



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107849039 B

(45)授权公告日 2020.07.03

(21)申请号 201680040987.7

S·K·奈尔 J·海因斯 X·朱

(22)申请日 2016.06.23

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 封新琴

申请公布号 CN 107849039 A

(51)Int.Cl.

(43)申请公布日 2018.03.27

C07D 471/04(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 487/04(2006.01)

1877/DEL/15 2015.06.24 IN

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 29/00(2006.01)

2018.01.11

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 104159896 A, 2014.11.19,

PCT/US2016/038858 2016.06.23

WO 2013106614 A1, 2013.07.18,

(87)PCT国际申请的公布数据

George M.Buckley等. IRAK-4

W02016/210034 EN 2016.12.29

inhibitors. Part III: A series of imidazo

(73)专利权人 百时美施贵宝公司

[1,2-a]pyridines.《Bioorg.Med.Chem.Lett.》

地址 美国新泽西州

.2008,第18卷第3656-3660页.

(72)发明人 D·S·加德纳 J·B·桑特拉

审查员 王瑞

V·R·派迪 吴红 J·V·丹奇亚

权利要求书19页 说明书193页

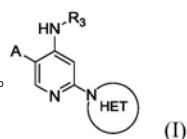
### (54)发明名称

经杂芳基取代的氨基吡啶化合物

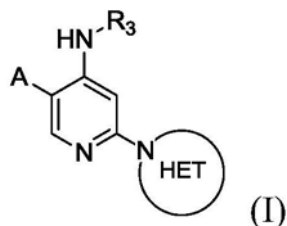
### (57)摘要

本申请公开了式(I)化合物或其盐,其中HET为选自吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基经0至2个R<sub>b</sub>取代;A为吡唑基、咪唑基、三唑基、异噁唑基、噁二唑基或二氢异噁唑基,其各自经0或1个R<sub>a</sub>取代;且R<sub>3</sub>、R<sub>a</sub>及R<sub>b</sub>在本文中定义。本申请还公开了使用所述化合物作为IRAK4调节剂的方法及包含所述化合物的药物组合物。这些化合物用于治疗、预防或减缓炎症疾

病及自身免疫疾病或治疗癌症。

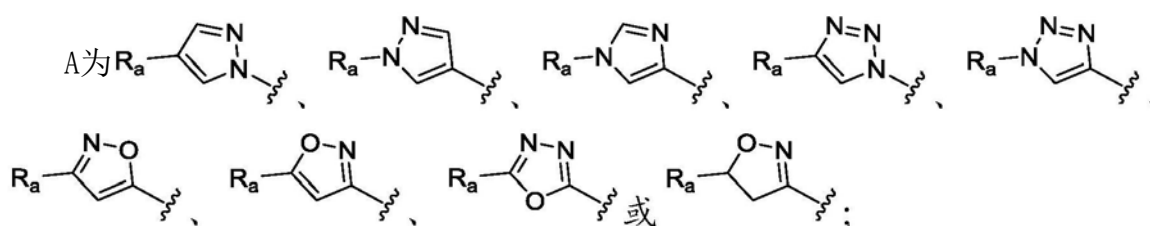


## 1. 式 (I) 化合物或其盐



其中:

HET为选自吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基经0至2个R<sub>b</sub>取代;



R<sub>3</sub>为C<sub>2-3</sub>烷基、氟C<sub>2-3</sub>烷基、羟基C<sub>3-4</sub>烷基,或选自C<sub>3-6</sub>环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基及吡唑基的环状基团,其中所述环状基团经0至2个独立地选自F、-OH、C<sub>1-2</sub>烷基及-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>的取代基取代;

R<sub>a</sub>为:

(i) H、-CN、C<sub>1-5</sub>烷基、氟C<sub>1-5</sub>烷基、氰基C<sub>1-3</sub>烷基、羟基C<sub>1-5</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CHFC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHR<sub>y</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>y</sub>C(O)O(C<sub>1-2</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(O)OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>R、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

(ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基:-OH、C<sub>1-2</sub>烷基、-NH<sub>2</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)及-NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>;

(iii) 经0至2个独立地选自F、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>及-C(O)OCH<sub>3</sub>的取代基取代的苯基;

(iv) -CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(二氟环丙基)、-CH<sub>2</sub>(环丁基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(羟基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>(氟苯基)、-CH<sub>2</sub>(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基,羟基哌啶基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>(乙酰基氮杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(苯并[d]咪唑基)、-CH<sub>2</sub>(甲基苯并[d]噻唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(二甲基吡唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(乙酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(甲基磺酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(苯基)、-C(O)(吗啉基)或-NH(氨基环己基);

(v) 经0至4个独立地选自以下的取代基取代的吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯

烷基、吗啉基、吡咯烷酮基、二氧代嘧啶基、咪唑基、1,3-二氧杂环戊基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基或氮杂环丁烷基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；或

(vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基： $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

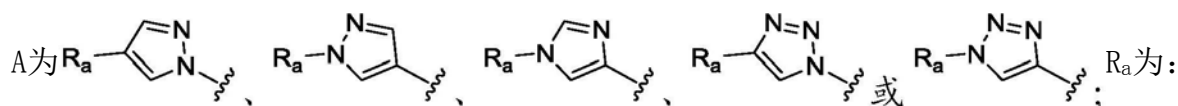
各 $\text{R}_b$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ，其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮原子连接于该吡啶基；且

各 $\text{R}_y$ 独立地为 $\text{H}$ 或 $\text{C}_{1-2}$ 烷基。

2. 权利要求1的化合物或其盐，其中：

$\text{R}_3$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、乙基吡唑基或2,2-二氟乙基吡唑基。

3. 权利要求1至2中任一一项的化合物或其盐，其中：



(i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、氟 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、氰基 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、羟基 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

(ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；

(iii) 经0至2个独立地选自 $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 的取代基取代的苯基；

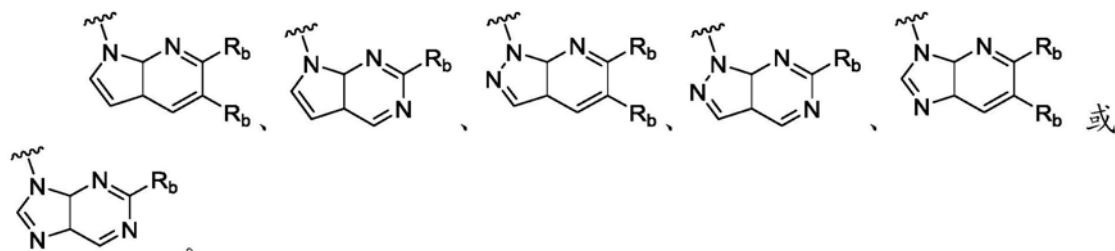
(iv)  $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (二氟环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基，羟基哌啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$ (乙酰基氮杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯并[d]咪唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基苯并[d]噻唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二甲基吡唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (乙酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (甲基磺酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (苯基)；

(v) 经0至1个选自以下的取代基取代的吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基、甲氧基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、嘧啶酮基、甲基咪唑基或氮杂环丁烷基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；或

(vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基： $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

$\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

4. 权利要求1的化合物或其盐, 其中HET为:



5. 权利要求1的化合物或其盐, 其中 $R_a$ 为:

(i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;

(ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、氧杂环丁烷基或环己基:  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ;

(iii) 经0至2个独立地选自 $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 的取代基取代的苯基;

(iv)  $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (二氟环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基, 羟基哌啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$ (乙酰基氮杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯并[d]咪唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基苯并[d]噻唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二甲基吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (乙酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (甲基磺酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (苯基);

(v) 吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吗啉基、二氧代嘧啶基、咪唑基、氮杂环丁烷基、1,3-二氧杂环戊基或8-氮杂二环[3.2.1]辛基, 其各自经0至4个独立地选自以下的取代基取代:  $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})$

OCH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(苯基)<sub>2</sub>、甲基噁二唑基及嘧啶基；或

(vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基：F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CF<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(O)(吡啶基)、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

6. 权利要求1的化合物或其盐，其中所述化合物选自：2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(1)；2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯(2)；N-异丙基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(3)；(3R,4R)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(4)；5-(1-(5-氨基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(5)；(3R,4S)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(6)；(3S,4R)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(7)；6-((4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8)；2-(2-(2-(2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇(9)；1-(5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA(10)；1-(5-(1-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(11)；1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(12)；1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(13)；1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(14)；1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(15)；1-(5-(1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(16)；1-(5-(1-环己基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17)；1-(5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(18)；1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(19)；1-(5-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20)；1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(21及22)；3-(5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(23)；3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(24)；6-氨基-1-(5-(1-环己基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(25)；2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(26)；2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-(环丙基甲基)-

1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺 (27); 1-(5-(1-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (28); 6-氨基-1-(5-(1-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (29); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (30); 1-(5-(1-((2,2-二氟环丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (31及32); 6-氨基-1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (33); 1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (34); 6-氨基-1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (35); 2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-环丙基-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺 (36); 1-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (37); 3-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (38); 2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺 (39); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (40); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (41); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (42); 3-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (43); 1-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (44); 3-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (45); 6-氨基-1-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (46); 1-(5-(1-(氰基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (47); 1-(5-(1-(4-氟丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (48); 1-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (49); 3-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (50); 6-氨基-1-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (51); (S)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (52); (S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (53); 1-(4-(乙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (54); 3-(4-(乙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (55); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苄乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (56); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苄乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (57); 1-(4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (58); 3-(4-((1-乙基-1H-吡啶-

4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(59);1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(60);3-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(61);9-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(62);1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(63);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基-2-甲基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(64);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(65);(R)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(66);3-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(67);(R)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(68);(S)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(69);(S)-6-氨基-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(70);(S)-1-(4-(乙基氨基)-5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(71);(S)-3-(4-(乙基氨基)-5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(72);3-(5-(1-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(74);3-(5-(1-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(73及75);1-(5-(1-(2-羟基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(76及77);3-(5-(1-(2-羟基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(78及79);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(80及82);3-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(81及83);(S)-1-(5-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(84);(R)-1-(5-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(85);(R)-1-(5-(1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(86);(S)-1-(5-(1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(87);1-(5-(1-((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(88及89);1-(5-(1-((2S,3S)-3-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(90及91);1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(92及93);3-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-

b]吡啶-6-甲腈(94及95);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(96);6-氨基-1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(97);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯(98);(R)-2-((4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(99);1-(5-(1-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(100);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(101);1-(5-(1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(102);1-(5-(1-(3-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(103);1-(5-(1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(104);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(105);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(106);1-(5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(107);1-(5-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(108);1-(5-(1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(109);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(110);1-(5-(1-(2-氰基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(111);1-(5-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(112);3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(113);1-(5-(1-(5-氨基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(114);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(115);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(116);1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(117);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(118);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(119);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(120);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(121);1-(5-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(122);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-

1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(123);1-(5-(1-(4-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(124);1-(5-(1-(5-羟基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(125);1-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(126);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(127);1-(5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(128);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(129);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(130);1-(5-(1-(2,3-二羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(131);4-((4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(132);1-(5-(1-(2-羟基-3-甲氧基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(133);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(134);1-(5-(1-(2-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(135);1-(5-(1-(2-羟基-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(136);1-(5-(1-(3-乙氧基-2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(137);1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(138);1-(5-(1-(1-(2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(139);1-(5-(1-(1-三氟代乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(140);1-(5-(1-(1-氰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(141);3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸甲酯(142);1-(5-(1-(1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(143);1-(5-(1-(1-异丁酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(144);1-(5-(1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(145);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-特戊酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(146);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(噻啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(147);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(148);1-(5-(1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(149);1-(4-(异丙基氨基)-5-

(1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(150);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA(151);3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(152);3-(5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(153);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(154);1-(3-(4-(6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮(155);3-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(156);1-(5-(1-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(157及158);1-(5-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(159);1-(5-(1-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(160及161);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈TFA(162);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈2TFA(163);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(164);2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(165);1-(5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(166及167);(S)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(168);(R)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(169);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(170);1-(5-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(171);1-(5-(1-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(172);1-(5-(1-(2-氰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(173);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(174);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯(175);(3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(176);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(177);1-(5-(1-((3R,4S)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(178);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(179);(3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-

3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸乙酯(180);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(181);(3R,4S)-甲磺酸4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基酯(182);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-(吡啶-2-甲酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(183);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-烟酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(184);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-异烟酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(185);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(186);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(187);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(188);(3S,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸乙酯(189);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(190);1-(5-(1-((3S,4R)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(191);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代-2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(192);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(193);1-(5-(1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(194);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(195);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(196);1-(5-(1-((反式)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(197);1-(5-(1-((3R,4R)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(198及203);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(199及204);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(200及206);(3R,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸甲酯(201及205);(3R,4R)-甲磺酸4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基酯(202);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-((反式)-4-羟基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(207);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-

5-甲腈(205及206);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-((反式)-4-羟基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(207);(反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸甲酯(208);1-(5-(1-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(209);1-(5-(1-((反式)-3-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(210及211);((反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(212);1-(5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(213);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(214及215);1-(5-(1-((1S,2R)-2-羟基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(216);2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(217);2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(218);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(219);1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(220);1-(5-(1-异丁基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(221);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(222);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(223);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(224);1-(5-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(225);1-(5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(226);1-(5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(227);(S)-1-(5-(1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(228);1-(5-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(229);1-(5-(1-苄基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(230);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(231);1-(5-(1-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(232);1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(233);1-(5-(1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(234);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(235);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(236);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)乙酰胺(237);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-

基)-N-甲基乙酰胺 (238); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (239); 1-(5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (240); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-苯基丙基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (241); 1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (242); 1-(5-(4-苄基-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (243); 1-(5-(4-异丙基-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (244); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (245); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-甲基-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (246); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (247); 1-(5-(3-氰基-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (248); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (249); 1-(5-(3-(氰基甲基)-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (250); 1-(5-(4-(3-氨基丙基)-1H-吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (251); 1-(5-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡啶-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (252); 1-(5-(1-乙基-1H-吡啶-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (253); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (254); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (255); 1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (256); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (257); 1-(5-(1-异丁基-1H-吡啶-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (258); 1-(5-(1-环丙基-1H-吡啶-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (259); 1-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡啶-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (260); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (261); N-异丙基-2-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4-基)吡啶-4-胺 (262); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (263); 1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (264); 1-(5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (265及268); 1-(5-(4-环戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (266); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (267); 1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (269); N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡啶-4-基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡啶-4-胺 (270及271);

