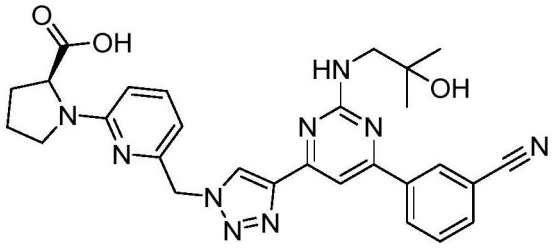


+++

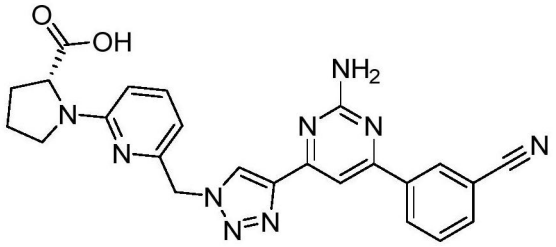


+++

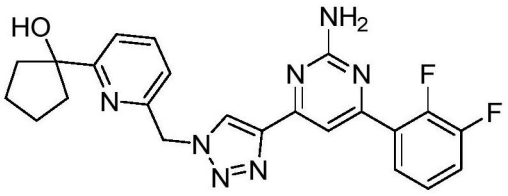
[1763]



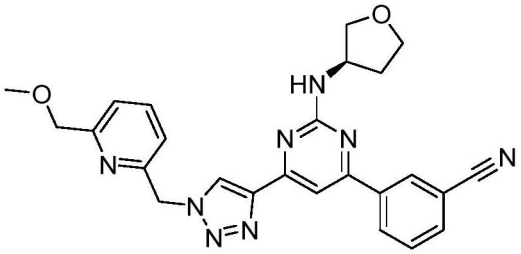
+++



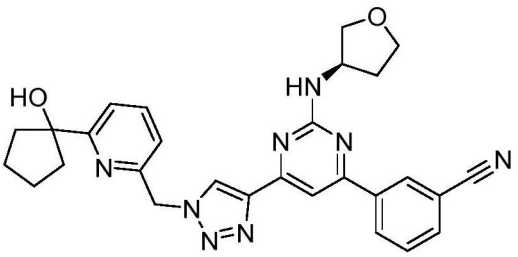
+++



+++

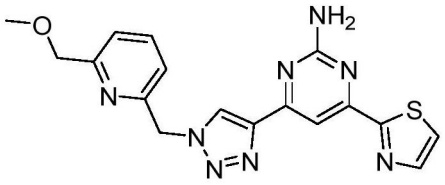


+++

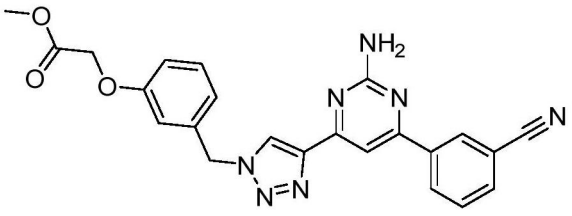


+++

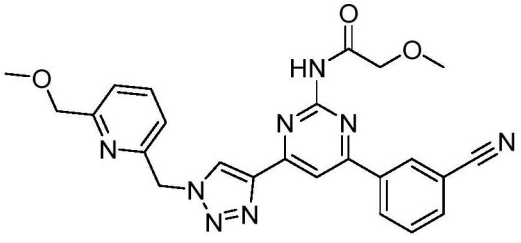
[1764]



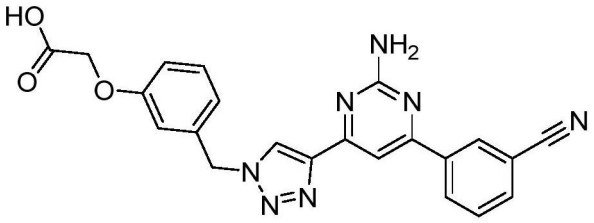
+++



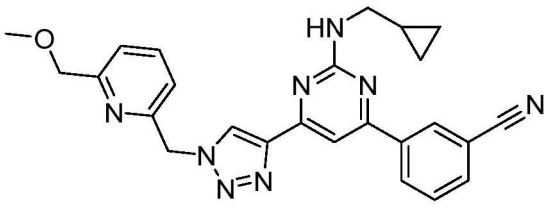
+++



+++

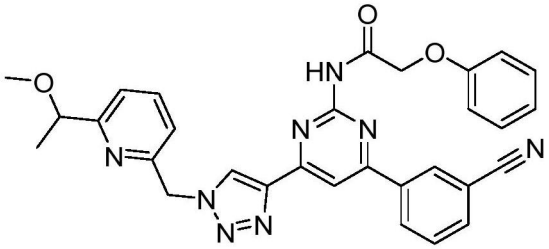


++

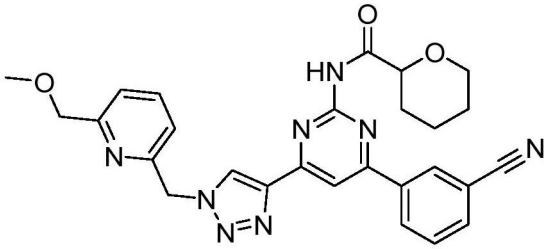


+++

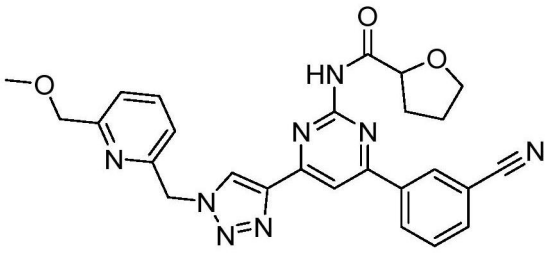
[1765]



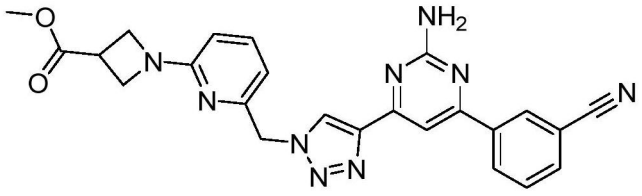
+++



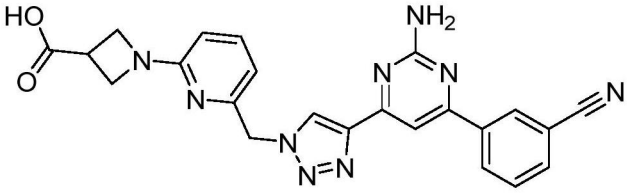
+++



+++

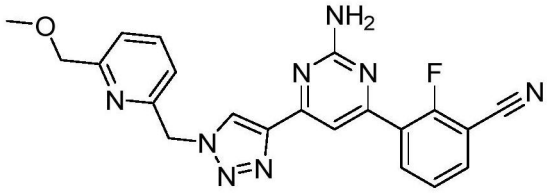


+++

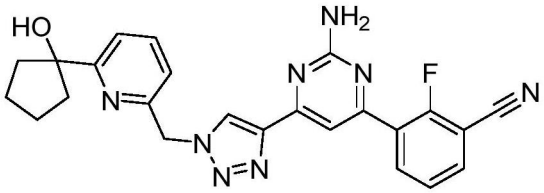


+++

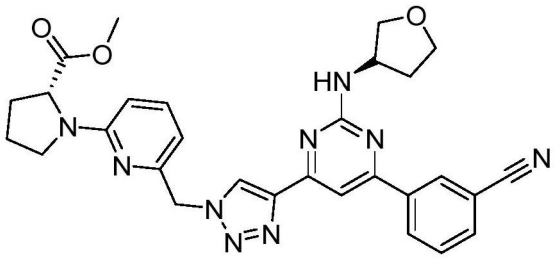
[1766]



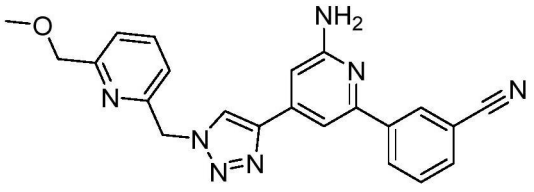
+++



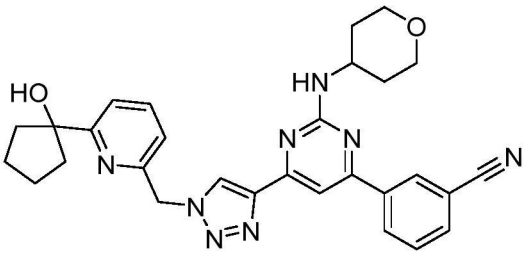
+++



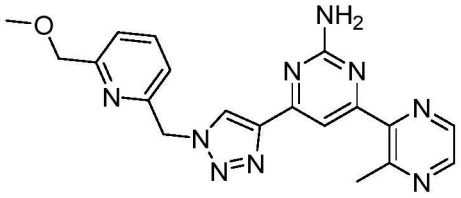
+++



+++

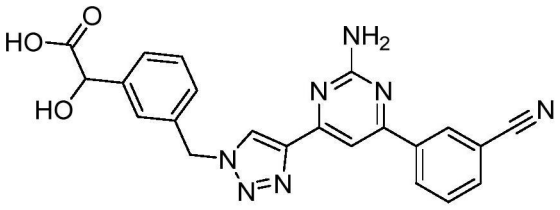


+++

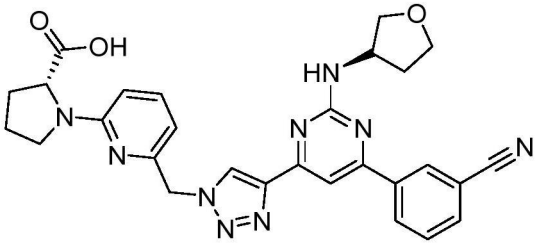


++

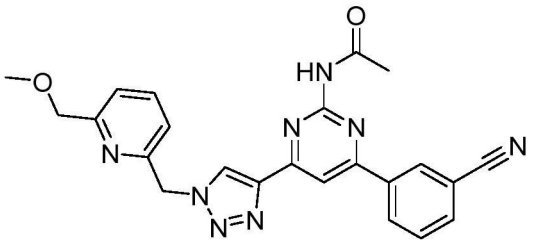
[1767]



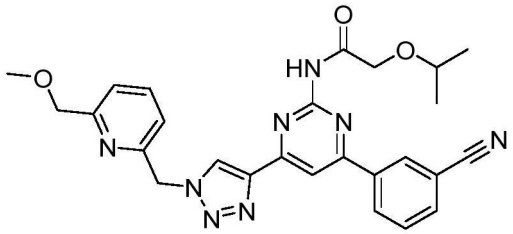
++



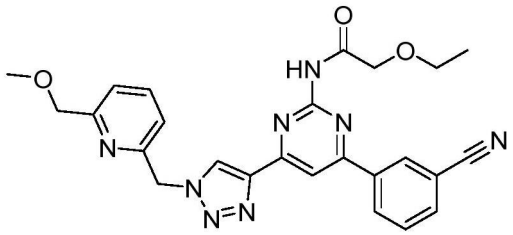
+++



+++

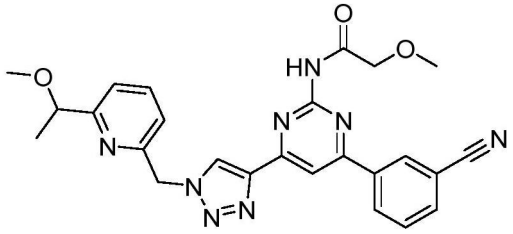


+++

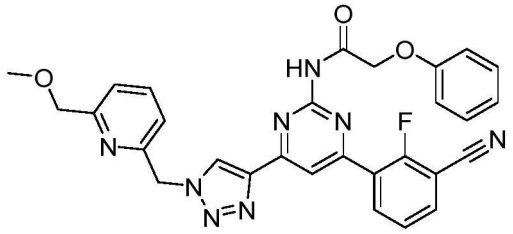


+++

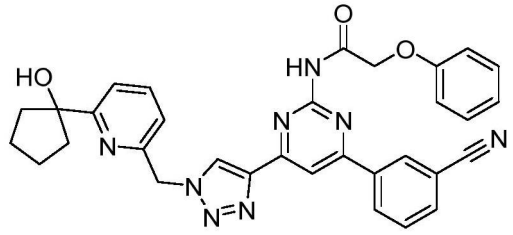
[1768]



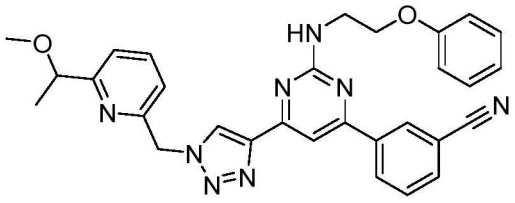
+++



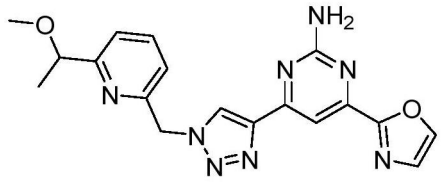
+++



+++

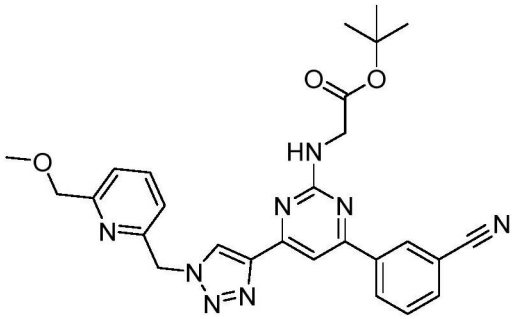


+++

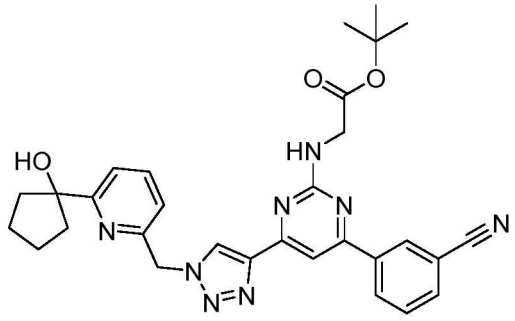


+++

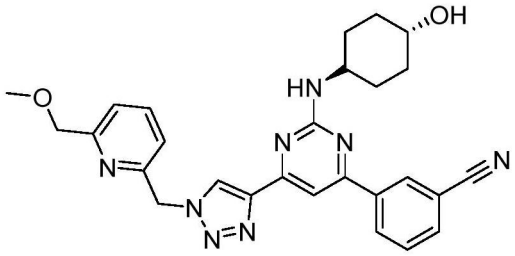
[1769]



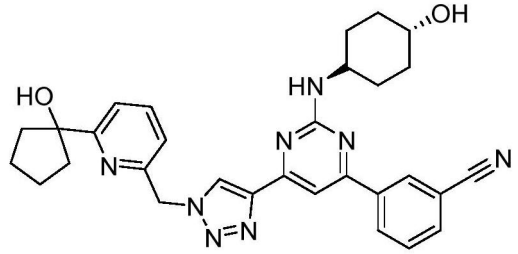
++



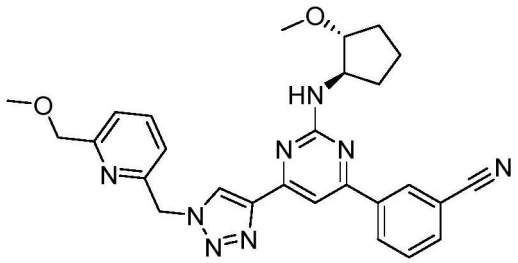
++



+++

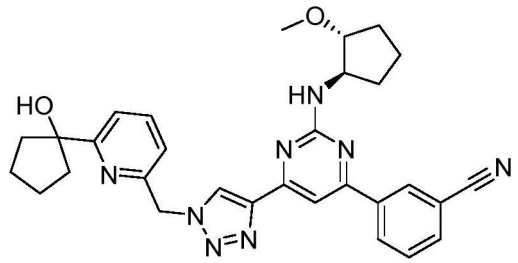


+++

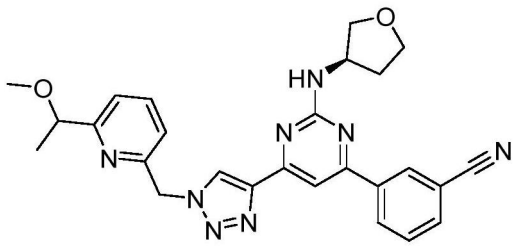


+++

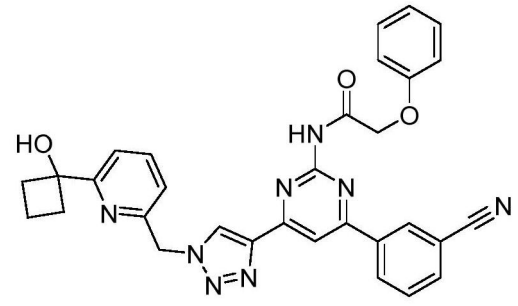
[1770]



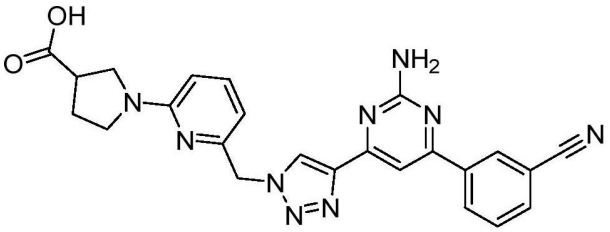
+++



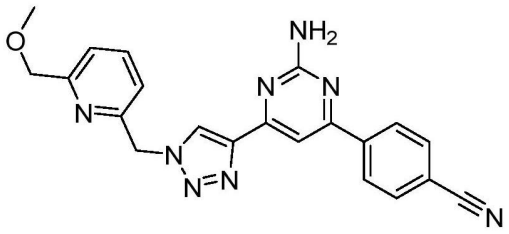
+++



+++

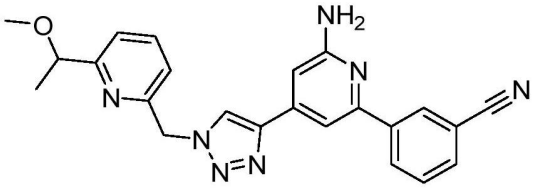


+++

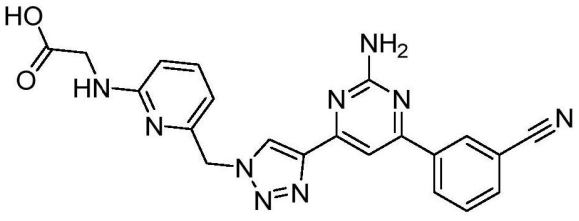


++

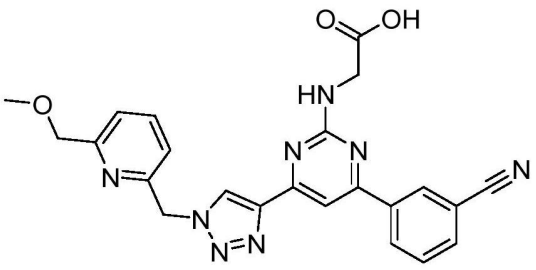
[1771]



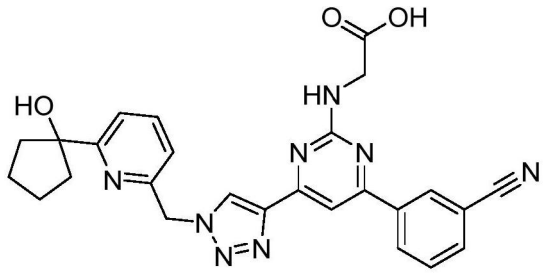
+++



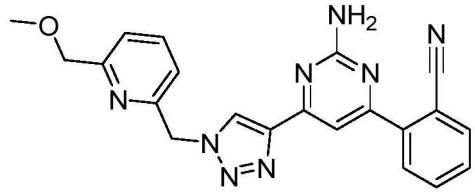
+++



++

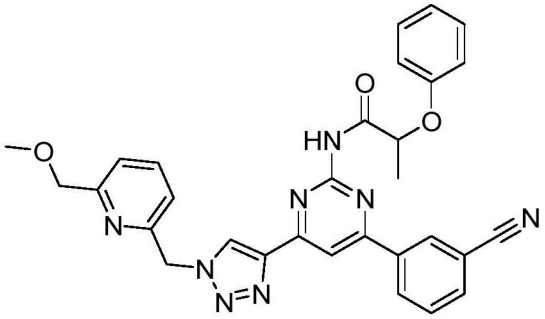


++

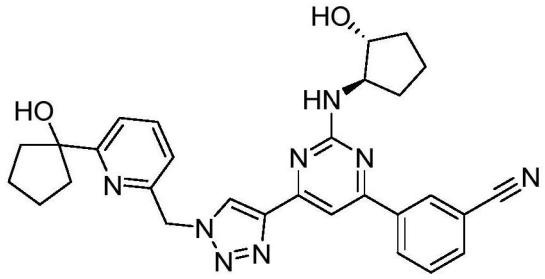


+

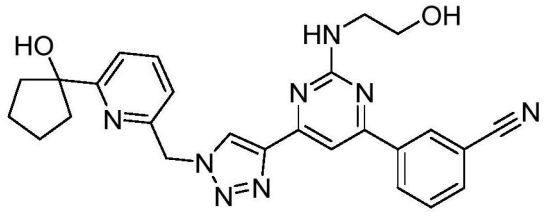
[1772]



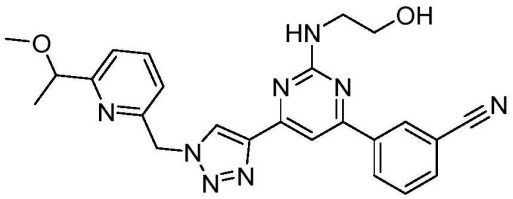
+++



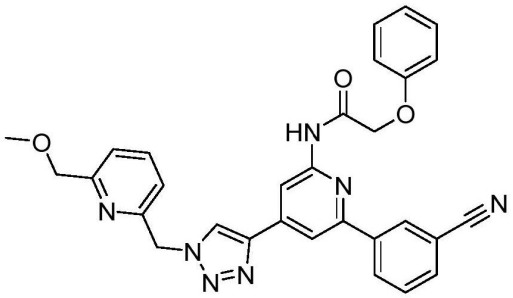
+++



+++

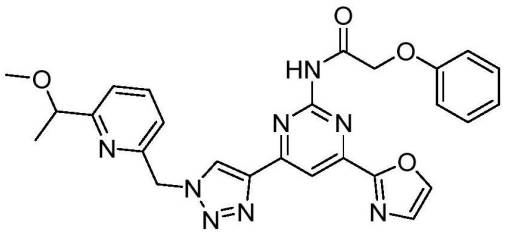


+++

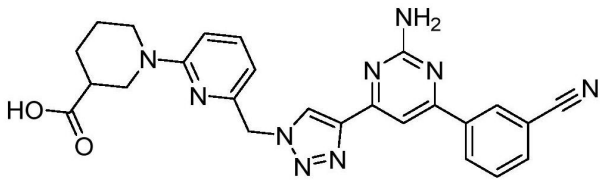


+++

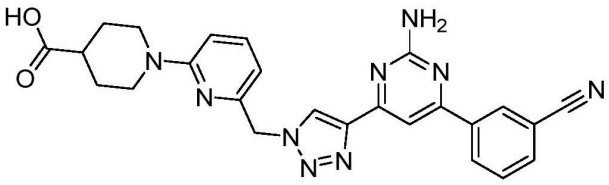
[1773]



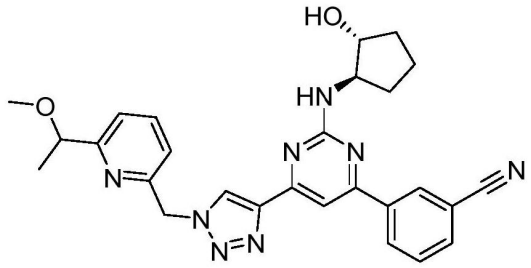
+++



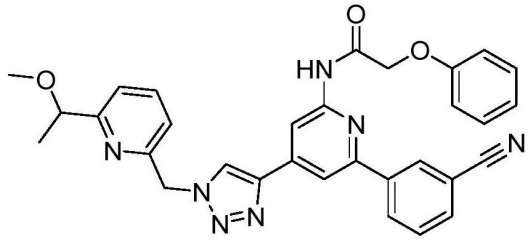
+++



+++

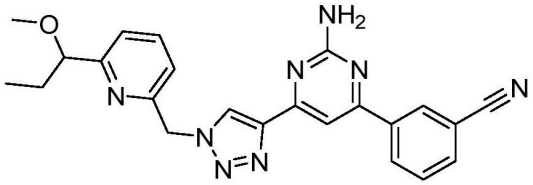


+++

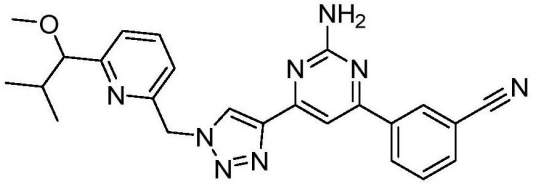


+++

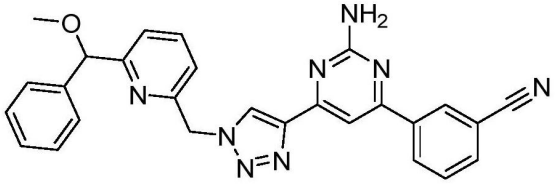
[1774]



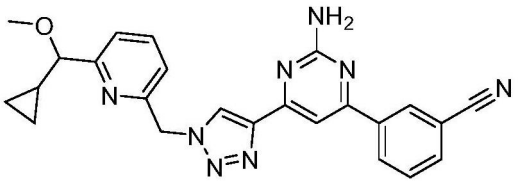
+++



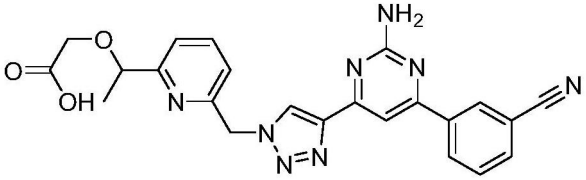
+++



+++



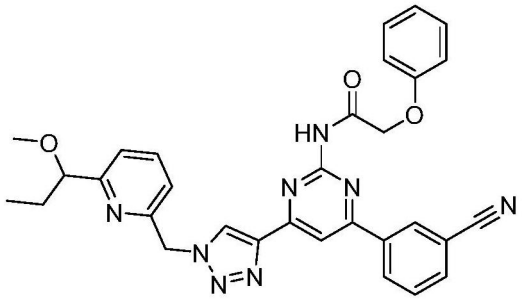
+++



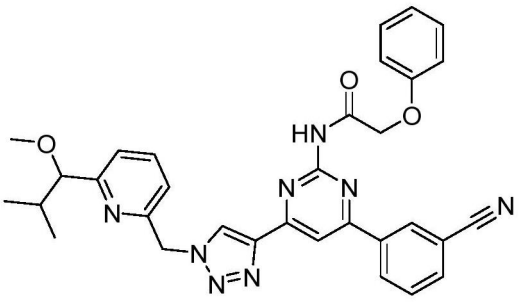
+++

[1775]

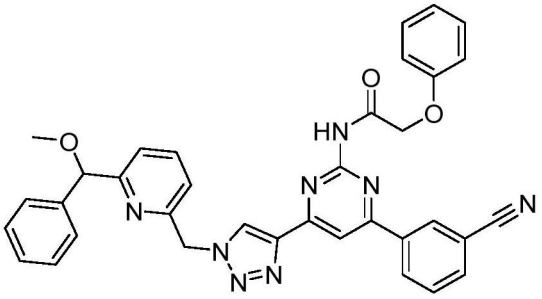
+++



+++

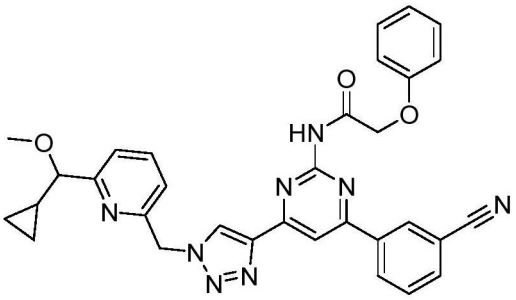


+++

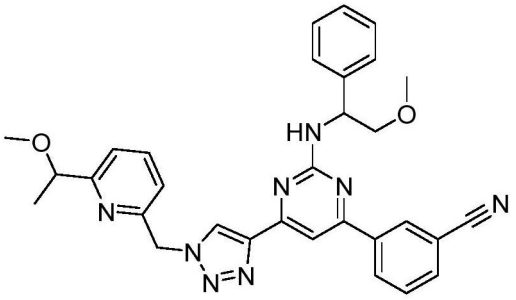


++

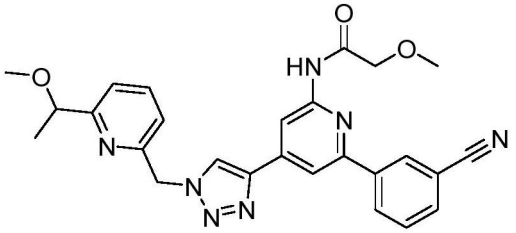
[1776]



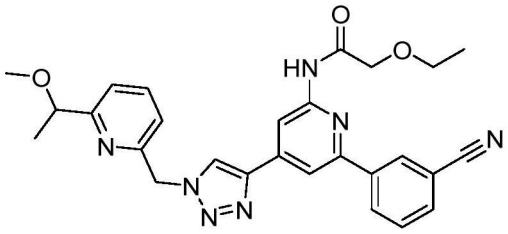
+++



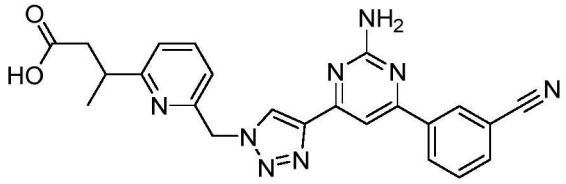
+++



+++

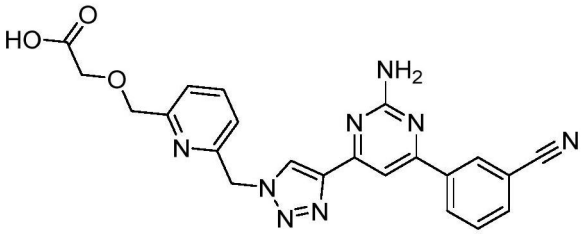


+++

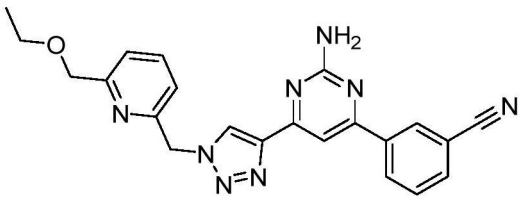


+++

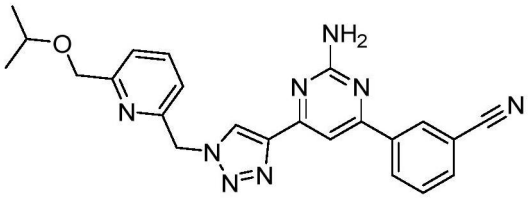
[1777]