(R)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(272);(S)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(273);1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(274及275);1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(276);3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(277);3-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(278);9-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(279);6-氨基-1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(280);6-氨基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(281);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺(282);1-(5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(283);3-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(284);(S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(285);(R)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(286);1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(287);3-(5-(4-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(288);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(289);3-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(290);3-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(291);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(292);9-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(293);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(294);1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(295);1-(5-(4-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(296);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(297);1-(5-(4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(298);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(299);1-(5-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(300);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吗啉代甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(301);1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(302);1-(5-(4-(2-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-

(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(303);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(304);1-(5-(4-异丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(305);1-(5-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(306);1-(5-(4-异戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(307);1-(5-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(308);1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(309);1-(5-(4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(310);1-(5-(4-(4-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(311);1-(5-(4-(2-氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(312);1-((1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)脲(313);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((甲基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(314);(R)-1-(5-(4-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(315);1-(5-(4-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(316);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(317);1-(5-(4-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(318);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-苯乙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(319);1-(5-(4-丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(320);1-(5-(4-(2-氰基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(321);1-(5-(4-(2-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(322);1-(5-(4-(3-氰基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(323);1-(5-(4-((二乙基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(324);1-(5-(4-乙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(325);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(326);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(327);1-(5-(4-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(328);1-(5-(4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(329);1-(5-(4-烯丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(330);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(331);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(苯基磺酰基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(332);4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,

4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(333);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl(334);1-(5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(335);1-(5-(4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(336);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(337);4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸甲酯(338);1-(5-(4-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(339);1-(5-(4-((1s,4s)-4-氨基环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(340);N-((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)乙酰胺(341);((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(342);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((1s,4s)-4-(异丙基氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(343);((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)氨基甲酸甲酯(344);(±)-1-(5-(4-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(345);1-(5-(4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(346);1-(4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(347);1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(348);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(349);4-(1-(6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(350);1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺(351);(2-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯(352);1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(353及354);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(355);1-(5-(4-((1s,4s)-4-(乙基氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(356);4-(1-(6-(5-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(357);1-(5-(4-((1s,4s)-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(358);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(359);1-(5-(4-(1-(3-羟基-3-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-

5-甲腈(360);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(361);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(362);1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(363);1-(4-((3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(364);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(365);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(366);1-(4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(367);1-(4-(((1S,3S)-3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(368);1-(4-(乙基氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(369);1-(4-((3-氟丙基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(370);6-氨基-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(371);1-(4-(((1S,3R)-3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(372);(R)-1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(373);1-(4-(((1r,4r)-4-氟环己基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(374);1-(4-(((1R,2S)-2-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(375);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(376);1-(4-((1,3-二氟丙-2-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(377);甘氨酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(378);1-(4-((4-氟四氢呋喃-3-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(379);4-(1-(6-(6-氨基-1H-吡啶并[3,4-d]噻啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(380);1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(381);环丙烷羧酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(382);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(383);二甲基甘氨酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(384);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(((1s,4s)-4-羟基环己基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(385);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-

4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(386);(S)-1-(5-(4-(3,4-二羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(387);(R)-1-(5-(4-(3,4-二羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(388);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(389);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(390);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(391);1-(5-(1-((1r,4r)-4-氨基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(392);((1r,4r)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸甲酯(393);1-(5-(1-((1r,4r)-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(394);((1r,4r)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸乙酯(395);(S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(396);1-(5-(3-(氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(397);1-(5-(3-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(398);1-(5-(3-(1,3-二羟基丙-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(399);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吗啉-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(400);3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸甲酯(401);1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(402);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-4-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(403);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(404);(S)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(405);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(406);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(407);(R)-3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)哌啶-1-羧酸甲酯(408);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(409);N-((1s,4s)-4-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)环己基)乙酰胺(410);((1s,4s)-4-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)环己基)氨基甲酸甲酯(411);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-2-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(412);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-2-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(413);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(3-(甲基氨基)丙基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-

1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(414);N-(3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)丙基)-N-甲基乙酰胺(415);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(416);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(417);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(418);1-(5-(3-(8-乙酰基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(419);(R)-1-(5-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(420);1-(5-(3-(1-乙酰基-4-氟哌啶-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(421);1-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(422);1-(5-(3-(6,6-二甲基吗啉-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(423);1-(5-(3-((2S,4R)-4-羟基哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(424);1-(5-(3-((2R,4S)-4-羟基哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(425);1-(5-(3-(3-羟基-3-甲基丁基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(426);(S)-1-(5-(3-(1-乙酰基氮杂环丁烷-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(427);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-3-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(428);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(429);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(哌啶-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(430);(S)-1-(5-(5-(4-乙基吗啉-3-基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(431);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(1-(甲基磺酰基)哌啶-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(432);1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-4-羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(433);1-(5-(5-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(434);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(435);((3-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯(436);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(437);1-(5-(5-(2-羟基-2-甲基丙基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(438及439);1-(4-(乙基氨基)-5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(440及441);及1-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(442及443)。

7. 药物组合物,其包含一个或多个权利要求1至6中任一项的化合物及药用载体或稀释剂。

8. 权利要求1至6中任一项的化合物或其盐或权利要求7的组合物,用于疗法中。

9. 权利要求1至6中任一项的化合物或其盐或权利要求7的组合物,用于治疗炎性疾病、自身免疫疾病或癌症。

10. 权利要求1至6中任一项的化合物或其盐或权利要求7的组合物,用于治疗疾病,其中所述疾病选自克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病、冷吡啉相关的周期性综合征、TNF受体相关的周期性综合征、家族性地中海热、成人斯蒂尔病、全身性幼年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风及痛风性关节炎。

## 经杂芳基取代的氨基吡啶化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年6月24日提交的印度临时专利申请1877/DEL/15的益处,将其全部内容并入本申请。

### 技术领域

[0003] 本发明大体上涉及用作激酶抑制剂包括调节IRAK-4的经杂芳基取代的氨基吡啶化合物。本申请提供经杂芳基取代的氨基吡啶化合物、包含所述化合物的组合物及其使用方法。本发明还涉及包含至少一种本发明化合物的药物组合物,其用于治疗与激酶调节相关的病症和抑制哺乳动物中的激酶包括IRAK-4的活性的方法。

### 背景技术

[0004] Toll/IL-1受体家族成员是炎症和宿主抗性的重要调节者。Toll样受体(TLR)家族识别衍生自传染性有机体的分子特征,包括细菌、真菌、寄生虫和病毒等(在Kawai,T.等人,Nature Immunol.,11:373-384(2010)中评述)。配体结合至受体诱导接合体分子的二聚并募集至受体中被称为Toll/IL-1受体(TIR)结构域的保守的细胞质基序(motif)。除TLR3以外,所有TLR募集结合体分子MyD88。该IL-1受体家族还包含细胞质的TIR基序,且募集配体结合的MyD88(Sims,J.E.等人,Nature Rev.Immunol.,10:89-102(2010)中评述)。

[0005] 丝氨酸/苏氨酸激酶的IRAK家族的成员通过与MyD88的相互作用被募集至该受体。该家族由四个成员构成。许多证据表明,IRAK4在通过MyD88依赖的TLRs和IL-1R家族成员激发信号过程中起着关键和必要的作用。结构数据证实,IRAK4直接与MyD88相互作用,随后,IRAK4募集IRAK1或IRAK2至受体复合物以促进下游信号传导(Lin,S.等人,Nature,465:885-890(2010))。IRAK4直接磷酸化IRAK1以促进下游信号至E3泛素连接酶TRAF6,导致丝氨酸/苏氨酸激酶TAK1的活化,随后活化NF $\kappa$ B通路和MAPK级联通路(Flannery,S.等人,Biochem.Pharmacol.,80:1981-1991(2010))。一组人类患者经鉴定缺乏IRAK4表达(Picard,C.等人,Science,299:2076-2079(2003))。这些患者的细胞对除了TLR3之外的所有TLR激动剂和IL-1家族(包括IL-1 $\beta$ 和IL-18)的成员都不能响应(Ku,C.等人,J.Exp.Med.,204:2407-2422(2007))。小鼠中IRAK4的缺失导致IL-1、IL-18和所有除了TLR3以外的TLR的依赖性响应的严重堵塞(Suzuki,N.等人,Nature,416:750-754(2002))。相反地,缺失IRAK1(Thomas,J.A.等人,J.Immunol.,163:978-984(1999);Swanek,J.L.等人,J.Immunol.,164:4301-4306(2000))或IRAK2(Wan,Y.等人,J.Biol.Chem.,284:10367-10375(2009))导致信号部分缺失。此外,IRAK4是显示其激酶活性需要信号激发的IRAK家族中的唯一成员。激酶无活性突变体(KDKI)对小鼠基因组中的野生型IRAK4的替代,通过所有MyD88依赖型受体(包括IL-1、IL-18和所有除了TLR3以外的TLR)来削弱信号(Koziczak-Holbro,M.等人,J.Biol.Chem.,282:13552-13560(2007);Kawagoe,T.等人,J.Exp.Med.,204:1013-1024(2007);及Fraczek,J.等人,J.Biol.Chem.,283:31697-31705(2008))。

[0006] 相比于野生型动物,IRAK4KDKI小鼠表现出患病严重程度地急剧降低:在患有多发

性硬化症(Staschke,K.A.等人,J.Immunol.,183:568-577(2009))、类风湿性关节炎(Koziczak-Holbro,M.等人,Arthritis Rheum.,60:1661-1671(2009))、动脉粥样硬化(Kim,T.W.等人,J.Immunol.,186:2871-2880(2011)及Rekhter,M.等人,Biochem.Biophys.Res.Comm.,367:642-648(2008))及心肌梗塞(Maekawa,Y.等人,Circulation,120:1401-1414(2009))的小鼠模型中都是这样。如上所述,IRAK4抑制剂会阻断所有MyD88依赖性信号。MyD88依赖性TLR是多发性硬化症、类风湿性关节炎、心血管疾病、代谢综合征、败血症、系统性红斑狼疮、炎性肠病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎、自身免疫性葡萄膜炎、哮喘、过敏症、I型糖尿病和同种异体移植物排斥的致病机制(Keogh,B.等人,Trends Pharmacol.Sci.,32:435-442(2011);Mann,D.L.,Circ.Res.,108:1133-1145(2011);Horton,C.G.等人,Mediators Inflamm.,Article ID498980(2010),doi:10.1155/2010/498980;Goldstein,D.R.等人,J.Heart Lung Transplant.,24:1721-1729(2005);及Cario,E.,Inflamm.Bowel Dis.,16:1583-1597(2010))。在弥漫性大B细胞淋巴瘤中的致癌活性MyD88突变被确定为对IRAK4抑制敏感(Ngo,V.N.等人,Nature,470:115-121(2011))。整个基因序列也认为MyD88中的突变与慢性淋巴性白血病相关,这表明IRAK4抑制剂可能用于治疗白血病(Puente,X.S.等人,Nature,475:101-105(2011))。

[0007] 除了阻断TLR信号,IRAK4抑制剂还会通过IL-1家族成员阻断信号。IL-1的中和作用已被证明在多种疾病中是有效的,所述疾病包括痛风;痛风性关节炎;II型糖尿病;自身炎性疾病,包括冷吡啉相关的周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病;全身性幼年特发性关节炎;中风;移植物抗宿主病(GVHD);郁积型多发性骨髓瘤、复发性心包炎、骨关节炎、气肿(Dinareello,C.A.,Eur.J.Immunol.,41:1203-1217(2011)及Couillin,I.等人,J.Immunol.,183:8195-8202(2009))。在阿尔茨海默氏病的小鼠模型中,IL-1受体的阻断改善了认知缺陷、减弱的tau蛋白病理和减少淀粉样β蛋白的低聚形式(Kitazawa,M.等人,J.Immunol.,187:6539-6549(2011))。IL-1还显示出与继承免疫性,驱动TH17效应子T细胞亚群的分化的关键联系(Chung,Y.等人,Immunity,30:576-587(2009))。因此,IRAK4抑制剂预计在TH17相关疾病中有效,所述疾病包括多发性硬化症、银屑病、炎性肠疾病、自身免疫性葡萄膜炎和类风湿性关节炎(Wilke,C.M.等人,Trends Immunol.,32:603-661(2011))。

[0008] W02013/106612、W02013/106614、W02013/106641、W02014/074657及W02014/074675公开了用作激酶抑制剂包括调节IRAK4的经取代的吡啶基化合物。

[0009] 鉴于可通过调节蛋白激酶的治疗受益的病症,显而易见的是,能够调节蛋白激酶(如IRAK-4)的化合物和使用这些化合物的方法,可向广泛的患者提供实质的治疗益处。

[0010] 本发明涉及一种新类别的经杂芳基取代的氨基吡啶化合物,发现其为包括IRAK-4的蛋白激酶的有效抑制剂。本申请提供这些化合物以用作具有理想的稳定性、生物利用度、治疗指数及对可药性(drugability)而言重要的毒性值的药物。

## 发明内容

[0011] 本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其用作IRAK-4的抑制剂,且可用于治疗增殖性疾病、变应性疾病、自身免疫疾病及炎性疾病。

[0012] 本发明还提供药物组合物,其包含药用载体及至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0013] 本发明还提供抑制IRAK-4的方法,包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0014] 本发明还提供用于治疗增殖性疾病、代谢疾病、变应性疾病、自身免疫疾病及炎症性疾病的方法,包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0015] 一个实施方案提供用于治疗炎症性疾病及自身免疫疾病的方法,其中更优选治疗炎症性疾病。具体地,炎症性疾病及自身免疫疾病包括(但不限于)克罗恩病、溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植物排斥、慢性阻塞性肺病、格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、皮肤狼疮、银屑病、冷吡啉相关的周期性综合征(CAPS)、TNF受体相关的周期性综合征(TRAPS)、家族性地中海热(FMF)、成人斯蒂尔病、全身性幼年特发性关节炎、多发性硬化、神经性疼痛、痛风及痛风性关节炎。