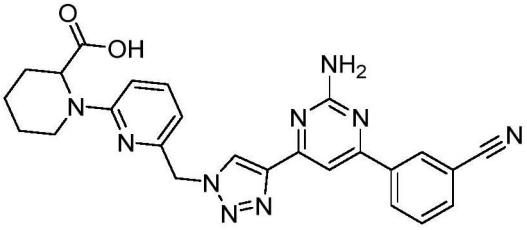
++



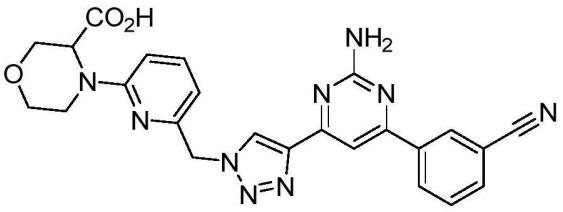
+++



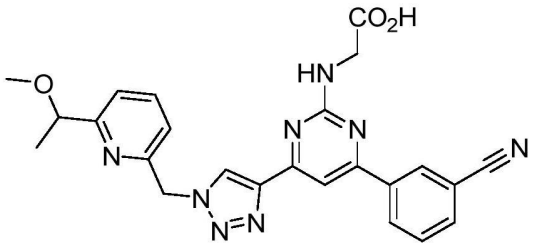
+++



+++

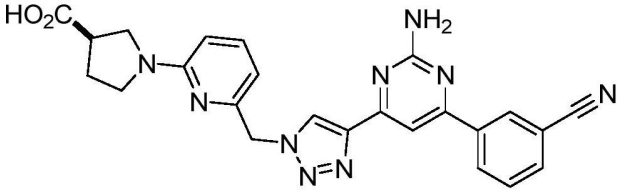


+++

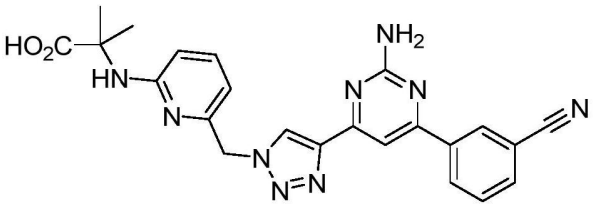


+++

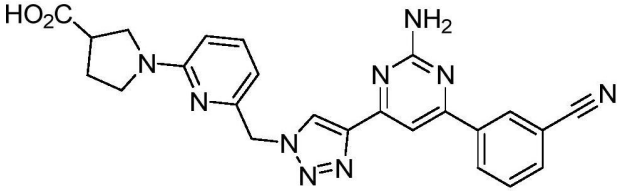
[1778]



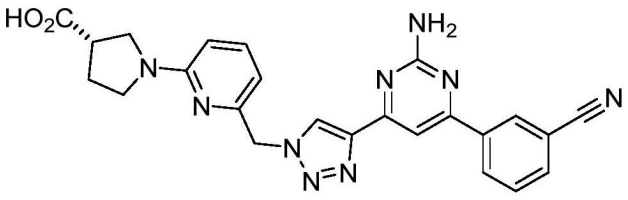
+++



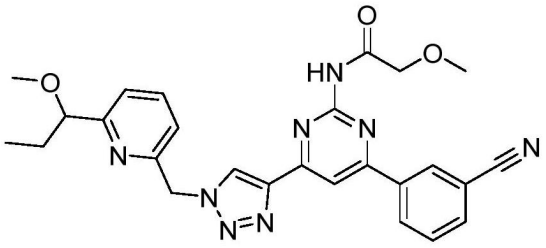
++



+++

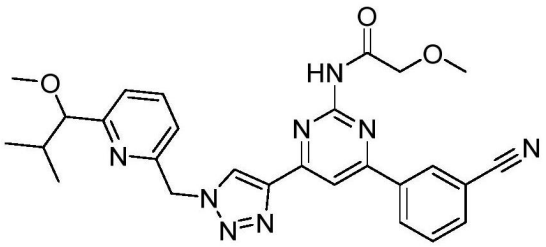


+++

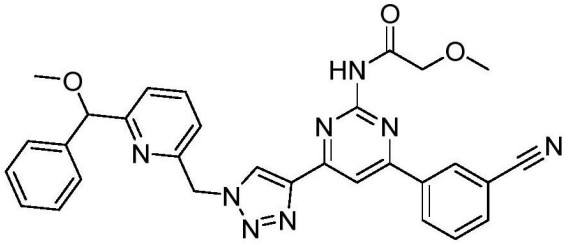


+++

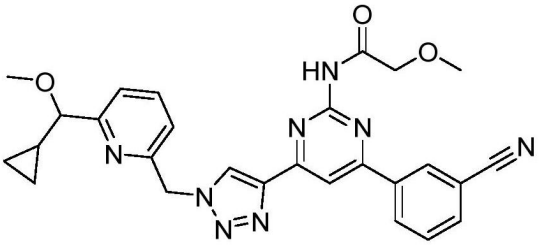
[1779]



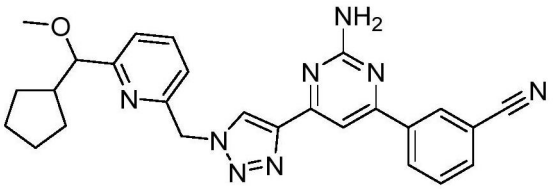
+++



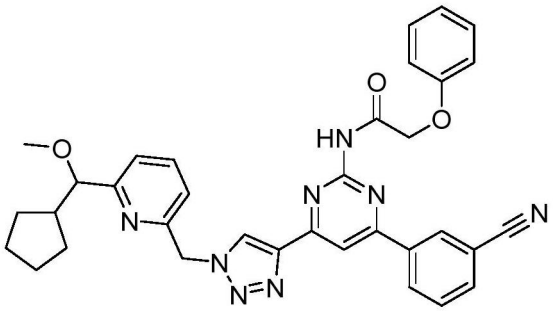
+++



+++

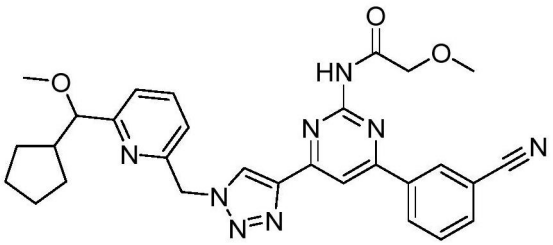


+++

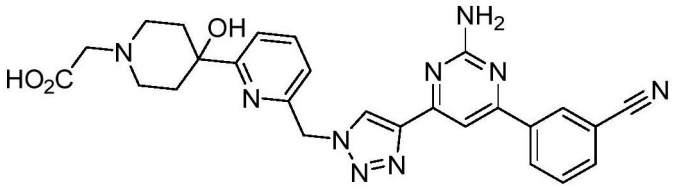


++

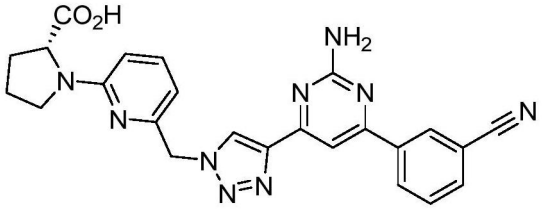
[1780]



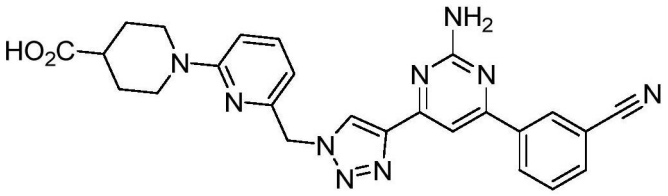
+++



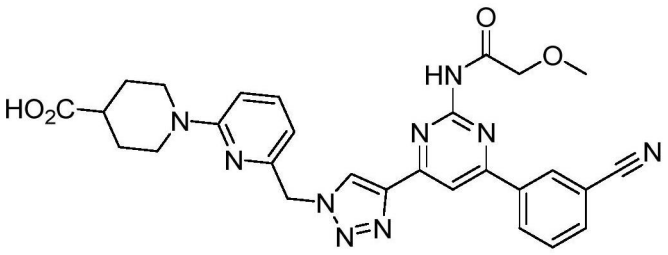
+++



++

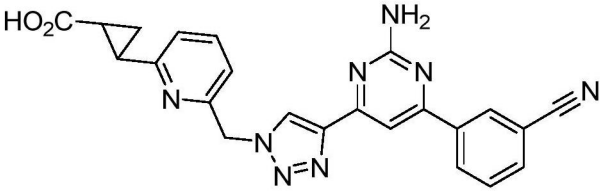


+++

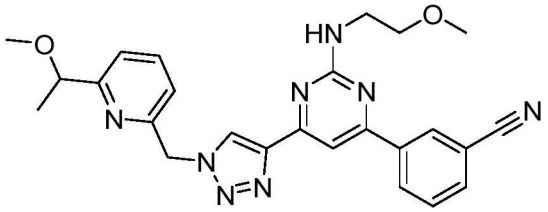


+++

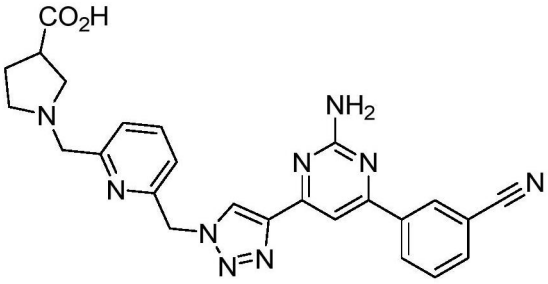
[1781]



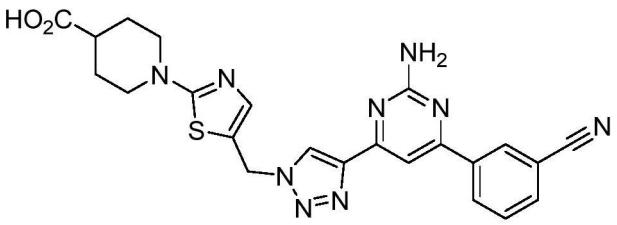
+++



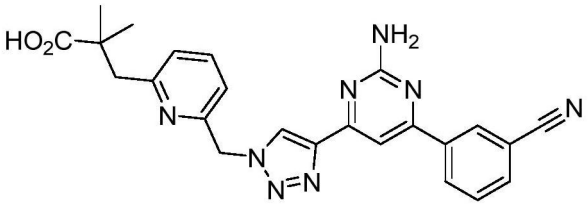
+++



+++

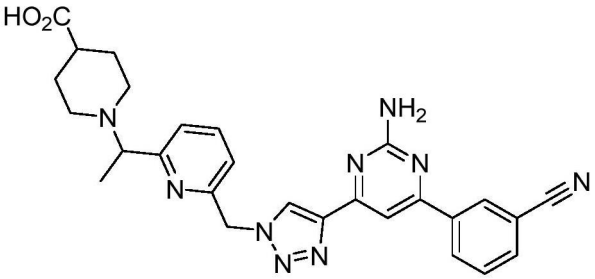


+++

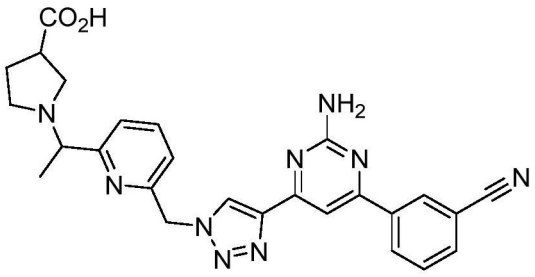


+++

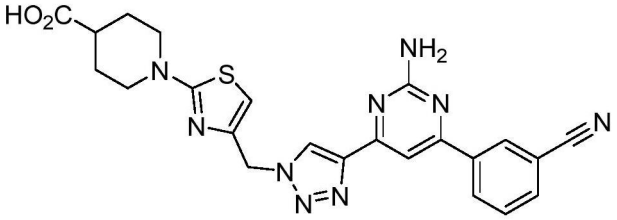
[1782]



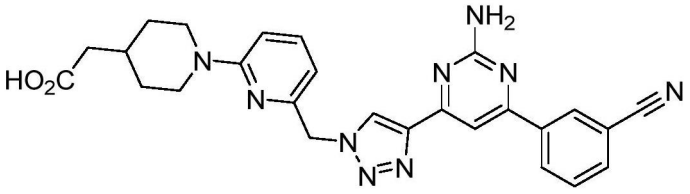
+++



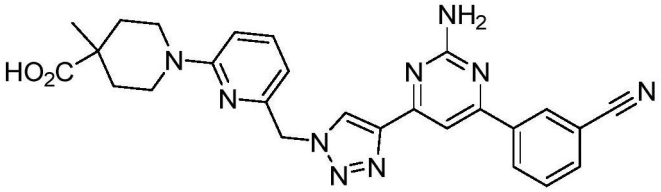
+++



+

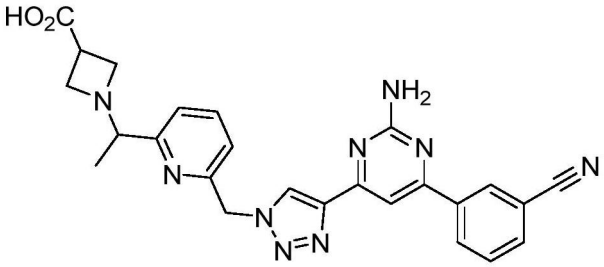


+++

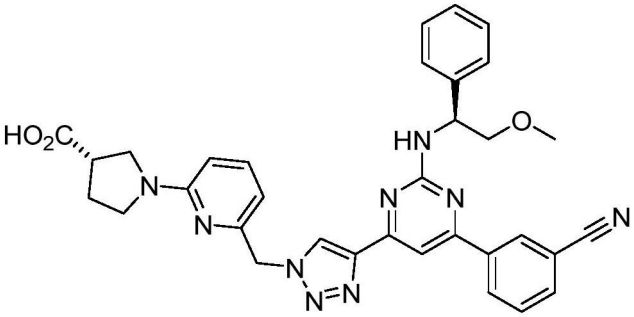


+++

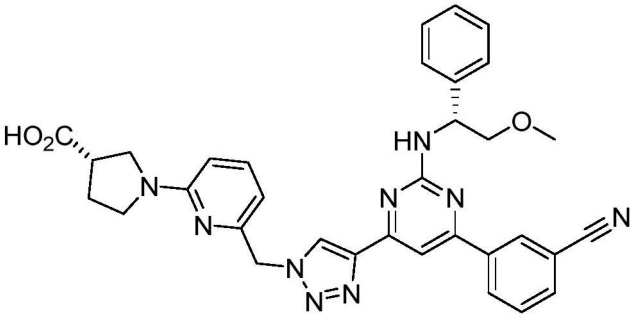
[1783]



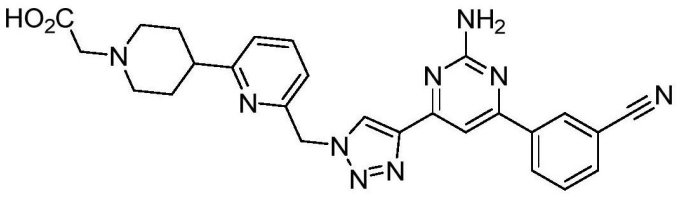
++



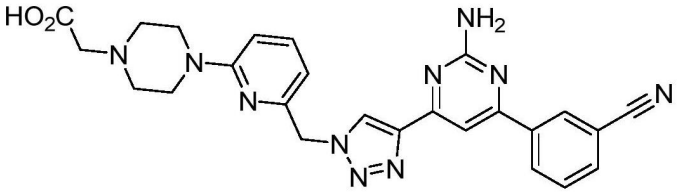
+++



+++

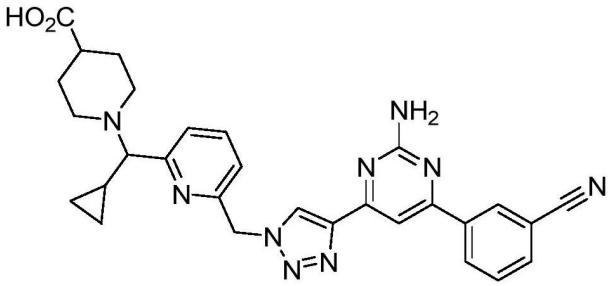


+++

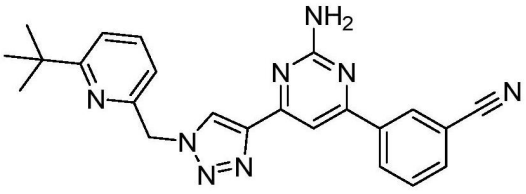


+++

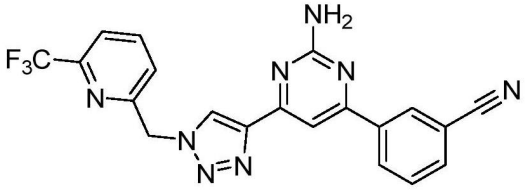
[1784]



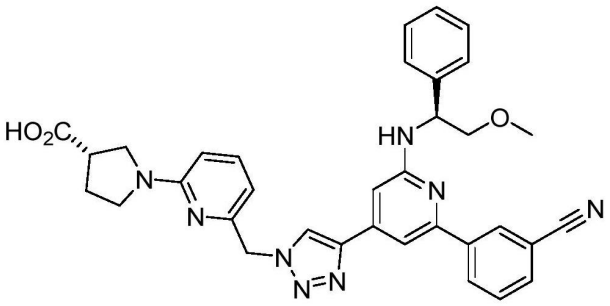
+++



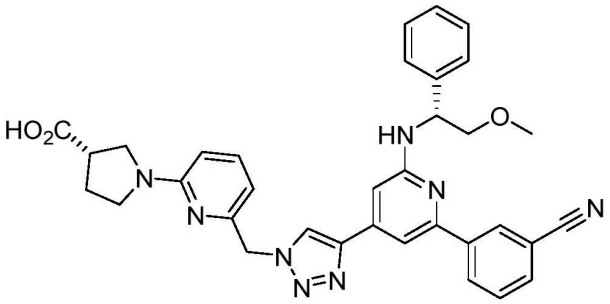
+++



+++

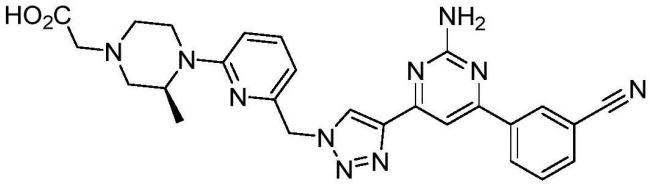


++

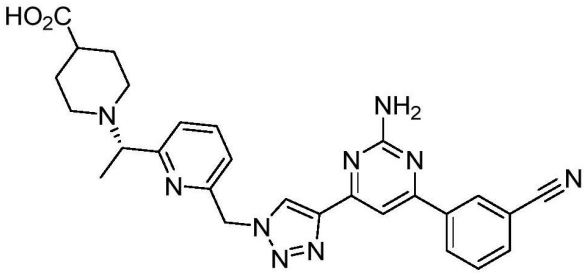


+++

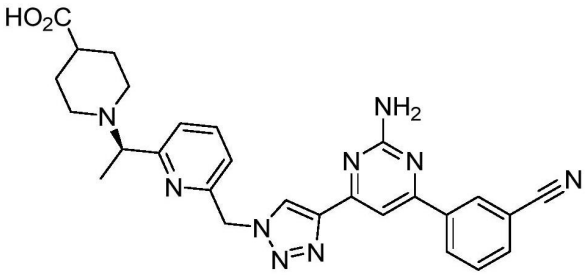
[1785]



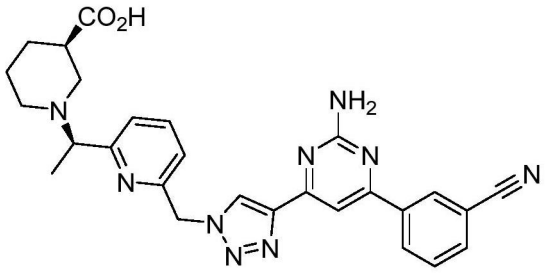
+++



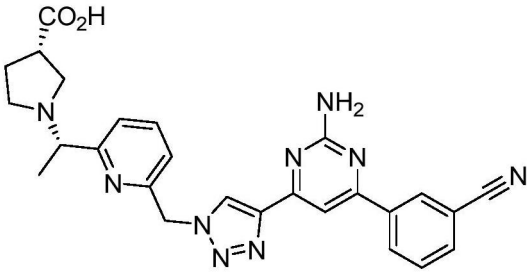
+++



+++

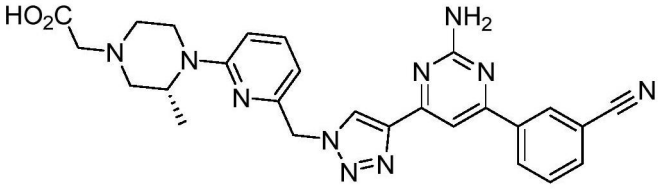


+++

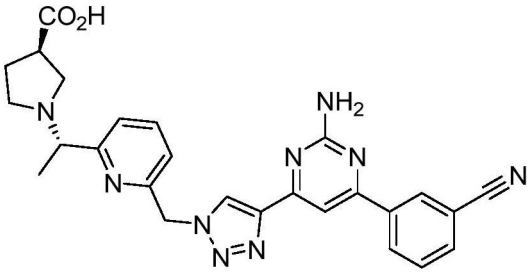


+++

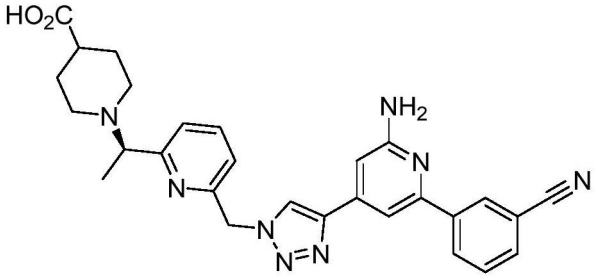
[1786]



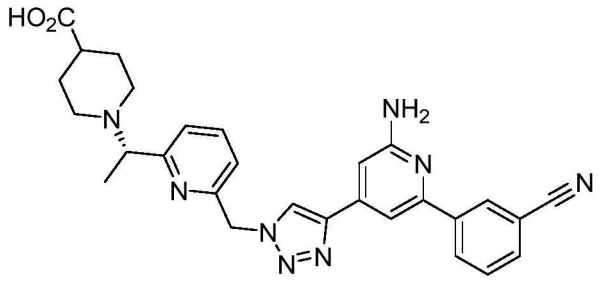
+++



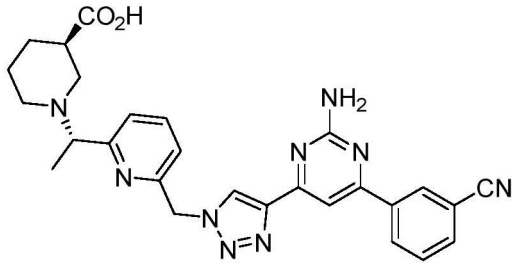
+++



+++

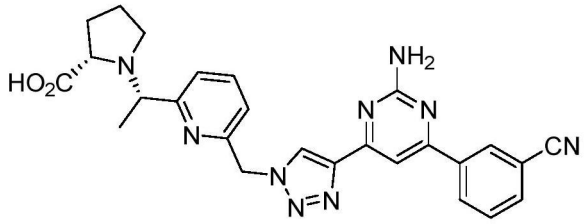


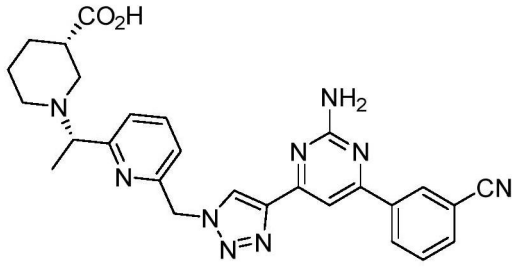
+++

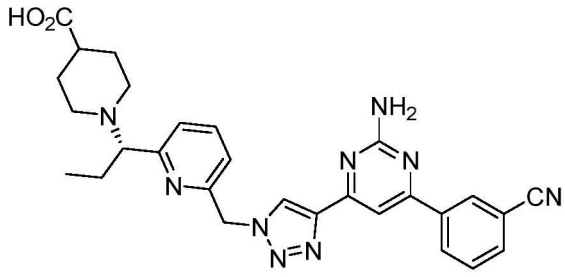


+++

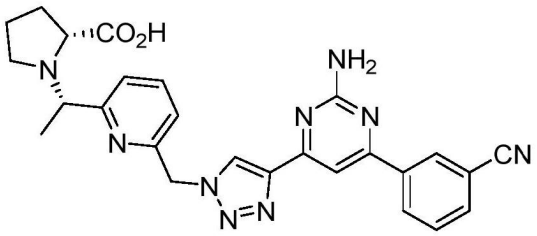
[1787]



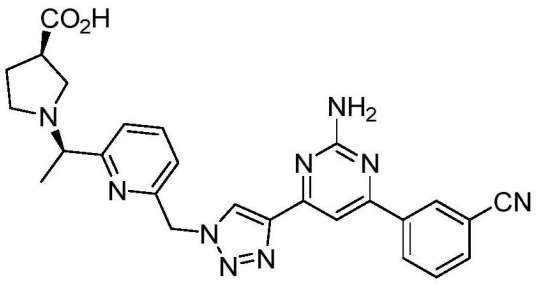




+++

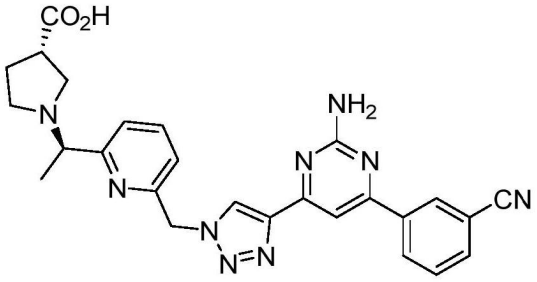


+++

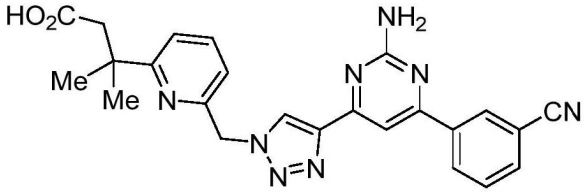


+++

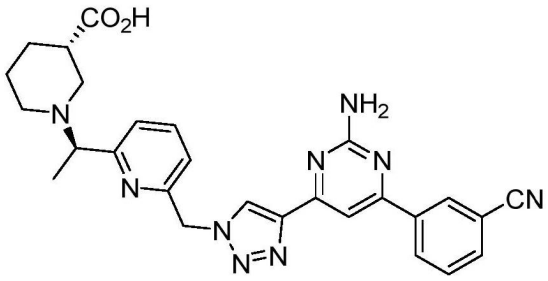
[1788]



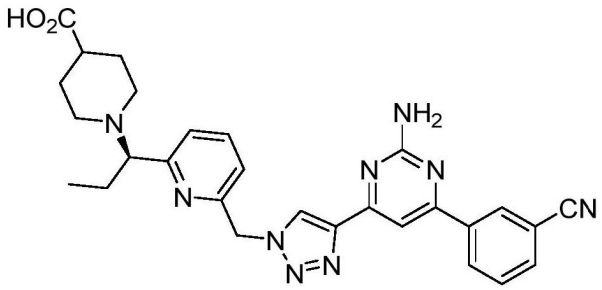
+++



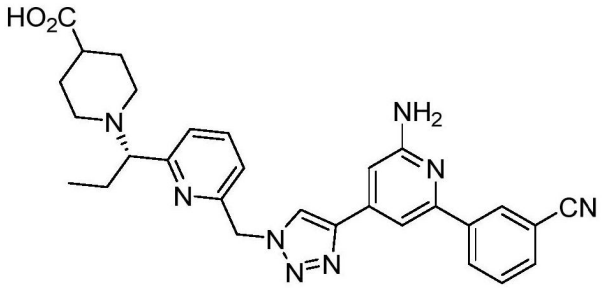
+++



+++

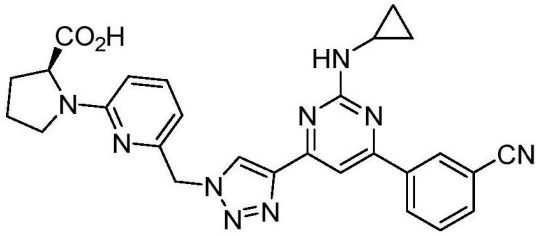


+++

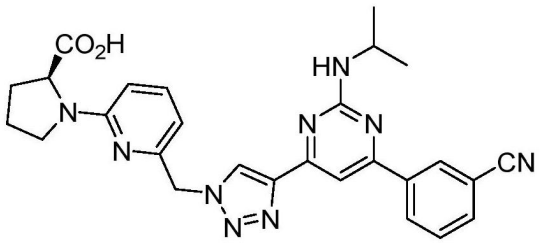


+++

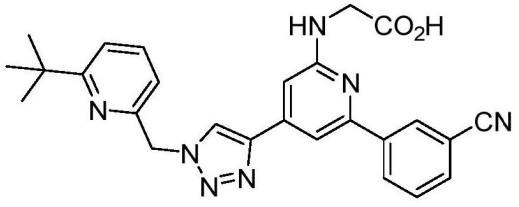
[1789]