[0016] 一个实施方案提供治疗痛风及痛风性关节炎的方法。

[0017] 一个替代的优选实施方案为用于治疗代谢疾病包括II型糖尿病及动脉粥样硬化的方法。

[0018] 一个实施方案提供用于治疗癌症的方法,包括向需要所述治疗的宿主给予治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药。

[0019] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药,其用于疗法中。

[0020] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

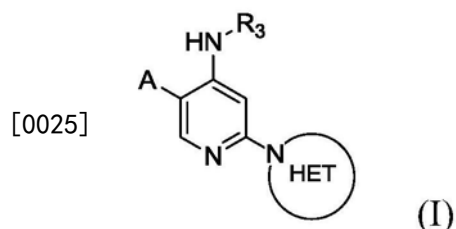
[0021] 本发明还提供式(I)化合物或药物组合物,其与针对使用所述化合物或组合物的说明书一起在试剂盒中。

[0022] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药用盐、溶剂化物或前药的方法及中间体。

[0023] 本发明的这些及其他特征将随本发明的继续而展开阐述。

## 具体实施方式

[0024] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)化合物:



[0026] 或其盐,其中:

[0027] HET为选自吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基

经0至2个R<sub>b</sub>取代;

[0028] A为吡唑基、咪唑基、三唑基、异噁唑基、噁二唑基或二氢异噁唑基,其各自经R<sub>a</sub>取代;

[0029] R<sub>3</sub>为C<sub>2-3</sub>烷基、氟C<sub>2-3</sub>烷基、羟基C<sub>3-4</sub>烷基或选自C<sub>3-6</sub>环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基及吡唑基的环状基团,其中所述环状基团经0至2个独立地选自F、-OH、C<sub>1-2</sub>烷基及-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>的取代基取代;

[0030] R<sub>a</sub>为:

[0031] (i) H、F、Cl、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、氟C<sub>1-6</sub>烷基、氰基C<sub>1-4</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基-氟C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、氨基C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NHR<sub>y</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>y</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>NR<sub>y</sub>C(O)O(C<sub>1-2</sub>烷基)、-(CR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>)<sub>1-5</sub>OC(O)CH<sub>2</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(苯基)或-NH(氨基环己基);或

[0032] (ii) -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-3</sub>R<sub>z</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>C(O)R<sub>z</sub>,其中R<sub>z</sub>为C<sub>3-6</sub>环烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯基、吡咯烷酮基、吗啉基、吡咯烷基、苯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、二氧化嘧啶基、苯并[d]咪唑基、苯并[d]噻唑基、1,3-二氧杂环戊基或8-氮杂二环[3.2.1]辛基,其各自经0至4个独立地选自以下的取代基取代: F、-CN、-OH、-NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、氟C<sub>1-3</sub>烷基、羟基C<sub>1-3</sub>烷基、-CH(苯基)<sub>2</sub>、-O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>1-4</sub>取代烷基)、-C(O)(羟基C<sub>1-5</sub>烷基)、-C(O)(氟C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-C(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C(O)NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-C(O)(苯基)、-C(O)(吡啶基)、-C(O)CH<sub>2</sub>(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-C(O)O(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NH(C<sub>1-4</sub>烷基)、-NH(氟C<sub>1-3</sub>烷基)、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、-OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-3</sub>烷基)、甲基噁二唑基及嘧啶基;

[0033] 各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>及-C(O)NH<sub>2</sub>,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮原子连接于吡啶基;且

[0034] 各R<sub>y</sub>独立地为H或C<sub>1-2</sub>烷基。

[0035] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

[0036] HET为选自吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基经0至2个R<sub>b</sub>取代;

[0037] A为吡唑基、咪唑基或三唑基,其各自经R<sub>a</sub>取代;

[0038] R<sub>3</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、乙基吡唑基或2,2-二氟乙基吡唑基;

[0039] R<sub>a</sub>为:

[0040] (i) H、F、Cl、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、氟C<sub>1-4</sub>烷基、氰基C<sub>1-4</sub>烷基、羟基C<sub>1-6</sub>烷基、羟基-氟C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、氨基C<sub>1-6</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NHR<sub>y</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>NR<sub>y</sub>R<sub>y</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-

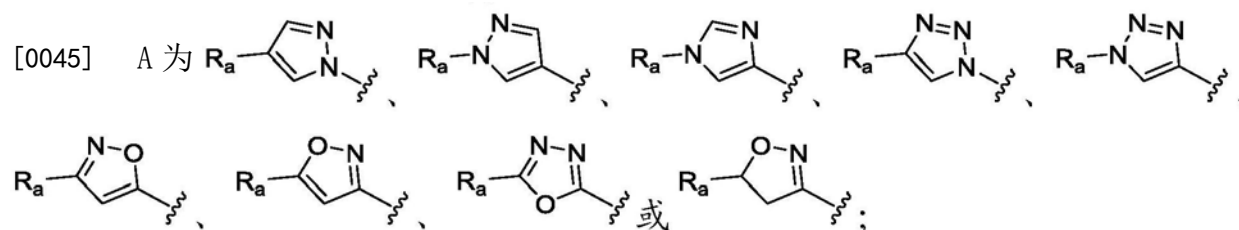
$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{苯基})$ ；或

[0041] (ii)  $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}_z$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_z$ ，其中 $\text{R}_z$ 为 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯基、吡咯烷酮基、吗啉基、吡咯烷基、苯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、二氧化嘧啶基、苯并[d]咪唑基或苯并[d]噻唑基，其各自经0至4个独立地选自以下的取代基取代： $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、氟 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、 $-\text{C}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4}\text{氧代烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{吡啶基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；

[0042] 各 $\text{R}_b$ 独立地选自 $\text{H}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ，其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮原子连接于吡啶基；且

[0043] 各 $\text{R}_y$ 独立地为 $\text{H}$ 或 $\text{C}_{1-2}$ 烷基。

[0044] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中



[0046]  $\text{R}_a$ 为：

[0047] (i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、氟 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、氰基 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、羟基 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHR}_y$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}_y\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_y\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NR}_y\text{R}_y$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

[0048] (ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基： $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_{1-2}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 及 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ ；

[0049] (iii) 经0至2个独立地选自 $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 的取代基取代的苯基；

[0050] (iv)  $-\text{CH}_2(\text{环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{二氟环丙基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{环丁基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{氧杂环丁烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{羟基氧杂环丁烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{氟苯基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{吡啶基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{丁氧基羰基哌啶基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{丁氧基羰基吡咯烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{乙酰基氮杂环丁烷基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{苯并[d]咪唑基})$ 、 $-\text{CH}_2(\text{甲基苯并[d]噻唑基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{吡啶基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{二甲基吡唑基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{吡咯烷基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{吗啉基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{哌嗪基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{乙酰基哌嗪基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})(\text{甲基磺酰基哌嗪基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{吗啉基})$ 或 $-\text{NH}(\text{氨基环己基})$ ；

[0051] (v) 经0至4个独立地选自以下的取代基取代的吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、吡咯烷酮基、二氧化嘧啶基、咪唑基、1,3-二氧杂环戊基、8-氮杂二环[3.2.1]辛基或氮杂环丁烷基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}$ (苯基) $_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；或

[0052] (vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基： $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-2}\text{烷基})$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

[0053] 且HET及 $\text{R}_3$ 如第一方面中所定义。

[0054] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 $\text{R}_a$ 为：

[0055] (i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、氟 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、氰基 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、羟基 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ (苯基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$ (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

[0056] (ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ；

[0057] (iii) 经0至2个独立地选自 $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 的取代基取代的苯基；

[0058] (iv)  $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (二氟环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基羟基哌啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$ (乙酰基氮杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯并[d]咪唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基苯并[d]噻唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二甲基吡唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (乙酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (甲基磺酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (苯基)；

[0059] (v) 经0至1个选自以下的取代基取代的吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基-羟基甲基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、二氧化嘧啶基、甲基咪唑基或氮杂环丁烷基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}$ (苯基) $_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；或

[0060] (vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基： $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；

[0061] 且HET、A及 $\text{R}_3$ 如第一方面中所定义。

[0062] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐，其中 $\text{R}_a$ 为：

[0063] (i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}(\text{甲氧基苯基})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;

[0064] (ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、氧杂环丁烷基或环己基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ;

[0065] (iii) 经0至2个独立地选自 $\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 的取代基取代的苯基;

[0066] (iv)  $-\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (二氟环丙基)、 $-\text{CH}_2$ (环丁基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (氟苯基)、 $-\text{CH}_2$ (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基羟基哌啶基)、 $-\text{CH}_2$ (丁氧基羰基吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$ (乙酰基氮杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯并[d]咪唑基)、 $-\text{CH}_2$ (甲基苯并[d]噻唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (二甲基吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吡咯烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (乙酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (甲基磺酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$ (苯基)或 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (苯基);

[0067] (v) 吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吗啉基、二氧代嘧啶基、咪唑基、氮杂环丁烷基、1,3-二氧杂环戊基或8-氮杂二环[3.2.1]辛基,其各自经0至4个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{苯基})_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基;或

[0068] (vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基: $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 及 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;

[0069] 且HET、A及 $\text{R}_3$ 如第一方面中所定义。

[0070] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中 $\text{R}_a$ 为:

[0071] (i)  $\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}$

(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

[0072] (ii) 经0或1个选自以下的取代基取代的环丙基、环戊基、羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基:-OH、-CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>及-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

[0073] (iii) 经0至2个独立地选自F、-CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>及-C(O)OCH<sub>3</sub>的取代基取代的苯基;

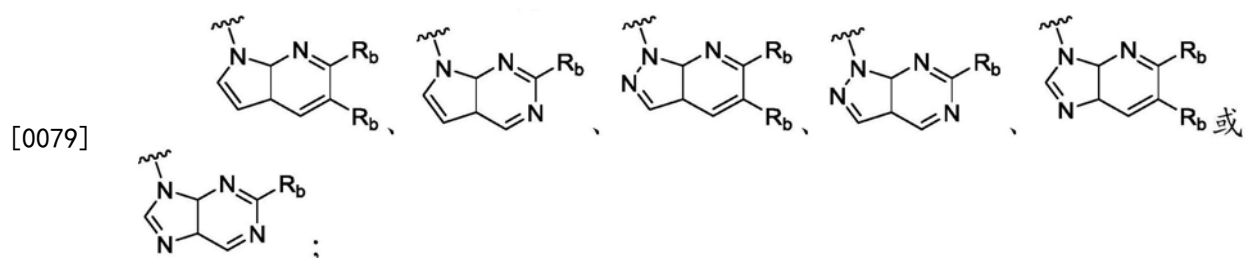
[0074] (iv) -CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(二氟环丙基)、-CH<sub>2</sub>(环丁基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(羟基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>(氟苯基)、-CH<sub>2</sub>(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基哌啶基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>(乙酰基氮杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(苯并[d]咪唑基)、-CH<sub>2</sub>(甲基苯并[d]噻唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(二甲基吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(乙酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(甲基磺酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)或-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(苯基);

[0075] (v) 经0至1个选自以下的取代基取代的吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基-羟基甲基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、二氧代嘧啶基、甲基咪唑基或氮杂环丁烷基:-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)环丙基、-C(O)苯基、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CD<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>(环丙基)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(苯基)<sub>2</sub>、甲基噁二唑基及嘧啶基;或

[0076] (vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基:F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)(吡啶基)、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及-OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

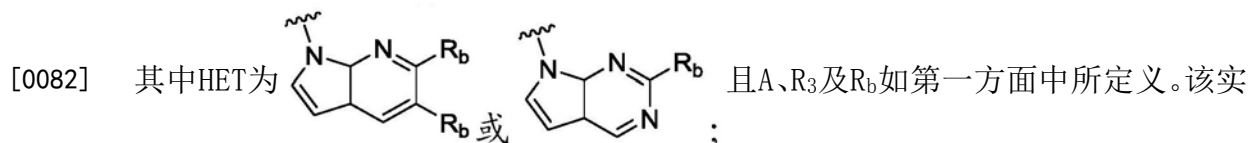
[0077] 且HET、A及R<sub>3</sub>如第一方面中所定义。

[0078] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为:



[0080] 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。

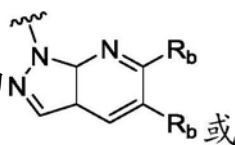
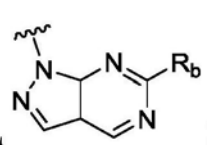
[0081] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中



施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中

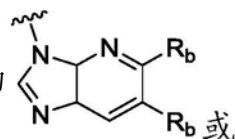
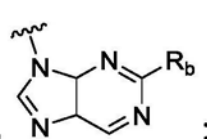
各R<sub>b</sub>独立地选自H及-CN。

[0083] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中

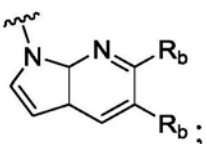
[0084] 其中HET为  或  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第一方面中所定义。该实

施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、-CN及-NH<sub>2</sub>。

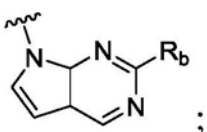
[0085] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中

[0086] 其中HET为  或  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第一方面中所定义。该实

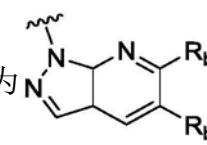
施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、-CN及-NH<sub>2</sub>。

[0087] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第

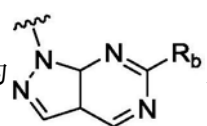
一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中一个R<sub>b</sub>为H且另一个R<sub>b</sub>为-CN。

[0088] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第

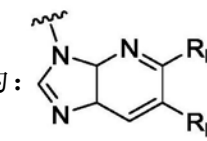
一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中R<sub>b</sub>选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中R<sub>b</sub>为H。