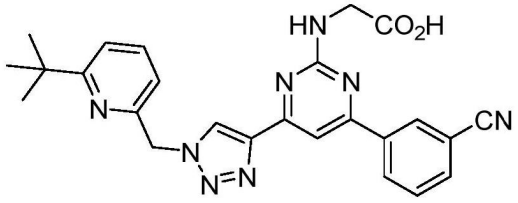
+++



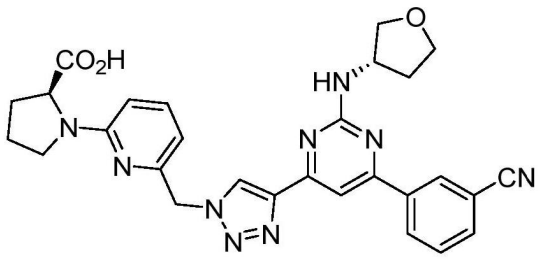
+++



+++

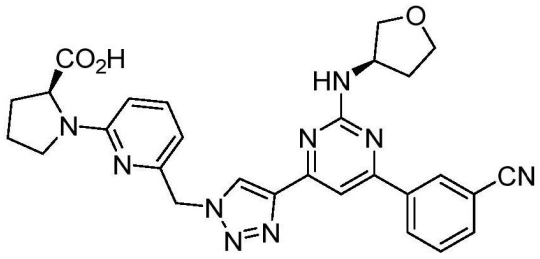


+++

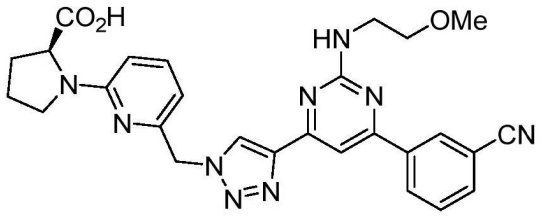


+++

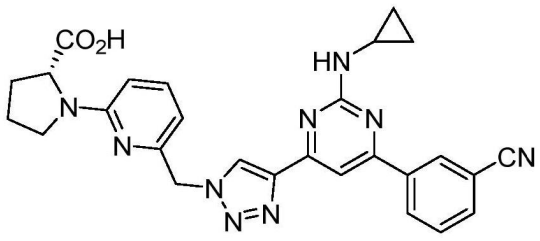
[1790]



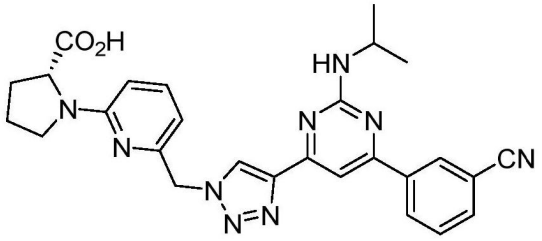
+++



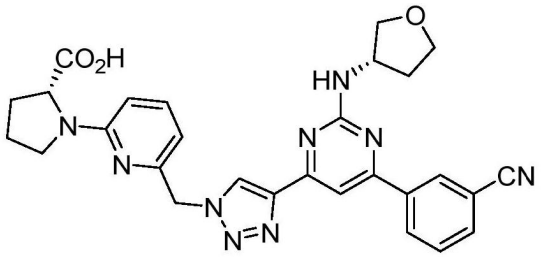
+++



++

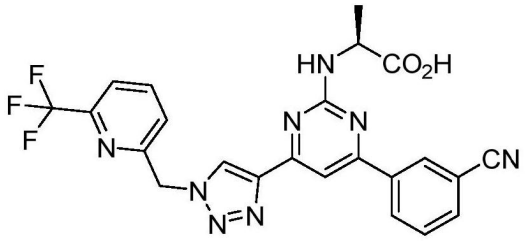


++

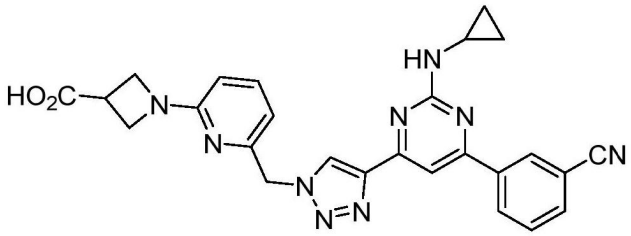


+++

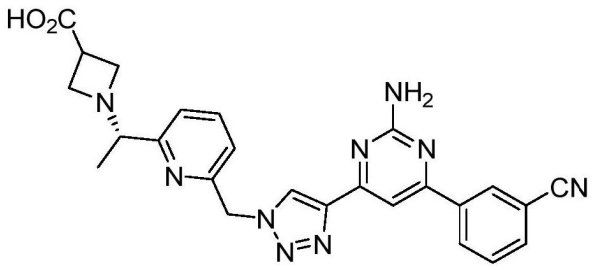
[1791]



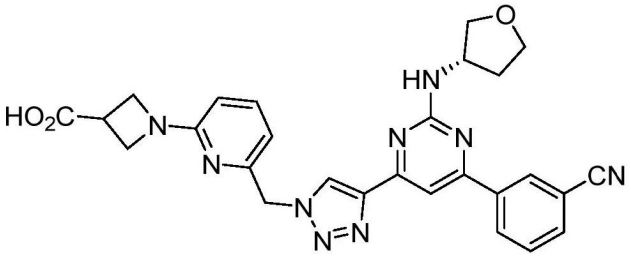
++



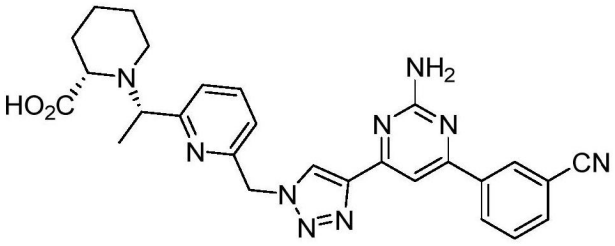
+++



+++

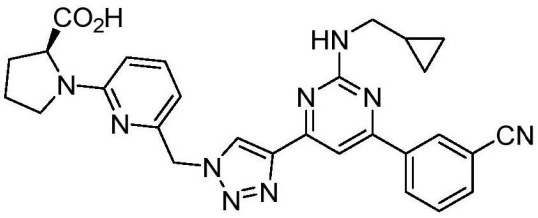


+++

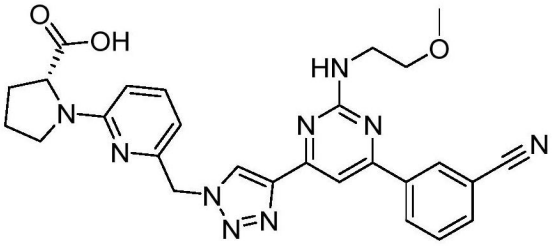


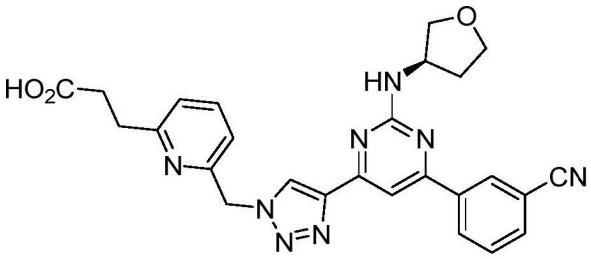
+++

[1792]

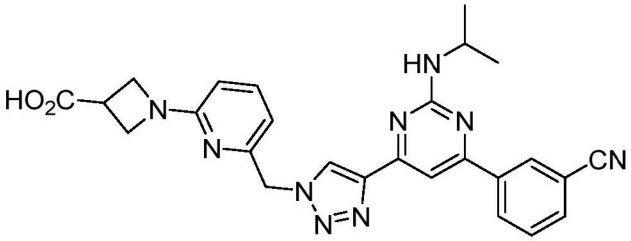


+++

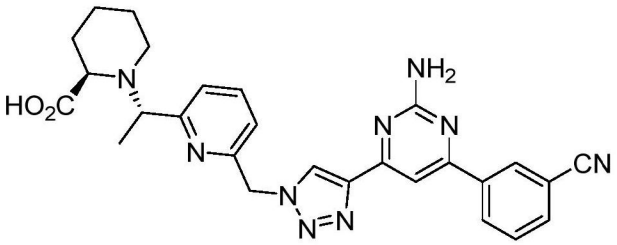




+++

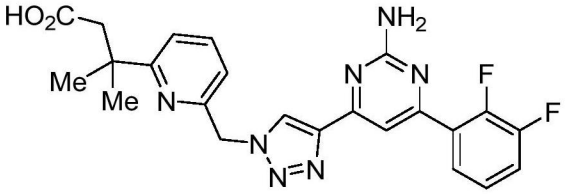


+++

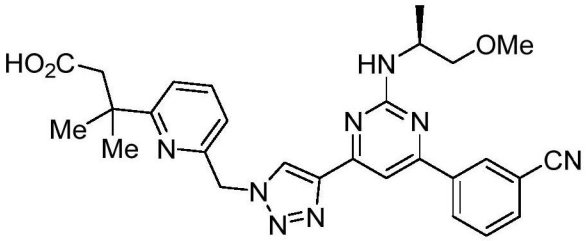


++

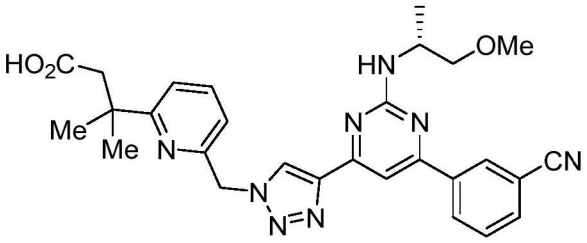
[1793]



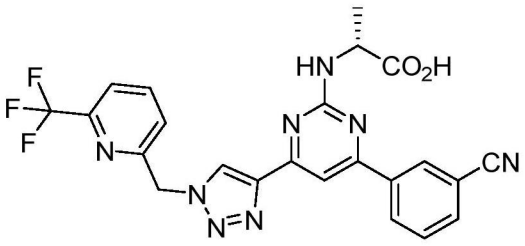
+++



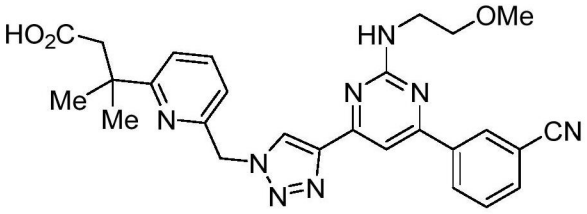
+++



+++

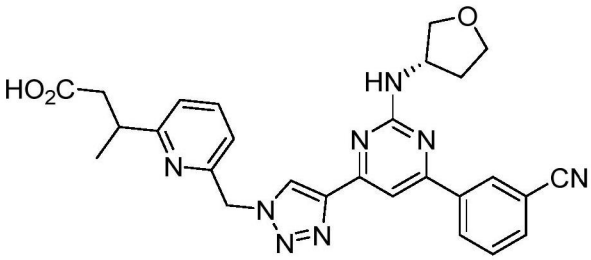


++

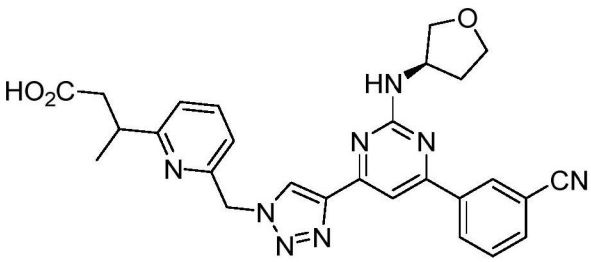


+++

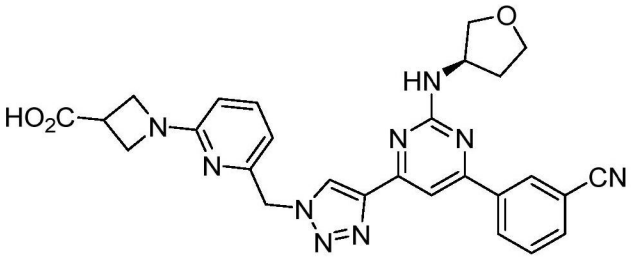
[1794]



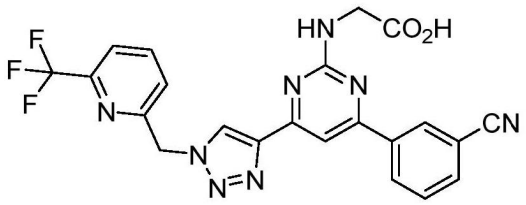
+++



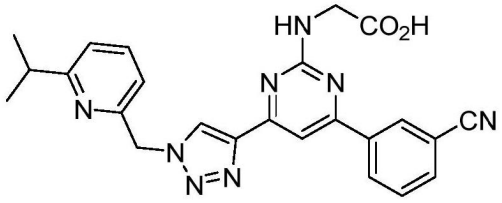
+++



+++

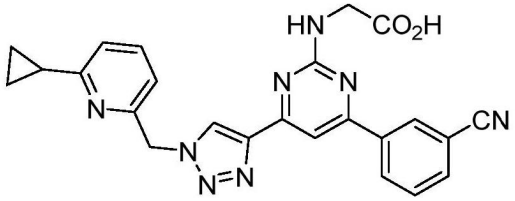


+++

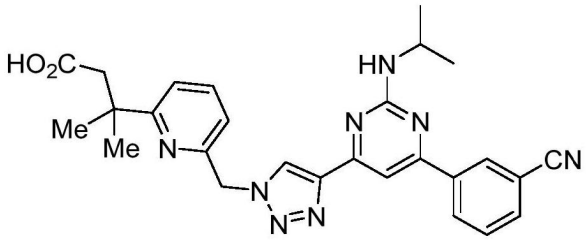


++

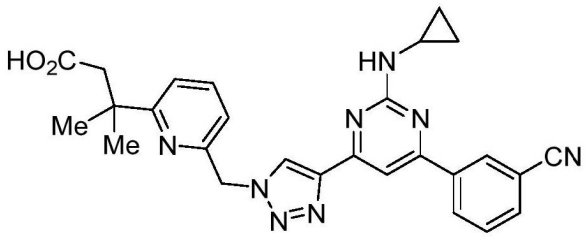
[1795]



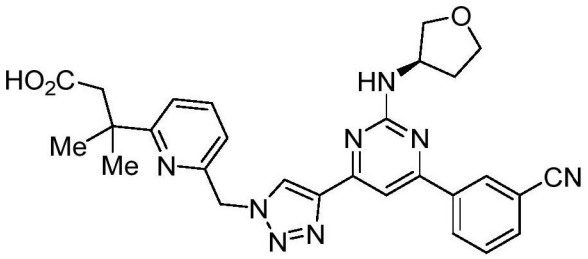
+++



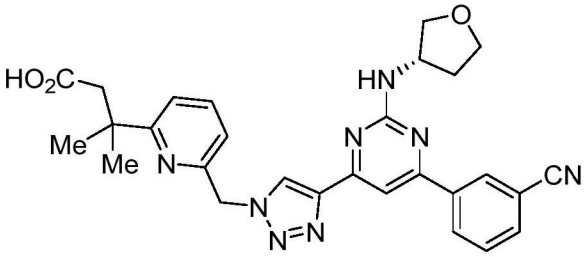
+++



+++

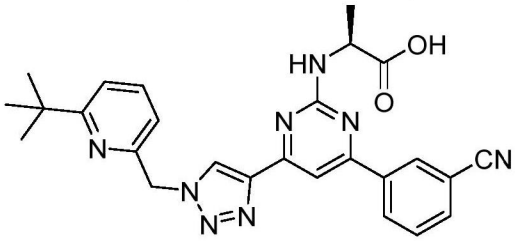


+++

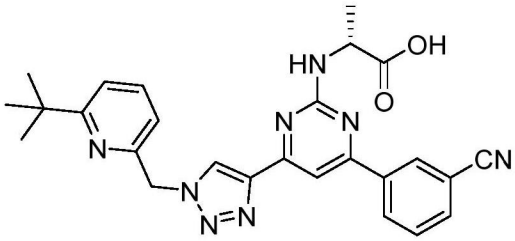


+++

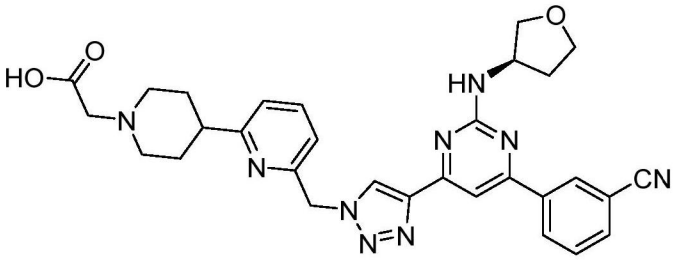
[1796]