[0089] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如

第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中一个R<sub>b</sub>为H且另一个R<sub>b</sub>为-CN。

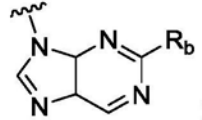
[0090] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为  且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如第

一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中R<sub>b</sub>选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>为H。

[0091] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为:  ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如

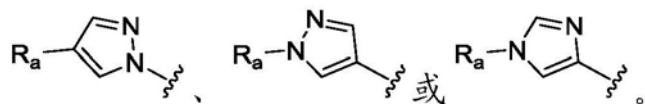
第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中各R<sub>b</sub>独立地选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。

还包括如下化合物,其中各 $R_b$ 独立地选自H、-CN及-NH<sub>2</sub>。

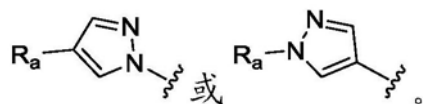
[0092] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中HET为: ; 且A、R<sub>3</sub>及R<sub>b</sub>如

第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中R<sub>b</sub>选自H、Cl、-CN及-NH<sub>2</sub>。还包括如下化合物,其中R<sub>b</sub>为-NH<sub>2</sub>。

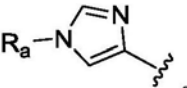
[0093] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为吡唑基或咪唑基,其各自经R<sub>a</sub>取代;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为



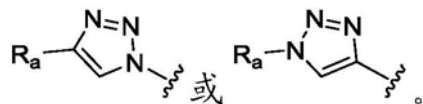
[0094] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的吡唑基;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为



[0095] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的咪唑基;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>

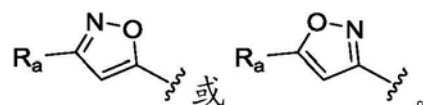
如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为 

[0096] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的三唑基;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为

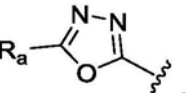


[0097] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为吡唑基或三唑基,其各自经R<sub>a</sub>取代;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。

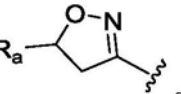
[0098] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的异噁唑基;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为



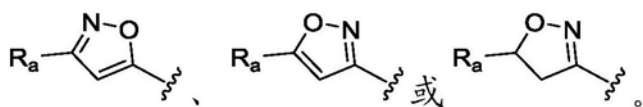
[0099] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的噁二唑基;且HET、R<sub>3</sub>及

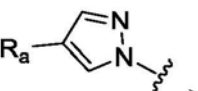
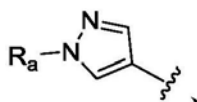
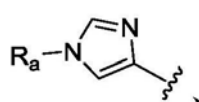
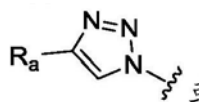
R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为 

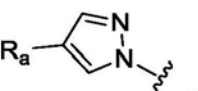
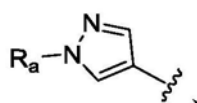
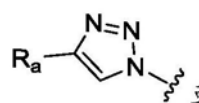
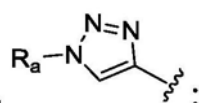
[0100] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为经R<sub>a</sub>取代的二氢异噁唑基;且

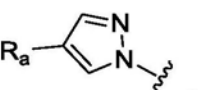
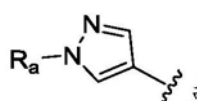
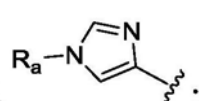
HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为 

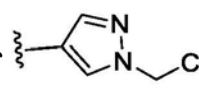
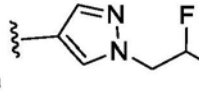
[0101] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为异噁唑基或二氢异噁唑基,其各自经R<sub>a</sub>取代;且HET、R<sub>3</sub>及R<sub>a</sub>如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物,其中A为



[0102] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 A 为 , , , , 且 HET、R<sub>3</sub> 及 R<sub>a</sub> 如第一方面中所定义。

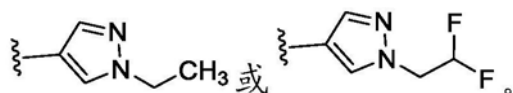
[0103] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 A 为 , , , , 且 HET、R<sub>3</sub> 及 R<sub>a</sub> 如第一方面中所定义。

[0104] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 A 为 , , , 且 HET、R<sub>3</sub> 及 R<sub>a</sub> 如第一方面中所定义。

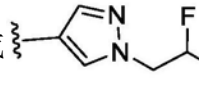
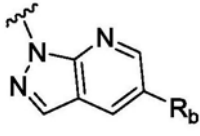
[0105] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R<sub>3</sub> 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、 或 ; 且 HET 及 A 如第一方面中所定义。

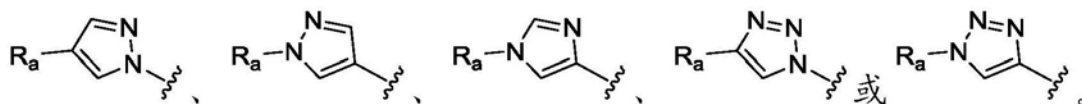
[0106] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R<sub>3</sub> 为 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub> 或 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH; 且 HET 及 A 如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物, 其中 R<sub>3</sub> 为 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH。该实施方案中还包括如下化合物, 其中 R<sub>3</sub> 为 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>。

[0107] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中 R<sub>3</sub> 为环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、乙基吡唑基或 2,2-二氟乙基吡唑基; 且 HET 及 A 如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物, 其中 R<sub>3</sub> 为环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、



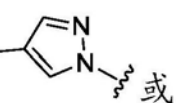
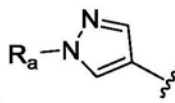
[0108] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐, 其中:

[0109] R<sub>3</sub> 为 -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基或 ; HET 为 ; 且 A、R<sub>a</sub> 及 R<sub>b</sub> 如第一方面中所定义。该实施方案中包括如下化合物, 其中 A 为

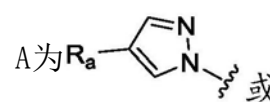
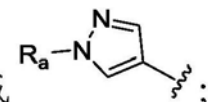
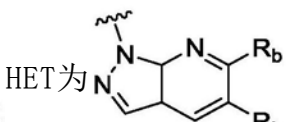
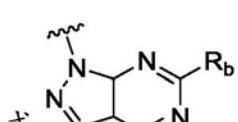


[0110] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

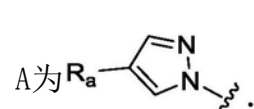
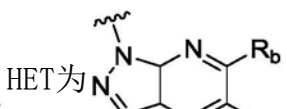
[0111] A为吡唑基;HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基及吡唑并[3,4-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基经0至2个 $R_b$ 取代; $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ;且各 $R_b$ 独立地为H或-CN。该实施方案中包

括如下化合物,其中A为  或 。该实施方案中还包括如下化合物,其中HET为吡唑并[3,4-b]吡啶基。

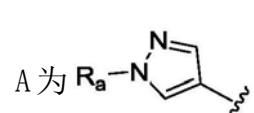
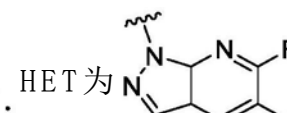
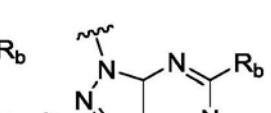
[0112] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

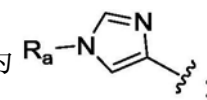
[0113] A为  或 ; HET为  或 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ;  $R_a$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、环丙基、四氢吡喃基或吡啶基;且各 $R_b$ 独立地为H或-CN。

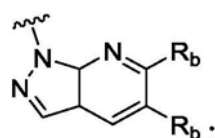
[0114] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

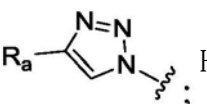
[0115] A为 ; HET为 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R_a$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (苯基)或吡啶基;且各 $R_b$ 独立地为H或-CN。

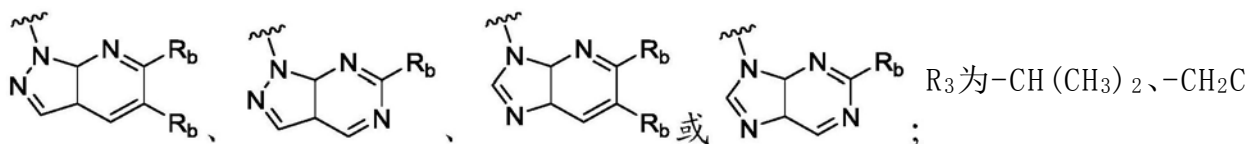
[0116] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

[0117] A为 ; HET为  或 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ;  $R_a$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、环丙基或四氢吡喃基;且各 $R_b$ 独立地为H或-CN。

[0118] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:A为 ; HET为

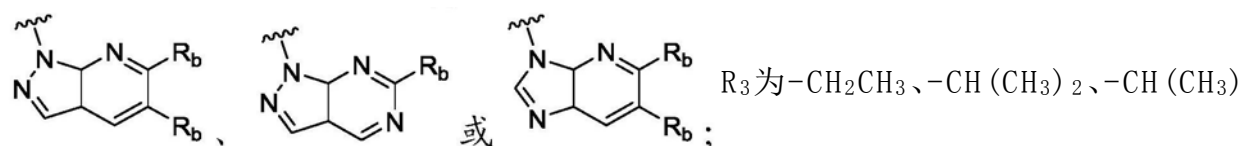
;  $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R_a$ 为H、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ ( $\text{C}_{3-4}$ 环烷基)、 $-\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2$ (吡啶基)、 $-\text{CH}_2$ (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (羟基氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$ (乙酰基氮杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、乙酰基氮杂环丁烷基或吡啶基;且各 $R_b$ 独立地为H或-CN。

[0119] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为 ; HET为:

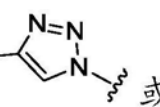
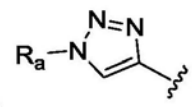


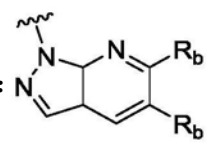
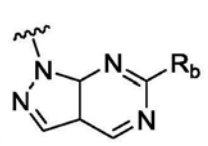
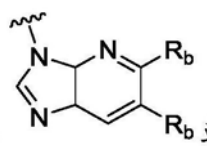
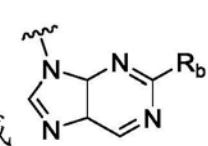
$(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基或二氟乙基吡唑基； $R_a$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2$  (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$  (苯基)、乙酰基氮杂环丁烷基、环丙基、环戊基、苯基、二甲氧基苯基、吡啶基、经  $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$  或  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  取代的环己基；或经 0 或 1 个选自  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  及  $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$  的取代基取代的哌啶基；且各  $R_b$  独立地为 H、 $-\text{CN}$  或  $-\text{NH}_2$ 。

[0120] 一个实施方案提供式 (I) 化合物或其盐，其中 A 为  $R_a-\text{N}=\text{N}-$ ；HET 为



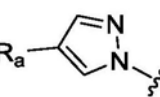
$\text{CH}_2\text{OH}$ 、环丙基、四氢吡喃基、乙基吡唑基或二氟乙基吡唑基； $R_a$  为 (i) H、 $\text{C}_{1-5}$  烷基、氟  $\text{C}_{2-3}$  烷基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、羟基  $\text{C}_{1-5}$  烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$  (苯基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{O}$  (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2$  (苯基)、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$  或  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；(ii) 经 0 或 1 个选自  $-\text{OH}$  及  $-\text{CH}_3$  的取代基取代的羟基环戊基、氧杂环丁烷基或环己基；(iii) 经 0 至 2 个独立地选自 F、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$  及  $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  的取代基取代的苯基；(iv)  $-\text{CH}_2$  (环丙基)、 $-\text{CH}_2$  (二氟环丙基)、 $-\text{CH}_2$  (环丁基)、 $-\text{CH}_2$  (氧杂环丁烷基)、 $-\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{CH}_2$  (氟苯基)、 $-\text{CH}_2$  (甲氧基苯基)、 $-\text{CH}_2$  (丁氧基羰基哌啶基)、 $-\text{CH}_2$  (丁氧基羰基吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2$  (苯并[d]咪唑基)、 $-\text{CH}_2$  (甲基苯并[d]噻唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$  (二甲基吡唑基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  (吡咯烷基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$  (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$  (哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$  (乙酰基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$  (乙酰基哌嗪基) 或  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$  (甲基磺酰基哌嗪基)；(v) 经 0 至 1 个选自以下的取代基取代的吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基-羟基甲基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、二氧化嘧啶基或氮杂环丁烷基： $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  环丙基、 $-\text{C}(\text{O})$  苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$  (环丙基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}$  (苯基) $_2$ 、甲基噁二唑基及嘧啶基；或 (vi) 经 0 至 3 个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基： $\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$  (吡啶基)、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$  及  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ；且各  $R_b$  独立地为 H、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

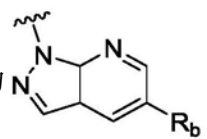
[0121] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中A为  或  ;

HET为:  、  、  或  ; R<sub>3</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH

(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、环丙基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、乙基吡唑基或二氟乙基吡唑基; R<sub>a</sub>为H、C<sub>1-5</sub>烷基、氟C<sub>1-3</sub>烷基、羟基C<sub>1-5</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CF<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NHC(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-CH=CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(二氟环丙基)、-CH<sub>2</sub>(环丁基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>(氟苯基)、-CH<sub>2</sub>(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基羟基哌啶基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>(苯并[d]咪唑基)、-CH<sub>2</sub>(甲基苯并[d]噻唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(二甲基吡唑基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(乙酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(乙酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(甲基磺酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(苯基)、乙酰基氮杂环丁烷基、环丙基、环戊基、羟基环戊基、苯基、氧杂环丁烷基、二甲氧基苯基、吡啶基;经-OH、-CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHC(O)CH<sub>3</sub>、-NHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>或-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>取代的环己基;吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基-羟基甲基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、二氧化嘧啶基;经0至2个独立地选自F、-CN、-OH及-C(O)OCH<sub>3</sub>的取代基取代的苯基;或经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基:F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)(吡啶基)、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及-OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;或经0至1个选自以下的取代基取代的氮杂环丁烷基:-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)环丙基、-C(O)苯基、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CD<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>(环丙基)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(苯基)<sub>2</sub>、甲基噁二唑基及嘧啶基;且各R<sub>b</sub>独立地为H、Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>或-C(O)NH<sub>2</sub>。