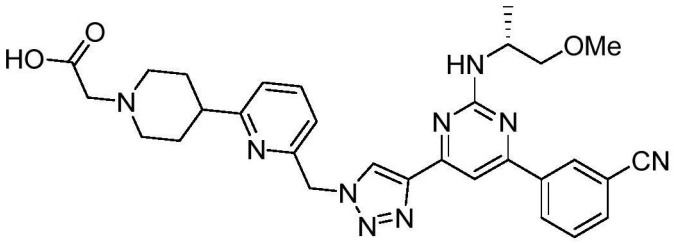
+++



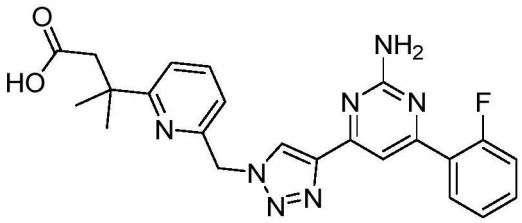
+++



+++

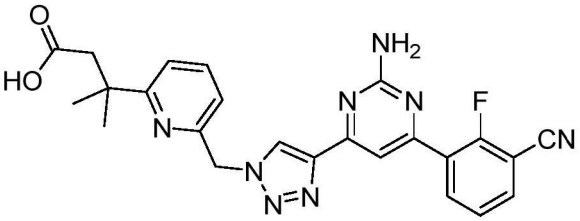


+++

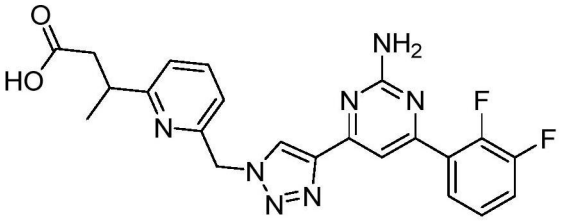


+++

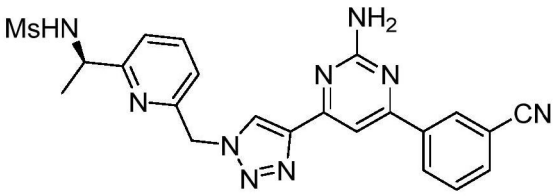
[1797]



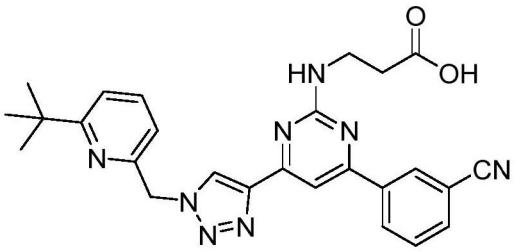
+++



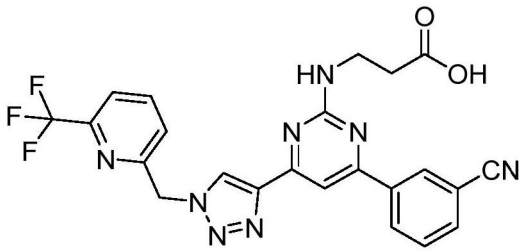
+++



+++

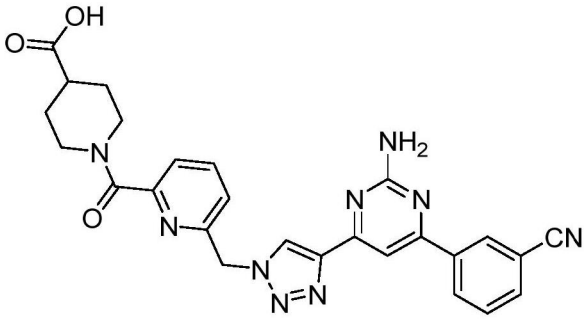


+++

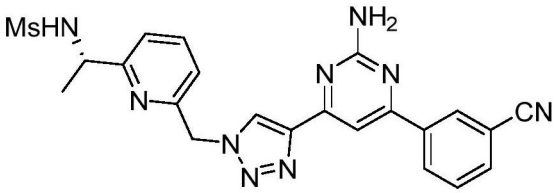


++

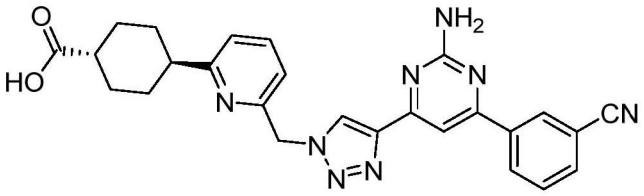
[1798]



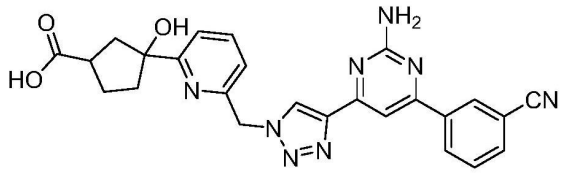
+++



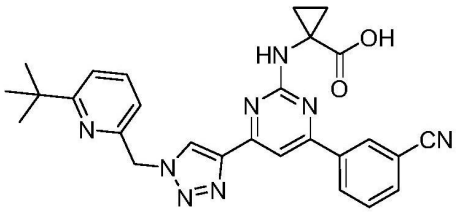
+++



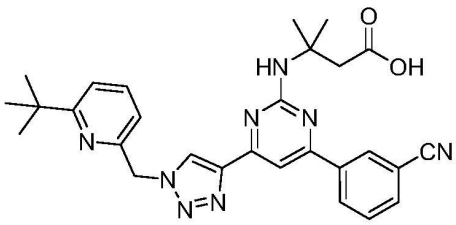
+++



+++

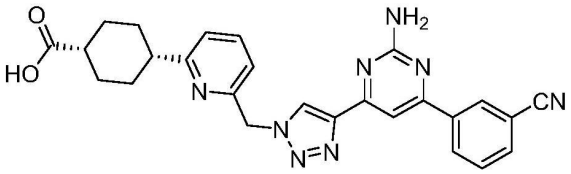


++

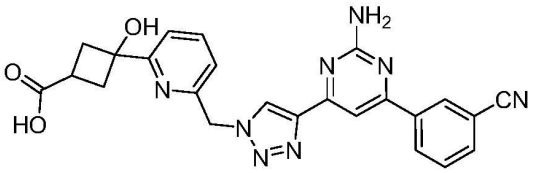


++

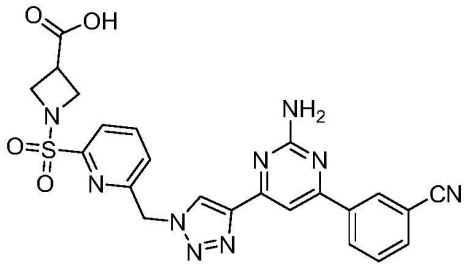
[1799]



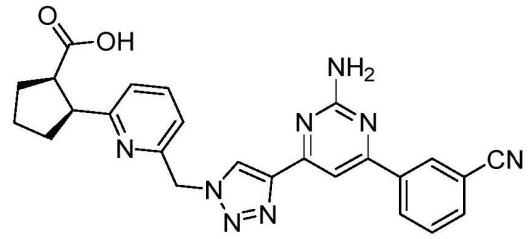
+++



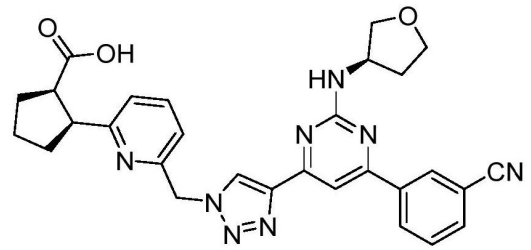
+++



+++

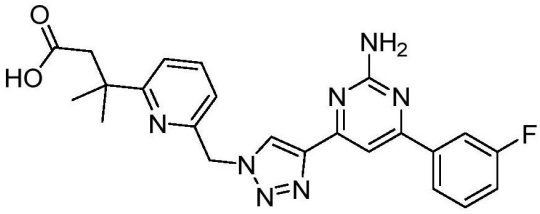


+++

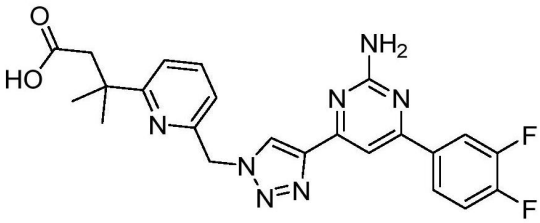


+++

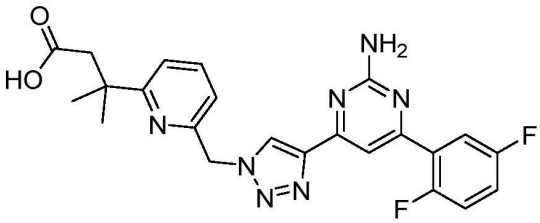
[1800]



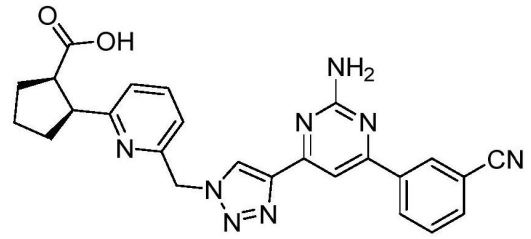
+++



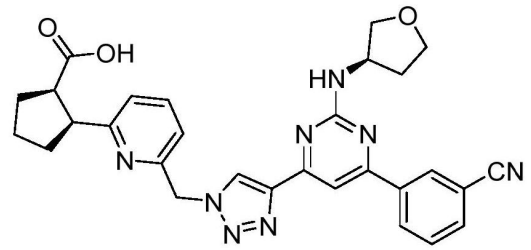
+++



++

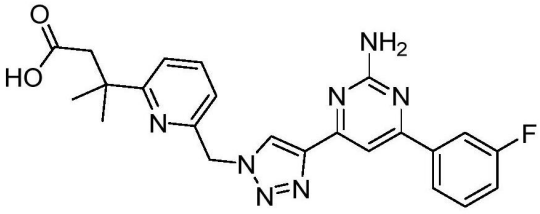


+++

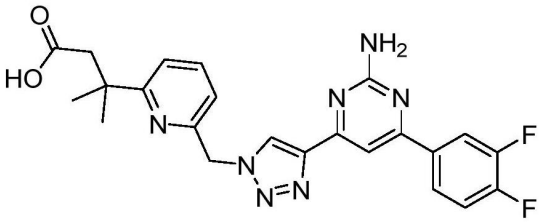


+++

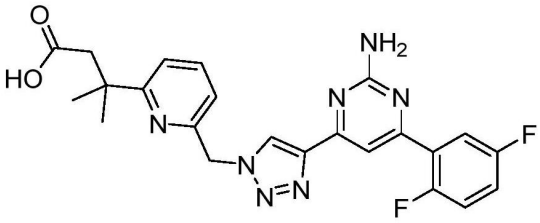
[1801]



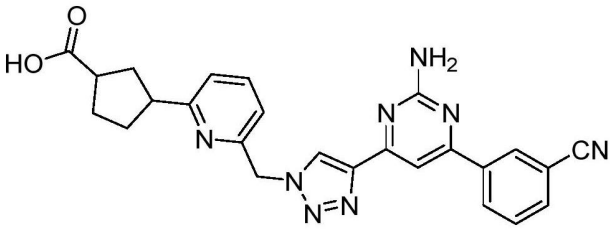
+++



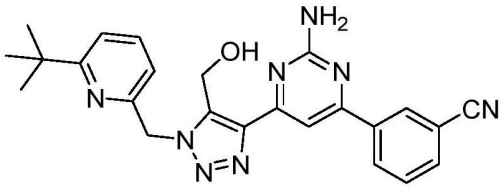
+++



++

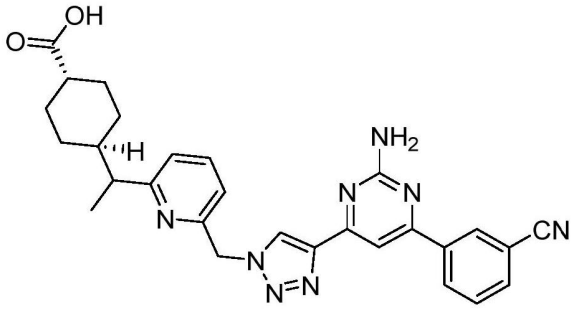


+++

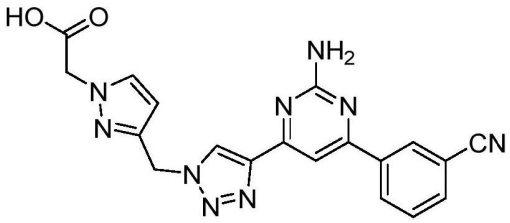


+++

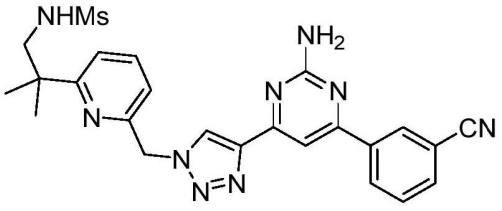
[1802]



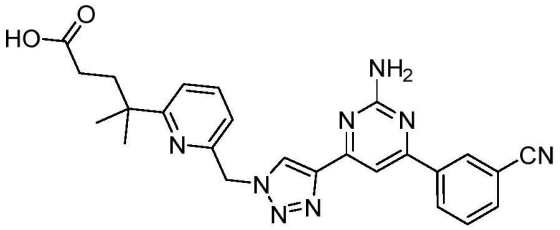
+++



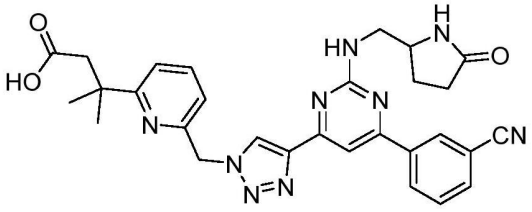
++



+++

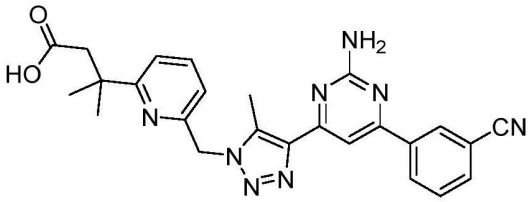


+++

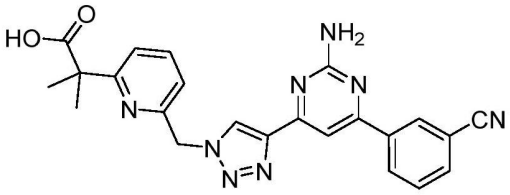


+++

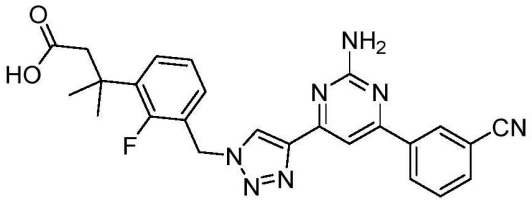
[1803]