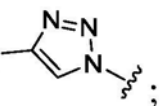
[0122] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

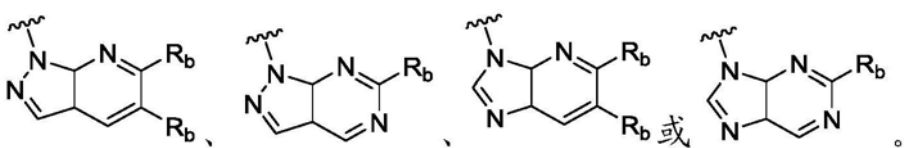
且其中所述杂芳基经R<sub>b</sub>取代;A为  ; R<sub>3</sub>为-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>a</sub>为-CN、-CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>(苯基)或吡啶基;且R<sub>b</sub>为-CN。

该实施方案中包括如下化合物,其中HET为  。

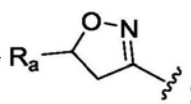
[0123] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基、

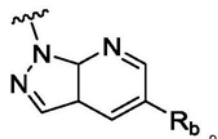
吡唑并[3,4-d]嘧啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基及咪唑并[4,5-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基

经0至2个 $R_b$ 取代;A为 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、环丙基、甲基环丙基、二氟环丁基、氟环戊基、二氟环戊基、氟环己基、羟基环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氟四氢呋喃基、四氢吡喃基及二氟乙基吡唑基; $R_a$ 为(i) $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ;(ii)经 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{NHCH}_2\text{CHF}_2$ 取代的环丙基、环戊基或环己基;(iii)苯基或二甲氧基苯基;(iv) $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ (吗啉基)或 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})(\text{苯基})$ ;(v)乙酰基氮杂环丁烷基、甲基咪唑基、吡啶基或四氢吡喃基;或(vi)经0至1个选自以下的取代基取代的哌啶基: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ ;且各 $R_b$ 独立地选自 $\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 及 $-\text{NH}_2$ 。该实施方案中包括如下化合物,其中

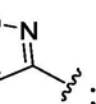
HET为: 。

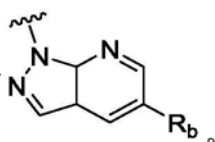
[0124] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

且其中所述杂芳基经 $R_b$ 取代;A为 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ;  $R_a$ 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ ;且 $R_b$ 为 $-\text{CN}$ 。该实施方案中包括如下化合物,其中HET为

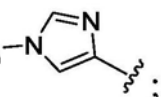


[0125] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

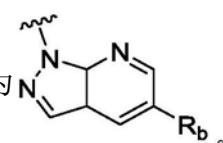
且其中所述杂芳基经 $R_b$ 取代;A为 ;  $R_3$ 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R_a$ 为 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、吗啉基、乙基吗啉基、哌啶基或甲基磺酰基哌啶基;且 $R_b$ 为 $-\text{CN}$ 。该实施方案中包括

如下化合物,其中HET为.

[0126] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

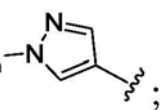
且其中所述杂芳基经R<sub>b</sub>取代;A为.

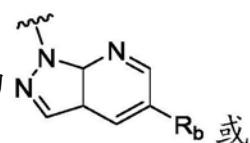
[0127] R<sub>3</sub>为-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;R<sub>a</sub>为H、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>、吡啶基、乙酰基氮杂环丁烷基、-CH<sub>2</sub>(乙酰基氮杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(环丁基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(羟基氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)或-

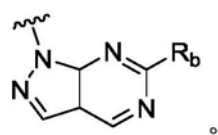
CH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基);且R<sub>b</sub>为-CN。该实施方案中包括如下化合物,其中HET为.

[0128] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:

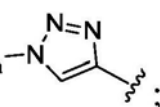
[0129] HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基及吡唑并[3,4-d]嘧啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基经

0至1个R<sub>b</sub>取代;A为;R<sub>3</sub>为-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或二氟乙基吡唑基;R<sub>a</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、环丙基或四氢吡

喃基;且R<sub>b</sub>为-CN。该实施方案中包括如下化合物,其中HET为或

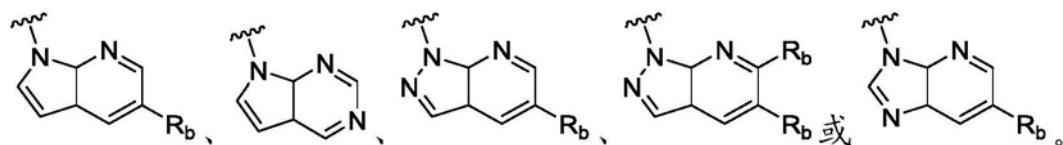


[0130] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中:HET为选自吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基及咪唑并[4,5-b]吡啶基的杂芳基,其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基且其中所述杂芳基

经0至2个R<sub>b</sub>取代;A为;R<sub>3</sub>为-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>OH、环丙基、四氢吡

喃基、乙基吡唑基及二氟乙基吡唑基;R<sub>a</sub>为:(i)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CHFCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(OH)

CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(OH)(苯基)、-CH(CH<sub>2</sub>OH)(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>O(甲氧基苯基)或-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>H; (ii) 经0至2个独立地选自-OH、-CH<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-NHC(O)OCH<sub>3</sub>及-NHC(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>的取代基取代的氧杂环丁烷基或C<sub>5-6</sub>环烷基; (iii) 经0至2个独立地选自F、-OH、-CN、-C(O)OCH<sub>3</sub>及-NHC(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>的取代基取代的苯基; (iv) -CH<sub>2</sub>(环丙基)、-CH<sub>2</sub>(二氟环丙基)、-CH<sub>2</sub>(环丁基)、-CH<sub>2</sub>(氧杂环丁烷基)、-CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>(氟苯基)、-CH<sub>2</sub>(甲氧基苯基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>(丁氧基羰基羟基哌啶基)、-CH<sub>2</sub>(苯并[d]咪唑基)、-CH<sub>2</sub>(甲基苯并[d]噻唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(二甲基吡唑基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡啶基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(苯基)、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(吡咯烷基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(吗啉基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(乙酰基哌嗪基)、-CH<sub>2</sub>C(O)(甲基磺酰基哌嗪基)或-CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>(苯基); (v) 经0至1个选自以下的取代基取代的吡啶基、氰基吡啶基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、羟基四氢呋喃基、三羟基-羟基甲基四氢吡喃基、乙酰基吡咯烷基、甲基吡咯烷酮基、二氧化嘧啶基或氮杂环丁烷基: -CN、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)(环丙基)、-C(O)(苯基)、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CD<sub>3</sub>、-C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>(环丙基)、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(苯基)<sub>2</sub>、甲基噁二唑基及嘧啶基; 或(vi) 经0至3个独立地选自以下的取代基取代的哌啶基: F、-OH、-CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-C(O)(吡啶基)、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>及-OS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; 且R<sub>b</sub>为Cl、-CN、-NH<sub>2</sub>或-C(O)NH<sub>2</sub>。该实施方案中包括如下化合物, 其中HET为:



[0131] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中: HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基, 其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

且其中所述杂芳基经R<sub>b</sub>取代; A为 ; R<sub>3</sub>为-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>a</sub>为-CH(CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C

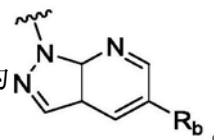
(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(O)CH<sub>3</sub>、吗啉基、哌啶基、乙酰基哌啶基、乙酰氨基环己基、((甲氧基羰基)氨基)环己基、二氟哌啶基、羟基哌啶基、二甲基吗啉基、四氢吡喃基、吡咯烷基、乙酰基吡咯烷基、氟-乙酰基哌啶基、甲氧基羰基哌啶基、氮杂环丁烷基、乙酰基氮杂环丁烷基、甲氧基羰基氮杂环丁烷基、二甲基-1,3-二氧杂环戊基或乙酰基-8-氮

杂二环[3.2.1]辛基; 且R<sub>b</sub>为-CN。该实施方案中包括如下化合物, 其中HET为 。

[0132] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐, 其中: HET为选自吡唑并[3,4-b]吡啶基的杂芳基, 其中所述杂芳基通过所述杂芳基中的氮环原子连接于该式(I)化合物中的吡啶基

且其中所述杂芳基经R<sub>b</sub>取代; A为 ; R<sub>3</sub>为-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; R<sub>a</sub>为-C(O)(吗啉基)或-NH

(氨基环己基);且R<sub>b</sub>为-CN。该实施方案中包括如下化合物,其中HET为



[0133] 一个实施方案提供式(I)化合物或其盐,其中所述化合物选自:2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇(1);2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯(2);N-异丙基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(3);(3R,4R)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(4);5-(1-(5-氨基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(5);(3R,4S)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(6);(3S,4R)-4-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)哌啶-3-醇(7);6-((4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8);2-(2-(2-(2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙醇(9);1-(5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA(10);1-(5-(1-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(11);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(12);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(13);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(14);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(15);1-(5-(1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(16);1-(5-(1-环己基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17);1-(5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(18);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(19);1-(5-(1-(2-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基-2-氧代吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(21及22);3-(5-(1-(叔丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(23);3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(24);6-氨基-1-(5-(1-环己基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(25);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(26);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-(环丙基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(27);1-(5-(1-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(28);

6-氨基-1-(5-(1-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(29); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(30); 1-(5-(1-((2,2-二氟环丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(31及32); 6-氨基-1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(33); 1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(34); 6-氨基-1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(35); 2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-环丙基-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(36); 1-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(37); 3-(5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(38); 2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(39); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(40); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(41); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(42); 3-(4-(环丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(43); 1-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(44); 3-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(45); 6-氨基-1-(5-(1-(3-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(46); 1-(5-(1-(氰基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(47); 1-(5-(1-(4-氟丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(48); 1-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(49); 3-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(50); 6-氨基-1-(5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(51); (S)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(52); (S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(53); 1-(4-(乙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(54); 3-(4-(乙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(55); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苄乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(56); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苄乙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(57); 1-(4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(58); 3-(4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(59); 1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-

三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(60);3-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(61);9-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(62);1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(63);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基-2-甲基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(64);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(65);(R)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(66);3-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(67);(R)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(68);(S)-3-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(69);(S)-6-氨基-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(70);(S)-1-(4-(乙基氨基)-5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(71);(S)-3-(4-(乙基氨基)-5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(72);3-(5-(1-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(74);3-(5-(1-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(73及75);1-(5-(1-(2-羟基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(76及77);3-(5-(1-(2-羟基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(78及79);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(80及82);3-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(81及83);(S)-1-(5-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(84);(R)-1-(5-(1-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(85);(R)-1-(5-(1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(86);(S)-1-(5-(1-(2-羟基-1-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(87);1-(5-(1-((2R,3S)-3-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(88及89);1-(5-(1-((2S,3S)-3-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(90及91);1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(92及93);3-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(94及95);1-(5-(1-((1R,2R)-2-羟基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(96);6-氨基-1-(5-(1-

(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(97);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯(98);(R)-2-((4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(99);1-(5-(1-(1-二苯甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(100);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(101);1-(5-(1-(2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(102);1-(5-(1-(3-羟基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(103);1-(5-(1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(104);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-((2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-三羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(105);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-((2-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(106);1-(5-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(107);1-(5-(1-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(108);1-(5-(1-(4-氟苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(109);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(4-甲氧基苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(110);1-(5-(1-(2-氰基吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(111);1-(5-(1-(4-氟苄基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(112);3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(113);1-(5-(1-(5-氨基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(114);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(115);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(116);1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(117);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(118);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(119);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(120);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(121);1-(5-(1-(2-乙氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(122);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(123);1-(5-(1-(4-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-

甲腈(124);1-(5-(1-(5-羟基戊基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(125);1-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(126);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-(吡咯烷-1-基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(127);1-(5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(128);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(129);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(130);1-(5-(1-(2,3-二羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(131);4-((4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(132);1-(5-(1-(2-羟基-3-甲氧基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(133);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(134);1-(5-(1-(2-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(135);1-(5-(1-(2-羟基-3-(4-甲氧基苯氧基)丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(136);1-(5-(1-(3-乙氧基-2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(137);1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(138);1-(5-(1-(1-(2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(139);1-(5-(1-(1-三氟代乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(140);1-(5-(1-(1-氰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(141);3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸甲酯(142);1-(5-(1-(1-苯甲酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(143);1-(5-(1-(1-异丁酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(144);1-(5-(1-(1-(环丙烷羰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(145);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-特戊酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(146);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(噻啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(147);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(148);1-(5-(1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(149);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(150);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-

4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA (151); 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (152); 3-(5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (153); 1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (154); 1-(3-(4-(6-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮 (155); 3-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈 (156); 1-(5-(1-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (157及158); 1-(5-(1-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (159); 1-(5-(1-(1-乙酰基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (160及161); 1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-5-甲腈TFA (162); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-5-甲腈2TFA (163); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (164); 2-(5-氯-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺 (165); 1-(5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (166及167); (S)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (168); (R)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (169); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (170); 1-(5-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (171); 1-(5-(1-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (172); 1-(5-(1-(2-氰基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (173); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (174); 2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲酸甲酯 (175); (3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (176); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (177); 1-(5-(1-((3R,4S)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (178); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (179); (3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸乙酯 (180); 1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶