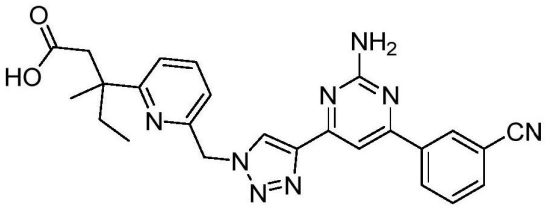
++



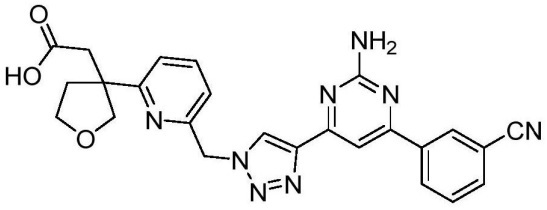
+++



+++

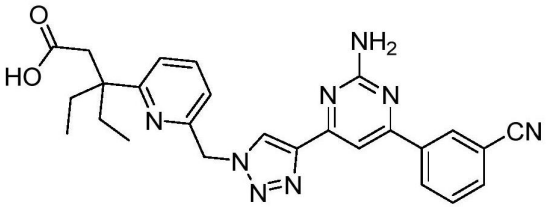


+++

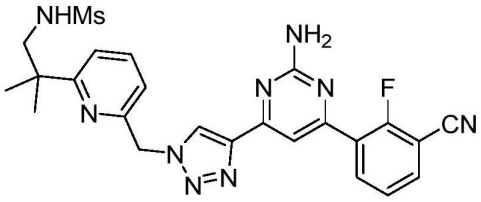


+++

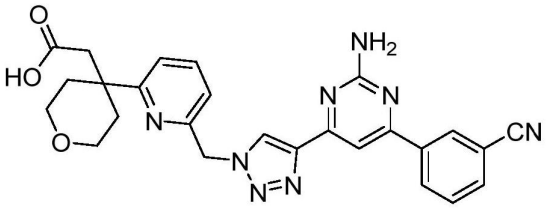
[1804]



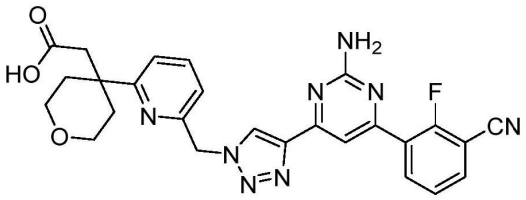
+++



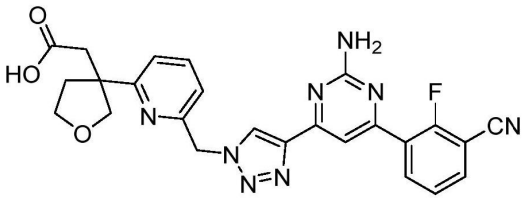
+++



+++

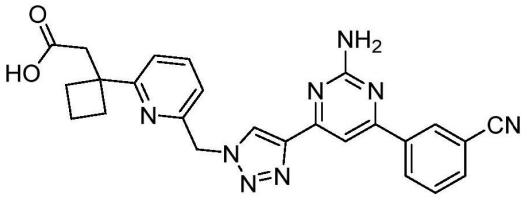


+++

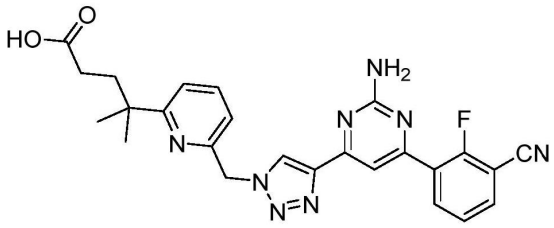


+++

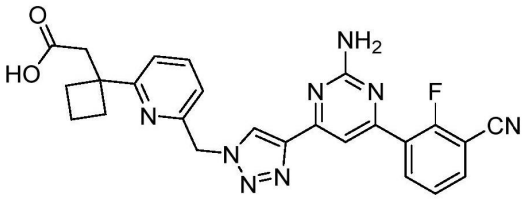
[1805]



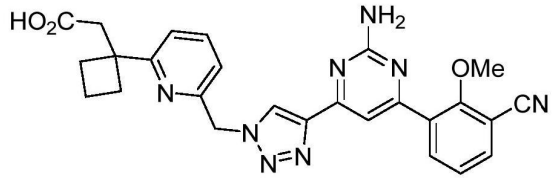
+++



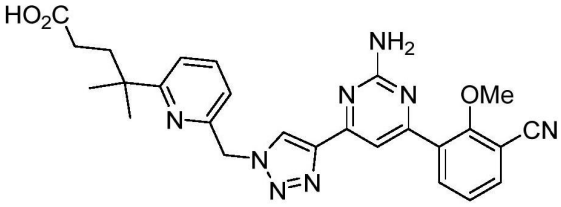
+++



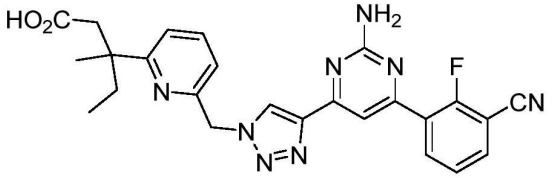
+++



+++

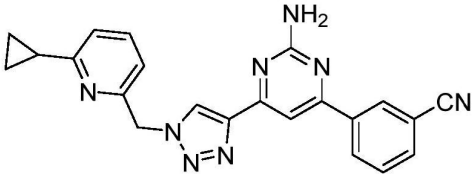


+++

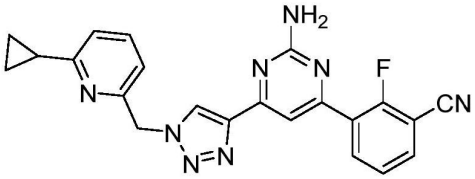


+++

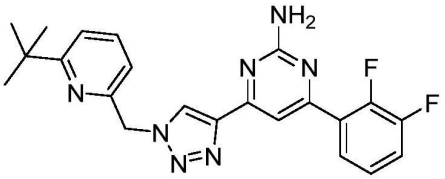
[1806]



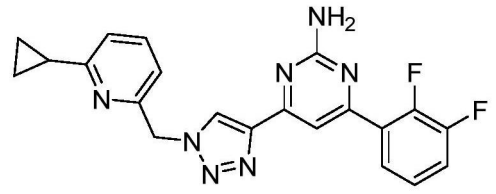
+++



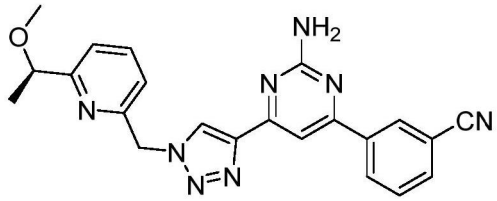
+++



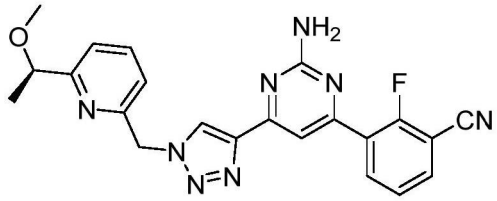
+++



+++

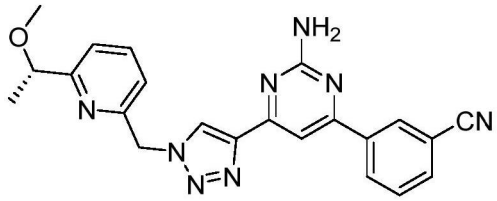


+++

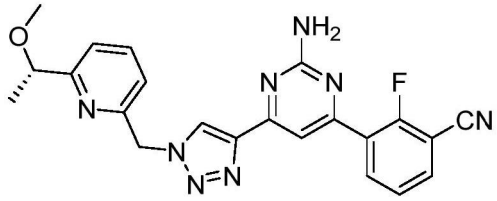


+++

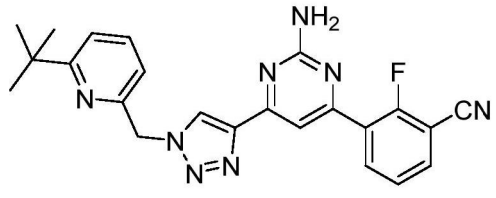
[1807]



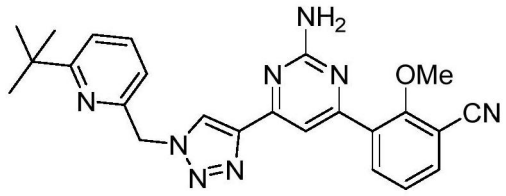
+++



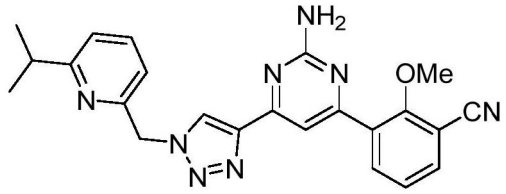
+++



+++

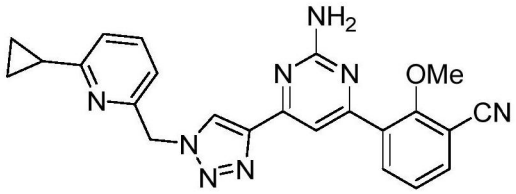


+++

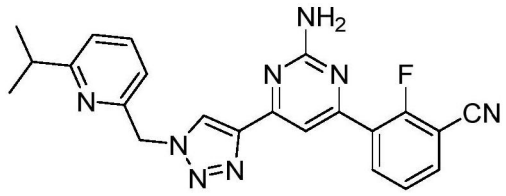


+++

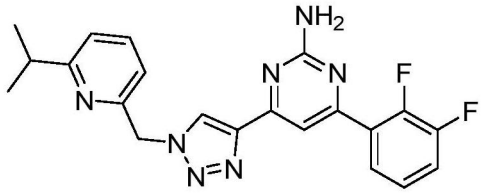
[1808]



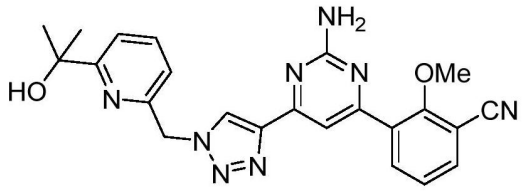
+++



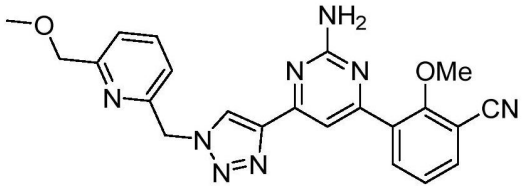
+++



+++

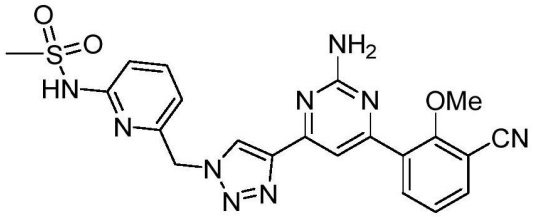


+++

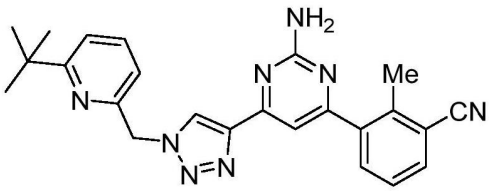


+++

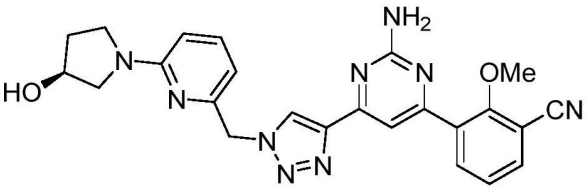
[1809]



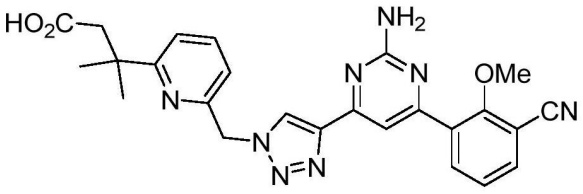
+++



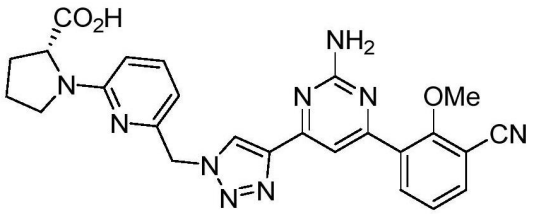
+++



+++

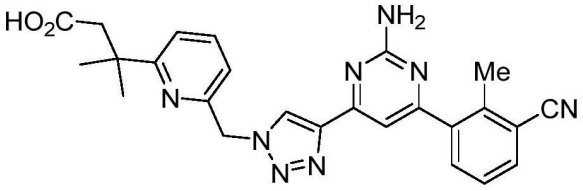


+++

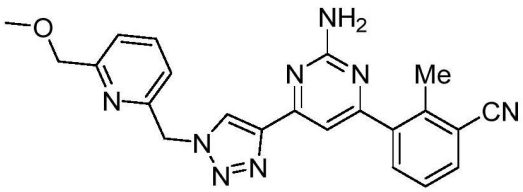


++

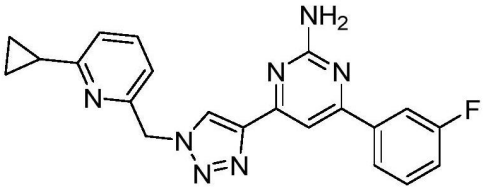
[1810]



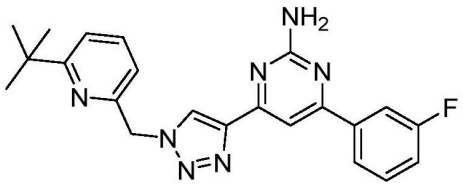
+++



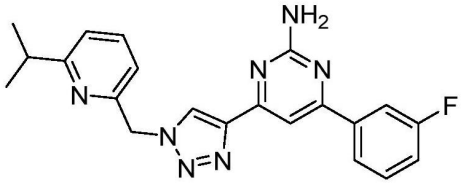
+++



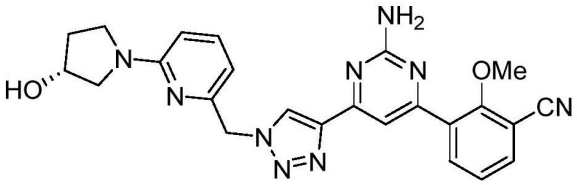
+++



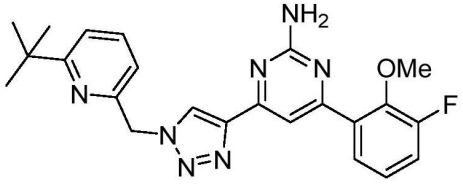
+++



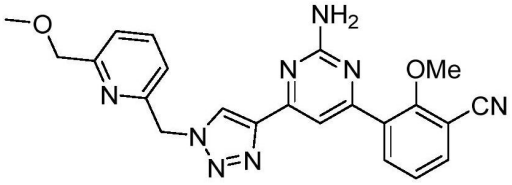
+++

[1811] 