并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(181);(3R,4S)-甲磺酸4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基酯(182);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-(吡啶-2-甲酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(183);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-烟酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(184);1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基-1-异烟酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(185);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(186);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲酰胺(187);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(188);(3S,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸乙酯(189);1-(5-(1-((3S,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(190);1-(5-(1-((3S,4R)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(191);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代-2-(哌嗪-1-基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(192);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(193);1-(5-(1-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(194);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(195);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(196);1-(5-(1-((反式)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(197);1-(5-(1-((3R,4R)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(198及203);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(199及204);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(200及206);(3R,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸甲酯(201及205);(3R,4R)-甲磺酸4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基酯(202);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-((反式)-4-羟基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(207);1-(5-(1-((3R,4R)-3-羟基-1-特戊酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(205及206);1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-((反式)-4-羟基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(207);(反式)-4-(4-(6-(5-氰基-

1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸甲酯(208);1-(5-(1-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(209);1-(5-(1-((反式)-3-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(210及211);((反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(212);1-(5-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(213);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(214及215);1-(5-(1-((1S,2R)-2-羟基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(216);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(217);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(218);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲腈(219);1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲腈(220);1-(5-(1-异丁基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(221);(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(222);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(223);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(224);1-(5-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(225);1-(5-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(226);1-(5-(1-乙基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(227);(S)-1-(5-(1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(228);1-(5-(1-(环丙基甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(229);1-(5-(1-苄基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(230);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代-2-氧代乙基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(231);1-(5-(1-((3-羟基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(232);1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(233);1-(5-(1-((1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(234);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(235);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(236);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)乙酰胺(237);2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺(238);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(239);1-(5-(1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-咪

唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(240);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(3-苯基丙基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(241);1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(242);1-(5-(4-苄基-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(243);1-(5-(4-异丙基-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(244);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(245);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(246);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(247);1-(5-(3-氰基-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(248);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(249);1-(5-(3-(氰基甲基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(250);1-(5-(4-(3-氨基丙基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(251);1-(5-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(252);1-(5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(253);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(254);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(255);1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(256);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(257);1-(5-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(258);1-(5-(1-环丙基-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(259);1-(5-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(260);1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(261);N-异丙基-2-(1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-1-基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺(262);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(263);1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(264);1-(5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(265及268);1-(5-(4-环戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(266);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(267);1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(269);N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-1-基)吡啶-4-胺(270及271);(R)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(272);(S)-1-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,

3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(273);1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(274及275);1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(276);3-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(277);3-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(278);9-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(279);6-氨基-1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(280);6-氨基-1-(4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(281);2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺(282);1-(5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(283);3-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(284);(S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(285);(R)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(286);1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(287);3-(5-(4-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(288);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(289);3-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(290);3-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(291);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(292);9-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(293);1-(5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(294);1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(295);1-(5-(4-(3-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(296);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-苯基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(297);1-(5-(4-(2-羟基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(298);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(299);1-(5-(4-环丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(300);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吗啉代甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(301);1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(302);1-(5-(4-(2-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(303);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

(304); 1-(5-(4-异丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(305); 1-(5-(4-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(306); 1-(5-(4-异戊基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(307); 1-(5-(4-((二甲基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(308); 1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺(309); 1-(5-(4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(310); 1-(5-(4-(4-羟基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(311); 1-(5-(4-(2-氨基丙-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(312); 1-((1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)脲(313); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((甲基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(314); (R)-1-(5-(4-(2-羟基-2-苯基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(315); 1-(5-(4-(3,5-二甲氧基苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(316); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(317); 1-(5-(4-(2-羟基-2-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(318); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-苯乙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(319); 1-(5-(4-丁基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(320); 1-(5-(4-(2-氰基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(321); 1-(5-(4-(2-羟基丁-2-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(322); 1-(5-(4-(3-氰基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(323); 1-(5-(4-((二乙基氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(324); 1-(5-(4-乙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(325); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(吡啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(326); 1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(327); 1-(5-(4-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(328); 1-(5-(4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(329); 1-(5-(4-烯丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(330); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(331); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基磺酰基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(332); 4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(333); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡

唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HC1 (334); 1-(5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (335); 1-(5-(4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (336); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (337); 4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸甲酯 (338); 1-(5-(4-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (339); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-氨基环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (340); N-((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)乙酰胺 (341); ((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (342); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((1s,4s)-4-(异丙基氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (343); ((1s,4s)-4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)环己基)氨基甲酸甲酯 (344); (±)-1-(5-(4-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (345); 1-(5-(4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (346); 1-(4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (347); 1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (348); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (349); 4-(1-(6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇 (350); 1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺 (351); (2-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)乙基)氨基甲酸甲酯 (352); 1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (353及354); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (355); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-(乙基氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (356); 4-(1-(6-(5-氨基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇 (357); 1-(5-(4-((1s,4s)-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (358); 1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (359); 1-(5-(4-(1-(3-羟基-3-甲基丁酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (360); 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (361); 1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-

1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((3,3,3-三氟丙基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(362);1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(氧杂环丁烷-3-基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(363);1-(4-((3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(364);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(365);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(366);1-(4-((3,3-二氟环丁基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(367);1-(4-(((1S,3S)-3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(368);1-(4-(乙基氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(369);1-(4-((3-氟丙基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(370);6-氨基-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(371);1-(4-(((1S,3R)-3-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(372);(R)-1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(373);1-(4-(((1r,4r)-4-氟环己基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(374);1-(4-(((1R,2S)-2-氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(375);(S)-1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((1-羟基丙-2-基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(376);1-(4-((1,3-二氟丙-2-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(377);甘氨酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(378);1-(4-((4-氟四氢呋喃-3-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(379);4-(1-(6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]噻啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(380);1-(4-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(381);环丙烷甲酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(382);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-((1-甲基环丙基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(383);二甲基甘氨酸4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-基酯(384);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(((1s,4s)-4-羟基环己基)氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(385);1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(386);(S)-1-(5-(4-(3,4-二羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-

1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(387);(R)-1-(5-(4-(3,4-二羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(388);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(389);1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(390);1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(391);1-(5-(1-((1r,4r)-4-氨基环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(392);((1r,4r)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸甲酯(393);1-(5-(1-((1r,4r)-4-((2,2-二氟乙基)氨基)环己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(394);((1r,4r)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸乙酯(395);(S)-3-(4-((1-羟基丙-2-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈(396);1-(5-(3-(氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(397);1-(5-(3-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(398);1-(5-(3-(1,3-二羟基丙-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(399);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吗啉-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(400);3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸甲酯(401);1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(402);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-4-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(403);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(404);(S)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(405);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(406);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(407);(R)-3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)哌啶-1-羧酸甲酯(408);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基哌啶-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(409);N-((1s,4s)-4-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)环己基)乙酰胺(410);((1s,4s)-4-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)环己基)氨基甲酸甲酯(411);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-2-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(412);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(哌啶-2-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(413);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(3-(甲基氨基)丙基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(414);N-(3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)丙基)-N-甲基乙酰胺(415);1-(4-(异丙基

氨基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(416);(R)-1-(5-(3-(1-乙酰基吡咯烷-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(417);1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(418);1-(5-(3-(8-乙酰基-8-氮杂二环[3.2.1]辛-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(419);(R)-1-(5-(3-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(420);1-(5-(3-(1-乙酰基-4-氟哌啶-4-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(421);1-(5-(3-(4,4-二氟哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(422);1-(5-(3-(6,6-二甲基吗啉-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(423);1-(5-(3-((2S,4R)-4-羟基哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(424);1-(5-(3-((2R,4S)-4-羟基哌啶-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(425);1-(5-(3-(3-羟基-3-甲基丁基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(426);(S)-1-(5-(3-(1-乙酰基氮杂环丁烷-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(427);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-3-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(428);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(429);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(哌啶-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(430);(S)-1-(5-(5-(4-乙基吗啉-3-基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(431);(S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(1-(甲基磺酰基)哌啶-2-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(432);1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-4-羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(433);1-(5-(5-(((1r,4r)-4-氨基环己基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(434);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(435);((3-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-4,5-二氢异噁唑-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯(436);1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(437);1-(5-(5-(2-羟基-2-甲基丙基)异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(438及439);1-(4-(乙基氨基)-5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(440及441);及1-(4-((2,2-二氟乙基)氨基)-5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(442及443)。

[0134] 一个实施方案提供IRAK4 IC<sub>50</sub>值≤0.6μM的式(I)化合物。

[0135] 一个实施方案提供IRAK4 IC<sub>50</sub>值≤0.1μM的式(I)化合物。

[0136] 一个实施方案提供IRAK4 IC<sub>50</sub>值≤0.05μM的式(I)化合物。

[0137] 一个实施方案提供IRAK4 IC<sub>50</sub>值≤0.025μM的式(I)化合物。

[0138] 一个实施方案提供 IRAK4 IC<sub>50</sub>值 $\leq 0.015\mu\text{M}$ 的式 (I) 化合物。

[0139] 一个实施方案提供 IRAK4 IC<sub>50</sub>值 $\leq 0.01\mu\text{M}$ 的式 (I) 化合物。

[0140] 定义

[0141] 本领域技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特征及优势。应了解,在单独实施方案的情形下,为清楚起见上文及下文所描述的本发明的某些特征还可组合形成单一实施方案。相反地,为简洁起见描述于单一实施方案的情形下的本发明的各种特征还可组合形成其亚组合。本申请中鉴别为例示性或优选的实施方案意在示例说明性的且不具限制性。

[0142] 除非本申请中另有具体陈述,否则以单数形式提及还可包括复数形式。举例而言,“一个(a)”及“一种(an)”可指一个,或一个或多个。

[0143] 如本申请所用,短语“化合物”是指至少一种化合物。举例而言,式 (I) 化合物包括式 (I) 化合物及两种或多种式 (I) 化合物。

[0144] 除非另外指示,否则任何具有不饱和价数的杂原子被认为具有足以满足这种价数的氢原子。

[0145] 本申请所阐述的定义优先于以引用方式并入本申请中的任何专利、专利申请和/或专利申请公开中所阐述的定义。

[0146] 用于描述本发明的各种术语的定义列于下文中。当术语在整篇说明书(除非其在特定情况下另外限制)中个别地或作为较大团体的一部分使用时,这些定义均适用于这种术语。

[0147] 在整篇说明书中,基团和其取代基可由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0148] 根据本领域中使用的惯例,—在本申请结构式中用于描绘作为部分或取代基与核心或主链结构的连接点的键。

[0149] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0150] 术语“氨基”是指基团-NH<sub>2</sub>。

[0151] 术语“氧代”是指基团=O。

[0152] 如本申请使用的术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子、1至6个碳原子及1至4个碳原子的支链与直链饱和脂族烃基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基及异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基及叔丁基)及戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基及4-甲基戊基。当数字在符号“C”后以下标形式出现时,所述下标更特定地定义特定基团可含有的碳原子数目。举例而言,“C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有一至六个碳原子的直链及支链烷基。

[0153] 如本申请使用的术语“氟烷基”意在包括经一个或多个氟原子取代的支链与直链饱和脂族烃基。举例而言,“氟C<sub>1-4</sub>烷基”意在包括经一个或多个氟原子取代的C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>及C<sub>4</sub>烷基。氟烷基的代表性实例包括(但不限于)-CF<sub>3</sub>及-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0154] 术语“氰基烷基”包括经一个或多个氰基取代的支链与直链饱和烷基。举例而言,“氰基烷基”包括-CH<sub>2</sub>CN、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN及氰基C<sub>1-4</sub>烷基。

[0155] 术语“氨基烷基”包括经一个或多个氨基取代的支链与直链饱和烷基。举例而言,

“氨基烷基”包括 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 及氨基 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0156] 术语“羟基烷基”包括经一个或多个羟基取代的支链与直链饱和烷基。举例而言，“羟基烷基”包括 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 及羟基 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0157] 术语“羟基-氟烷基”包括经一个或多个羟基及一个或多个氟原子取代的支链与直链饱和烷基。举例而言，“羟基-氟烷基”包括 $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 及羟基-氟 $\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0158] 如本申请使用的术语“环烷基”是指通过由饱和环碳原子移去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基及环己基。当数字在符号“C”后以下标形式出现时，所述下标更特定地定义特定环烷基可含有的碳原子数目。举例而言，“ $\text{C}_{3-6}$ 环烷基”指示具有三至六个碳原子的环烷基。

[0159] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子及至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性所述基团包括乙烯基或烯丙基。举例而言，“ $\text{C}_{2-6}$ 烯基”表示具有二至六个碳原子的直链及支链烯基。

[0160] 短语“药学上可接受的”在本申请中用于指在正确医学判断范畴内适用于与人类和动物组织接触而无过度毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症且与合理效益/风险比率相称的那些化合物、物质、组合物和/或剂型。

[0161] 式(I)化合物可以无定形固体或结晶固体形式提供。可使用冻干来提供呈固体状的式(I)化合物。

[0162] 还应当理解式(I)化合物的溶剂化物(例如,水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键合。在一些情况中,该溶剂化物能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺入至结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相溶剂化物和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇合物、甲醇合物、异丙醇合物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化的方法是本领域已知的。

[0163] 前药的各种形式为此项技术中熟知且描述于以下中:

[0164] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth等人, 第31章, (Academic Press, 1996);

[0165] b) Design of Prodrugs, H. Bundgaard编辑 (Elsevier, 1985);

[0166] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson及H. Bundgaard等人, 第5章, 第113-191页 (Harwood Academic Publishers, 1991); 及

[0167] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa及Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)。

[0168] 另外, 式(I)化合物在制备之后可被分离和纯化, 以获得含有等于或大于99重量%的量的式(I)化合物(“基本上纯”)的组合物, 接着如本申请所述使用或配制。这种“基本上纯”的式(I)化合物在本申请中也涵盖作为本发明的一部分。

[0169] “稳定化合物”和“稳定结构”意指足够稳固而能够由反应混合物中分离出达适用纯度且能够配制成有效治疗剂的化合物。本发明意欲包含稳定化合物。

[0170] “治疗有效量”意在包括有效用作IRAK4抑制剂或有效治疗或预防自身免疫和/或炎性疾病状态, 诸如多发性硬化及类风湿性关节炎或有效治疗癌症的单独本发明化合物的

量或所主张的化合物的组合的量或与其他活性成分组合的本发明化合物的量。

[0171] 本申请所用的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖治疗哺乳动物(尤其人类)的疾病状态,且包括:(a)预防哺乳动物出现疾病状态,尤其在所述哺乳动物易患所述疾病状态但尚未诊断为患有所述疾病状态时;(b)抑制疾病状态,也即阻止其发展;和/或(c)减轻疾病状态,也即使疾病状态消退。

[0172] 本发明化合物意欲包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般实例且非限制性地,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。通常,同位素标记的本发明化合物可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本申请所述的方法的方法,使用适当的同位素标记试剂替代否则使用的未经标记的试剂来制备。举例而言,甲基(-CH<sub>3</sub>)还包括氘代甲基,诸如-CD<sub>3</sub>。

[0173] 效用

[0174] 本发明化合物调节激酶活性,包括调节IRAK-4。其他类型的激酶活性可通过本发明化合物来调节,该化合物包括但不限于,Pelle/IRAK家族及其突变体。

[0175] 因此,式(I)化合物在以下方面具有实用性:治疗与调节激酶活性相关的病症,以及尤其是对IRAK-4活性的选择性抑制,或对IRAK及其他Pelle家族激酶的抑制。这些病症包括与TLR/IL-1家族受体相关的疾病,其中细胞因子水平作为胞内信号传导的结果进行调节。此外,式(I)化合物对IRAK-4的活性具有有力的选择性,优选至少20倍至超过1,000倍更具有选择性。

[0176] 本文所用的术语“治疗”包括对哺乳动物(特别是人)的疾病状态的治疗,并且包括:(a)预防或延迟在哺乳动物中疾病的发生,特别是当这些哺乳动物易感染于所述病状,但尚未诊断为患有该疾病的时候;(b)抑制病状,即阻止其发展;和/或(c)实现病症或症状的完全或部分减少,和/或缓解、改善、减轻或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0177] 鉴于它们作为选择性抑制剂IRAK-4的活性,式(I)化合物可用于治疗与TLR/IL-1家族受体相关的疾病,但不限于炎性疾病,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎、哮喘、移植物抗宿主病、同种异体移植排斥、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,例如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病;自身炎性疾病,其包括CAPS、TRAPS、FMF、成人史迪尔氏症候群、系统性幼年特发性关节炎、痛风、痛风性关节炎;代谢性疾病,其包括2型糖尿病、动脉粥样硬化、心肌梗塞;破坏性骨疾病,如骨重吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨疾病;增生性疾病,如急性骨髓性白血病、慢性髓细胞性白血病;血管原生障碍,如包括实体瘤、眼部新血管形成和婴儿血管瘤;感染性疾病,如败血病、感染性休克和志贺菌病;神经变性疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病;肿瘤疾病和病毒疾病,分别如转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤,和HIV感染及CMV视网膜炎、AIDS。

[0178] 更具体地,本发明化合物可治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性或慢性)、哮喘、变态反应、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病(graft vs. host disease)、内毒素诱发的炎症反应、肺结核、动脉粥样硬化、肌肉变性、

恶病质、牛皮癣关节炎、莱特尔综合征 (Reiter's syndrome)、痛风、外伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺β细胞疾病；以大量中性粒细胞浸润为特征性疾病；类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其它关节炎病症、脑型疟、慢性肺部炎性疾病、矽肺、肺结节病、骨重吸收疾病、同种异体移植物排斥、由感染引起的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、meloid formation、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、发热、流行性感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血病、感染性休克和志贺菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、由创伤性损伤引起的脑缺血或神经变性疾病；血管原生疾病，包括实体瘤、眼部新血管形成和婴儿血管瘤；病毒疾病，包括急性肝炎感染（包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎）、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性肿瘤和疱疹；中风、心肌缺血、心脏病发作中的缺血、器官机能减退、血管增生、心脏和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心脏肥大、凝血酶诱发的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化物合酶-2相关的病症和寻常型天疱疮。优选的治疗方法是治疗选自以下病症的方法：克罗恩病和溃疡性结肠炎、同种异体移植物排斥、类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、牛皮癣关节炎和寻常型天疱疮。可选地，优选的治疗方法是治疗选自以下病症的那些方法：缺血再灌注损伤，包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心脏缺血再灌注损伤。另一种优选的治疗方法是其中病症为多发性骨髓瘤的治疗方法。

[0179] 在一个实施方案中，式(I)化合物用于治疗癌症，包括瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(WM)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤及原发性CNS淋巴瘤。

[0180] 此外，本发明的激酶抑制剂抑制可诱导促炎性蛋白的表达，所述可诱导促炎蛋白如前列腺素内过氧化物合酶-2 (PGHS-2)，其也称为环氧合酶-2 (COX-2)、IL-1、IL-6、IL-18、炎症趋化因子。因此，其它与IRAK-4相关的病症包括水肿、痛觉缺失 (analgesia)、发热和疼痛，如神经肌肉疼痛、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛。本发明化合物还可用于治疗兽医学病毒感染，如慢病毒属感染，包括但不限于马传染性贫血病毒；或逆转录病毒感染，包括猫免疫缺陷病毒、牛免疫缺陷病毒和犬免疫缺陷病毒。

[0181] 当术语“IRAK-4相关病症”或“IRAK-4相关疾病或障碍”在本文中使用时，每种术语旨在包括上文以重复详尽定义的所有病症以及受IRAK-4激酶活性影响的任何其它病症。

[0182] 本发明因此提供了治疗这些病症的方法，其包括给药有此需要的受试者治疗有效量的至少一种式(I)化合物或其盐。“治疗有效量”旨在包括当单独给药或组合给药时可有效抑制IRAK-4和/或治疗疾病的本发明化合物的量。

[0183] 治疗IRAK-4激酶相关病症的方法可包括将式(I)化合物单独给药或相互组合给药和/或与可用于治疗所述病症的其它合适的治疗药物组合给药。因此，“治疗有效量”也旨在包括可有效抑制IRAK-4和/或治疗IRAK-4相关疾病的所述化合物的组合的量。

[0184] 所述其它治疗药物的实例包括皮质激素、咯利普兰、钙感光蛋白、细胞因子抑制性抗炎药(CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸酯、氧化亚氮和其它免疫抑制剂；核转位抑制剂，如脱氧精胍菌素(DSG)；非甾体抗炎药(NSAID)，如布洛芬、塞来考昔和罗非考昔；甾体类，如泼尼松或地塞米松；抗病毒剂，如阿巴卡韦；抗增生剂，如甲氨喋呤、来氟米特、FK506(他克莫司、PROGRAF®)；抗疟疾药，诸如羟基氯奎；细胞毒类药物，如硫唑嘌呤

(azathioprine) 和环磷酰胺;TNF- $\alpha$ 抑制剂,如替尼达普、抗TNF抗体或可溶性TNF受体;和雷帕霉素(西罗莫司或RAPAMUNE®);或上述药物的衍生物。

[0185] 上述其它治疗药物,当与本发明化合物联用时,可例如以Physicians' Desk Reference (PDR) 中标示的那些量或本领域技术人员所确定的其它量使用。在本发明的方法中,所述其它治疗药物可在给药本发明化合物之前、同时或之后给药。如上文所述,本发明还提供了能够治疗IRAK-4激酶相关病症(包括TLR和IL-1家族受体介导的疾病)的药物组合物。

[0186] 本发明组合物可含有上述其它治疗药物,并且可例如如下配制:按照例如药物制剂领域公知的技术,使用常规的固态或液态载剂或稀释剂以及适于所期望给药模式的药物添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、香料等)。

[0187] 因此,本发明还包括组合物,所述组合物包含一种或多种式(I)化合物和药用载体。

[0188] “药用载体”是指本领域通常接受的用于将生物活性药物递送至动物特别是哺乳动物的介质。药用载体根据本领域普通技术人员知识范围内所熟知的多种因素来配制。这些因素包括但不限于所配制的活性药物的类型和性质;待给药含试剂组合物的受试者;组合物的预期给药途径;和所靶向的治疗适应症。药用载体包括水性和非水性液体介质以及各种固体和半固体剂型。除活性药物之外,所述载体还可包括多种不同的成分和添加剂,这样的其它成分出于本领域普通技术人员所熟知的各种原因(例如使活性药物、粘合剂等稳定)而包含于制剂中。有关合适的药用载体和选择它们时所涉及的因素的描述可很容易找到,参考如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,将其全文引入本申请作为参考。

[0189] 式(I)化合物可以适于待治疗病症的任何方式给药,这可取决于对位点特异性治疗或待递送药物的量的需要。

[0190] 本发明也涵盖一类药物组合物,其包含至少一种式(I)化合物;和一种或多种无毒的药用载体和/或稀释剂和/或辅料(本申请统称作“载体”物质)和必要时选用的其它活性成分。式(I)化合物可通过任何适合途径,优选以适于所述途径的药物组合物形式且以有效用于预期治疗的剂量给予。本发明的化合物和组合物可以含有常规药用载体、辅料和媒介物的剂量单位制剂形式,例如口服、经粘膜或肠胃外(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和胸骨内)给予。举例而言,药物载体可含有甘露糖醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。混合物可含有其它组分,诸如润滑剂,例如硬脂酸镁;和崩解剂,诸如交聚维酮(crospovidone)。载体混合物可填充至明胶胶囊中或压制成片剂。药物组合物可以例如口服剂型或输注剂形式给予。

[0191] 对于口服给药,药物组合物可呈例如片剂、胶囊剂、液体胶囊剂、混悬剂或液体形式。药物组合物优选以含有特定量的活性成分的剂量单位形式制成。举例而言,药物组合物可以包含约0.1mg至1000mg,优选约0.25mg至250mg,且更优选约0.5mg至100mg范围内的量的活性成分的片剂或胶囊剂形式提供。虽然适用于人类或其它哺乳动物的日剂量可视患者的病症和其它因素而广泛变化,但可使用常规方法确定。

[0192] 本申请涵盖的任何药物组合物可例如经由任何可接受且适合的口服制剂来口服递送。示例性口服制剂包括(但不限于)例如片剂、糖衣锭(troches)、口含锭(lozenges)、水

性和油性混悬剂、液体胶囊剂、可分散性散剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂和软胶囊剂、糖浆剂和酞剂。意欲口服给予的药物组合物可根据此项技术中已知用于制造意欲口服给予的药物组合物的任何方法来制备。为提供药学上可口的制剂,本发明药物组合物可含有至少一种选自甜味剂、矫味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂和防腐剂的试剂。

[0193] 片剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物与至少一种适用于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂来制备。示例性赋形剂包括(但不限于)例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠;粒化剂和崩解剂,诸如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸;粘合剂,诸如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮和阿拉伯胶(acacia);和润滑剂,诸如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外,片剂可无包衣,或通过已知技术包覆包衣以掩蔽味道令人不悦的药物的不良味道,或延迟活性成分在胃肠道中的崩解和吸收,从而使活性成分的作用持续较长时段。示例性水溶性味觉掩蔽物质包括(但不限于)羟基丙基甲基纤维素和羟基丙基纤维素。示例性时间延迟物质包括(但不限于)乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0194] 硬明胶胶囊剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物与至少一种惰性固体稀释剂(诸如碳酸钙;磷酸钙;和高岭土(kaolin))来制备。

[0195] 软明胶胶囊剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物与至少一种水溶性载体(诸如聚乙二醇);和至少一种油介质(诸如花生油、液体石蜡和橄榄油)来制备。

[0196] 水性混悬剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物与至少一种适用于制造水性混悬剂的赋形剂来制备。适用于制造水性混悬剂的示例性赋形剂包括(但不限于)例如助悬剂,诸如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶;分散剂或湿润剂,诸如天然存在的磷脂,例如卵磷脂;环氧烷与脂肪酸的缩合产物,诸如聚氧乙烯硬脂酸酯;环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,诸如十七亚乙基-氧基十六醇;环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯;和环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性混悬剂也可含有至少一种防腐剂,诸如对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯;至少一种着色剂;至少一种矫味剂;和/或至少一种甜味剂,包括(但不限于)例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜(aspartame)。

[0197] 油性混悬剂可例如通过将至少一种式(I)化合物悬浮于植物油(诸如花生油;橄榄油;芝麻油;和椰子油);或矿物油(诸如液体石蜡)中来制备。油性混悬剂也可含有至少一种增稠剂,诸如蜂蜡;硬石蜡;和十六醇。为提供可口的油性混悬剂,可将至少一种上文已描述的甜味剂和/或至少一种矫味剂添加至油性混悬剂中。油性混悬剂可进一步含有至少一种防腐剂,包括(但不限于)例如抗氧化剂,诸如丁基化羟基苯甲醚和 $\alpha$ -生育酚。

[0198] 可分散性散剂和颗粒剂可例如通过混合至少一种式(I)化合物与至少一种分散剂和/或湿润剂;至少一种助悬剂;和/或至少一种防腐剂来制备。适合的分散剂、湿润剂和助悬剂如上文已描述。示例性防腐剂包括(但不限于)例如抗氧化剂,例如抗坏血酸。另外,可分散性散剂和颗粒剂也可含有至少一种赋形剂,包括(但不限于)例如甜味剂;矫味剂;和着色剂。

[0199] 至少一种式(I)化合物的乳剂可例如制备成水包油乳剂。包含式(I)化合物的乳剂的油相可由已知成分以已知方式构成。油相可由(但不限于)例如植物油(诸如橄榄油和花

生油)；矿物油(诸如液体石蜡)；和其混合物提供。虽然所述相可仅包含乳化剂，但其可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。适合的乳化剂包括(但不限于)例如天然存在的磷脂，例如大豆卵磷脂；源自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，诸如脱水山梨糖醇单油酸酯；和偏酯与环氧乙烷的缩合产物，诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地，亲水性乳化剂连同用作稳定剂的亲脂性乳化剂一起包括在内。也优选包括油和脂肪两者。具有或不具有稳定剂的乳化剂一起组成所谓乳化蜡，且所述蜡与油和脂肪一起组成所谓乳化软膏基质，所述乳化软膏基质形成乳膏剂制剂的油性分散相。乳剂也可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明制剂中的乳化剂和乳剂稳定剂包括吐温(Tween) 60、斯潘(Span) 80、十六醇十八醇混合物(cetostearyl alcohol)、十四烷醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯，或本领域中熟知的其它物质。