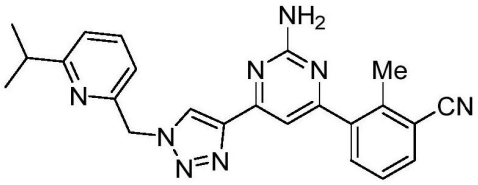
+++



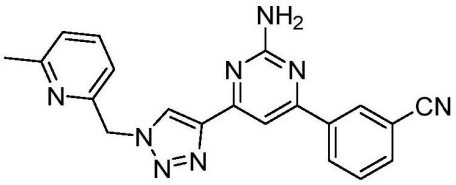
+++



+++



+++



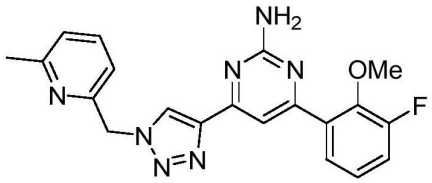
+++

[1812]

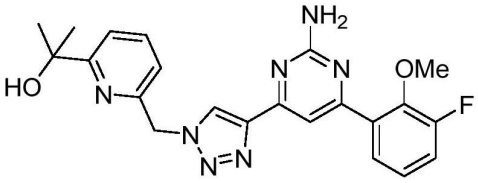
+++

+++

+++

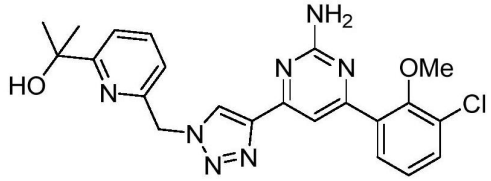


+++

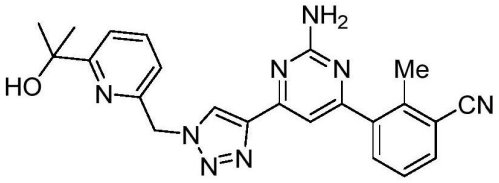


+++

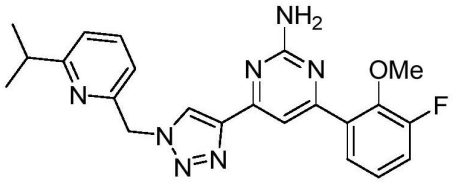
[1813]



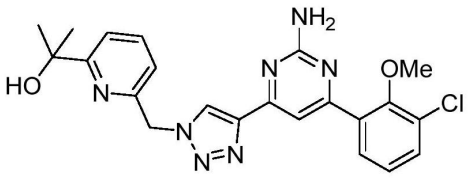
+++



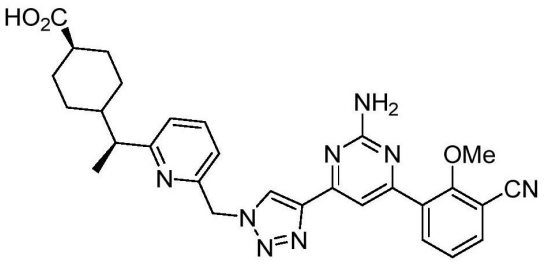
+++



+++

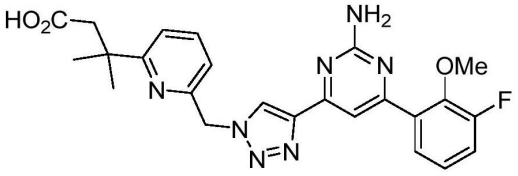


+++

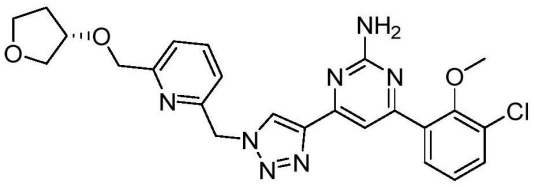


+++

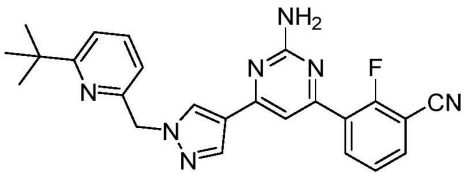
[1814]



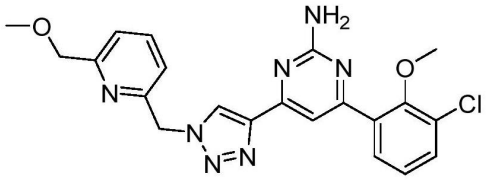
++



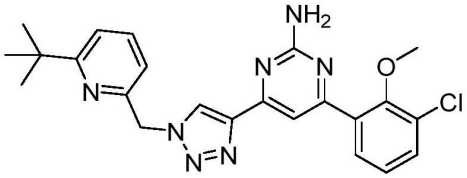
+++



+++

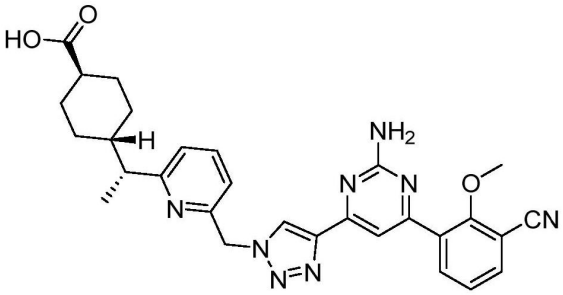


+++

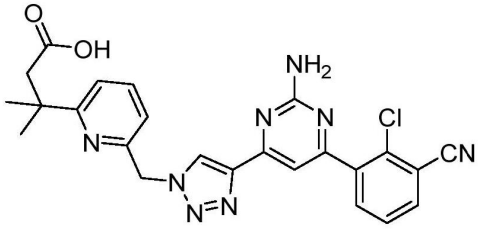


+++

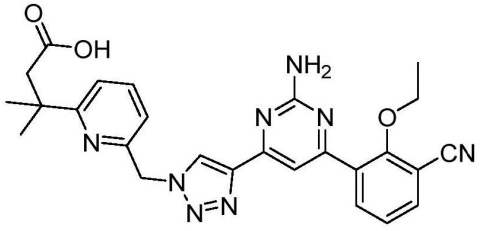
[1815]



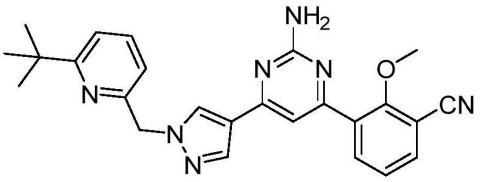
+++



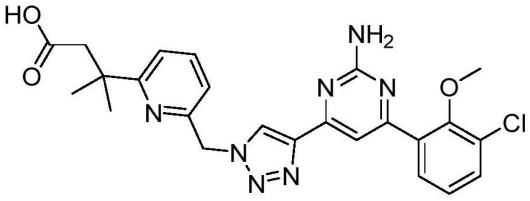
+++



+++

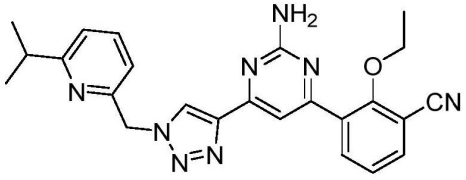


++

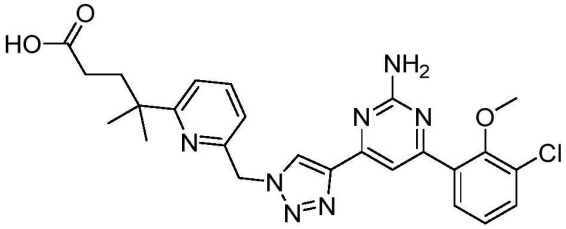


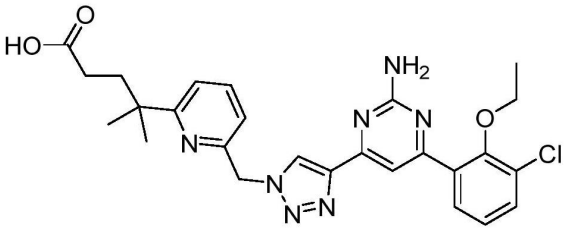
+++

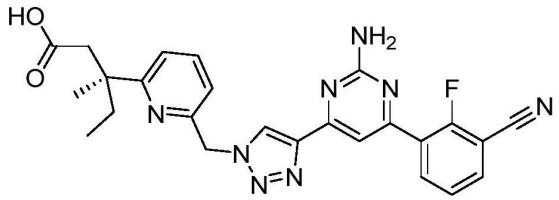
[1816]



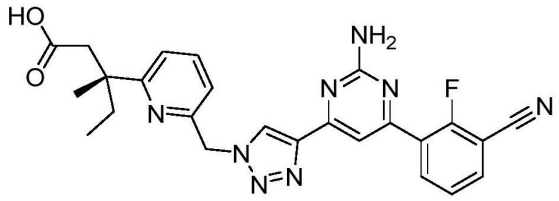
+++





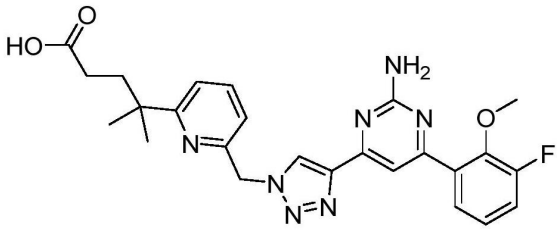


+++

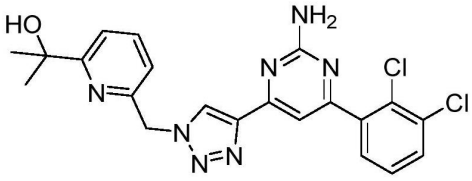


+++

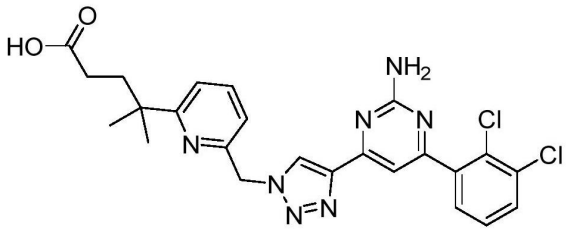
[1817]



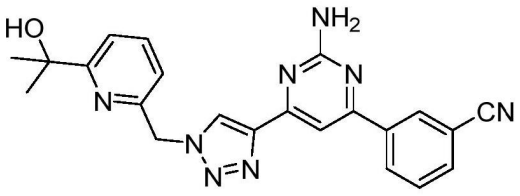
+++



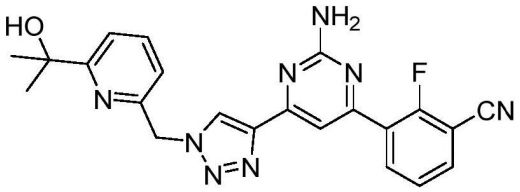
+++



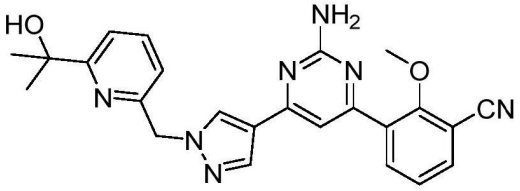
+++



+++

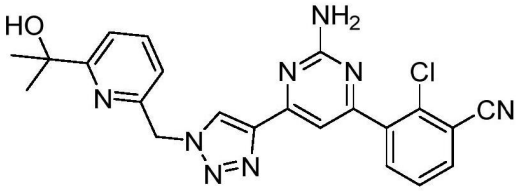


+++

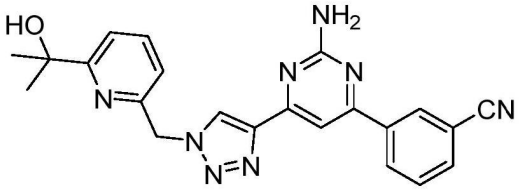


+++

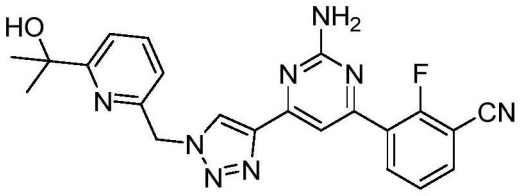
[1818]



+++

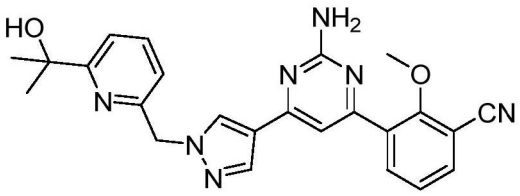


+++

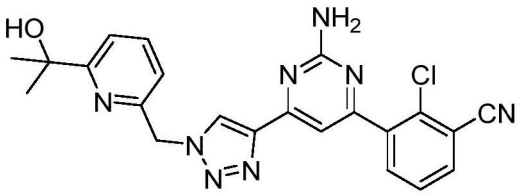


+++

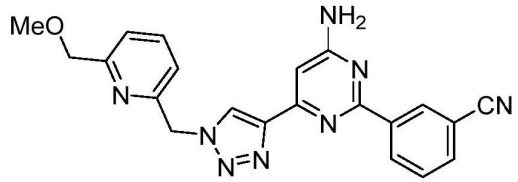
[1819]



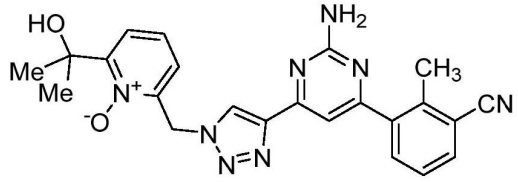
+++



+++

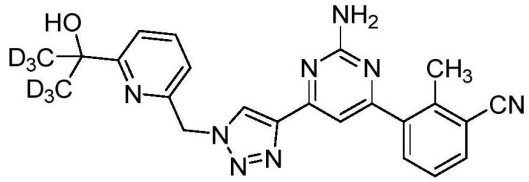


+++

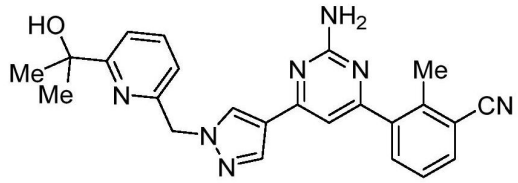


+++

[1820]



+++



+++

[1821] 本文描述了本发明的特定实施例，包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。在阅读前述说明后，所公开的实施方案的变化对于本领域的技术人员而言可能变得明显，并且预期那些技术人员可以适当地采用这样的变化。因此，本发明旨在以不同于本文具体描述的方式来实施，并且本发明包括适用法律允许的所附权利要求书中所述主题的所有修改和等同物。此外，除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾，否则本发明涵盖上述要素在其所有可能变型中的任何组合。

[1822] 本说明书中引用的所有出版物、专利申请、登录号和其他参考文献都通过引用并入本文，如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。