[0200] 式(I)化合物也可例如经由任何药学上可接受且适合的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性可注射形式包括(但不限于)例如包含可接受的媒介物和溶剂(诸如水、林格溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液)的无菌水溶液；无菌水包油微乳剂；和水性或油性混悬剂。

[0201] 用于肠胃外给予的制剂可为水性或非水性等张无菌注射溶液剂或混悬剂的形式。这种溶液剂和混悬剂可使用所提及的用于口服给予的制剂的一种或多种载体或稀释剂或通过使用其它适合的分散剂或湿润剂和助悬剂由无菌粉末或颗粒制备。这种化合物可溶解于水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲液中。其它辅料和给药方式在医药技术中为广泛熟知的。活性成分也可以作为含适合载体(包括盐水、右旋糖或水)或含环糊精(也即Captisol)、共溶剂溶解(也即丙二醇)或胶束溶解(也即吐温80)的组合物形式通过注射给予。

[0202] 无菌可注射制剂也可于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液剂或混悬剂，例如于1,3-丁二醇中的溶液剂。可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格溶液和等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油惯常用作溶剂或悬浮介质。出于此目的，可使用任何温和的不挥发性油，包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外，在可注射剂制备中可使用脂肪酸，诸如油酸。

[0203] 无菌可注射水包油微乳剂可例如通过以下来制备：1)将至少一种式(I)化合物溶解于油相(诸如大豆油与卵磷脂的混合物)中；2)组合含有式(I)的油相与水和甘油混合物；和3)加工所述组合，形成微乳剂。

[0204] 无菌水性或油性混悬剂可根据本领域早已已知的方法来制备。举例而言，无菌水溶液剂或混悬剂可用无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂来制备，诸如1,3-丁二醇；且无菌油性混悬剂可用无菌无毒可接受的溶剂或悬浮介质来制备，诸如无菌不挥发性油，例如合成单酸甘油酯或二酸甘油酯；和脂肪酸，诸如油酸。

[0205] 可用于本发明药物组合物中的药用载体、辅料和媒介物包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂；自乳化药物递送系统(SEDDS)，诸如d- $\alpha$ -生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯；用于药物剂型中的表面活性剂，诸如吐温、聚氧基蓖麻油，诸如CREMOPHOR表面活性剂(BASF)，或其它类似聚合递送基质；血清蛋白，诸如人血清白蛋白；缓冲物质，诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质，

诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精(诸如 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精和 $\gamma$ -环糊精)或经化学修饰的衍生物(诸如羟基烷基环糊精,包括2-羟基丙基-环糊精和3-羟基丙基-环糊精)或其它溶解的衍生物也宜用于增强本申请所述式的化合物的递送。

[0206] 本发明的药物活性化合物可根据常规药学方法加工以产生用于向患者(包括人类和其它哺乳动物)给予的医药药物。药物组合物可经受常规医药操作(诸如杀菌)和/或可含有常规辅料,诸如防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可另外用肠溶包衣制备。这些组合物也可包含辅料,诸如湿润剂、甜味剂、矫味剂和香化剂。

[0207] 所给予的化合物的量和以本发明的化合物和/或组合物治疗疾病病症的给药方案视多种因素而定,包括个体的年龄、体重、性别、医学病症、疾病类型、疾病严重度、给药途径和频率和所采用的特定化合物。因此,给药方案可广泛不同,但可常规地使用标准方法来确定。每公斤体重约0.001mg至100mg,优选每公斤体重约0.0025mg至约50mg和最优选每公斤体重约0.005mg至10mg的日剂量可为适当的。日剂量可以每天一至四次给药给予。其他给药方案包括每周一个剂量及每两天周期一个剂量。

[0208] 为达治疗目的,通常将本发明的活性化合物与适用于所示给药途径的一种或多种辅料组合。若口服给予,则可将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,接着制成片剂或胶囊剂以方便给予。这些胶囊剂或片剂可含有控制释放制剂,如可以活性化合物于羟基丙基甲基纤维素中的分散液的形式提供。

[0209] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)化合物和任选其它的选自任何药用载体、辅料和媒介物的试剂。本发明的替代组合物包含本申请所述的式(I)化合物或其前药和药用载体、辅料或媒介物。

[0210] 本发明还涵盖制品。如本申请所用,制品意在包括但不限于试剂盒及包装。本发明的制品包含:(a)第一容器;(b)位于该第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含本发明的化合物或其药用盐形式;以及(c)阐述药物组合物可用于治疗心血管病症、多尿症和/或尿钠排泄的包装说明书。在另一实施方案中,包装说明书阐述药物组合物可与治疗心血管病症、多尿症和/或尿钠排泄的第二治疗剂组合使用(如上文所定义)。制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)及(b)位于该第二容器中,且组分(c)位于第二容器中或外部。位于第一及第二容器内意谓各别容器将物品保持于其边界内。

[0211] 第一容器为用于支持药物组合物的容器。此容器可用于制造、储存、运送和/或个别/整体出售。第一容器意在涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制剂)或用于制造、固持、储存或分配医药产品的任何其他容器。

[0212] 第二容器为用于固持第一容器及任选存在的包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒(例如卡纸板或塑胶)、板条箱、纸盒、袋(例如纸或塑胶袋)、小袋及大袋。包装说明书可经胶带、胶、钉或另一附接方法与第一容器的外部物理附接,或其可留在第二容器内部而不借助于附接于第一容器的任何物理方式。或者,包装说明书位于第二容器外部上。当位于第二容器外部上时,包装说明书优选经胶带、胶、钉或另一附接方法物理附接。或

者,其可与第二容器外部相邻或接触但不物理附接。

[0213] 包装说明书为叙述与位于第一容器内的药物组合物相关的信息的标注、标签、标记物或其他书写纸片。所述信息通常将由管理出售制品的地区的监管机构(例如美国食品与药品管理局(the United States Food and Drug Administration))决定。优选地,包装说明书具体叙述药物组合物已审批用于的适应症。包装说明书可由任何材料制成,个人可自上面读取其中或其上所含的信息。优选地,包装说明书为上面已形成所需信息(例如印刷或涂覆)的可印刷材料(例如纸、塑胶、卡纸板、箔、胶粘纸或塑胶)。

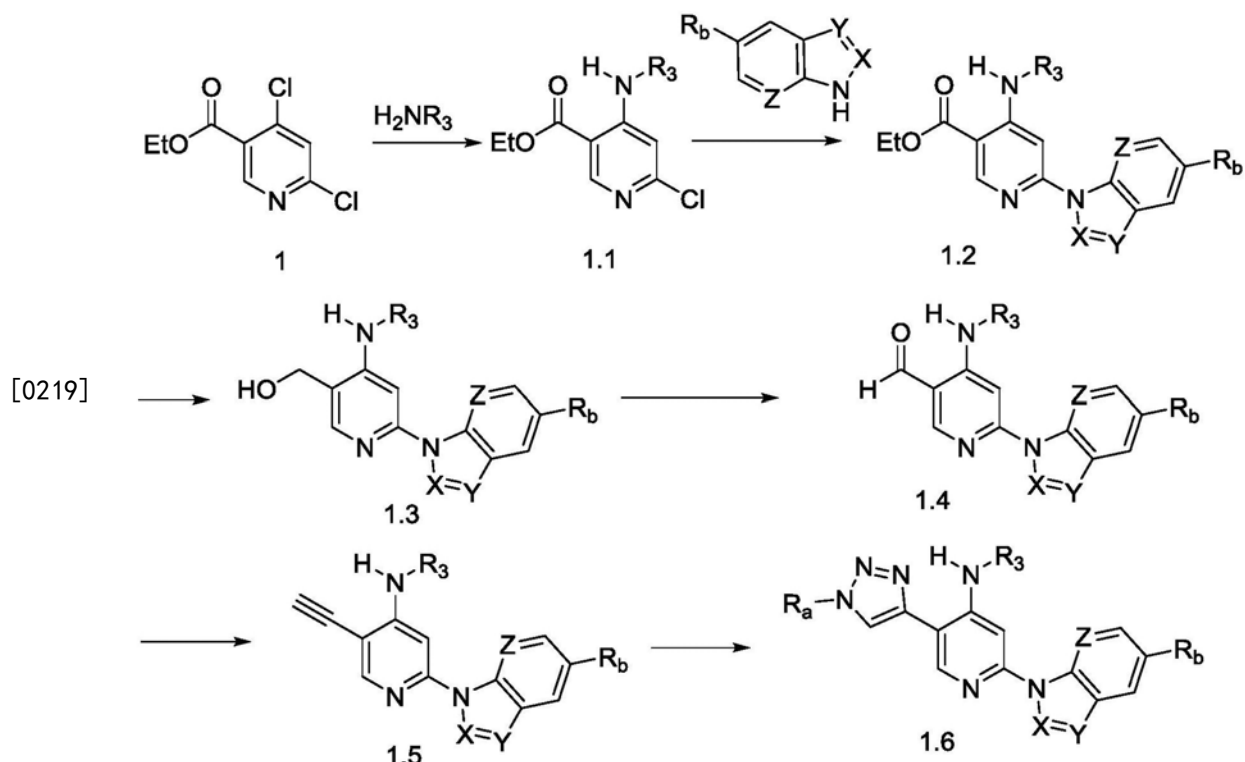
[0214] 制备方法

[0215] 可以有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备本发明化合物。本发明化合物可使用下文所述的方法,以及合成有机化学的技术中已知的合成方法,或如本领域技术人员所了解的其变体来合成。优选方法包括(但不限于)下文所述的方法。本申请引用的所有参考文献以全文引用的方式并入本申请中。

[0216] 本章节所述的反应和技术在适于所采用的试剂和物质的溶剂中进行且适于所达成的转化。同样,在下文所述的对合成方法的描述中,应了解所有建议的反应条件,包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和处理操作是选择为所述反应的标准条件,其应由本领域技术人员轻易地识别。有机合成领域技术人员应了解,存在于分子的各种部分上的官能团应与所建议的试剂和反应相容。这种对与反应条件相容的取代基的限制对本领域技术人员而言应显而易见,且因而应使用替代方法。这有时需要判断修改合成步骤顺序或选择一个特定方法方案而非另一个以获得所需的本发明化合物。也应了解,此领域中设计任一合成途径的另一主要考虑事项为正确选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基。向经专门训练的专业人员描述许多替代方案的权威性说明为Greene等人(Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,Wiley and Sons (1999))。

[0217] 式(I)化合物可根据以下方案中所概述的方法制备。举例而言,在方案1中,可使二氯化物1与胺反应以形成单氯化酯1.1。随后与杂环亲核试剂反应,形成二取代的中间体1.2。酯还原成醇1.3,接着氧化,形成醛1.4。醛与多种试剂诸如四溴化碳及DBU反应,形成末端溴炔,其在用甲基溴化镁及适当质子源处理后可转化成炔1.5。转化成化合物1.6可在1.5与适当烷基叠氮化物在铜及适合反应溶剂(诸如叔丁醇及水)存在下反应来实现。

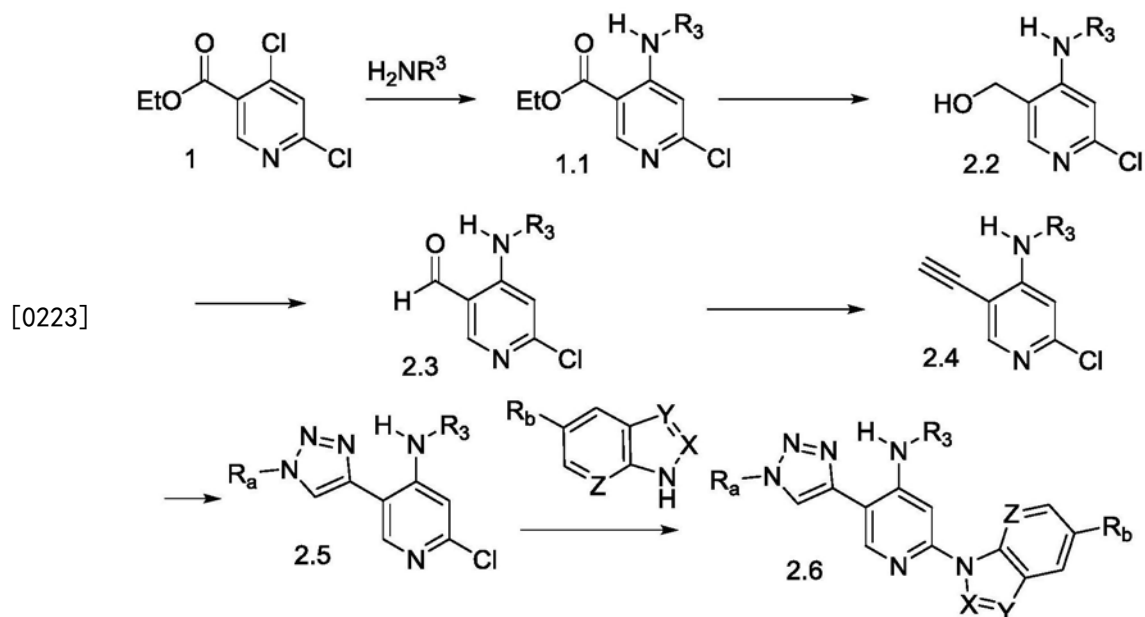
[0218] 方案1



[0220] 或者,反应顺序可修改以改变整体合成,从而允许在不同制备阶段分子不同位置的变化。

[0221] 取代顺序的另一变化显示于方案2中。如方案1中,二氯化物与胺反应,得到化合物1.1。酯用适当还原剂诸如LAH还原,得到醇2.2。2.2氧化成醛2.3,接着通过与(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯及碱反应而转化成炔2.4。三唑2.5可通过使炔2.4与适当烷基叠氮化物在铜及抗坏血酸钠存在下反应以得到2.5来制备。可使化合物2.5与含有反应性NH的多种杂环反应,得到通式2.6的化合物。

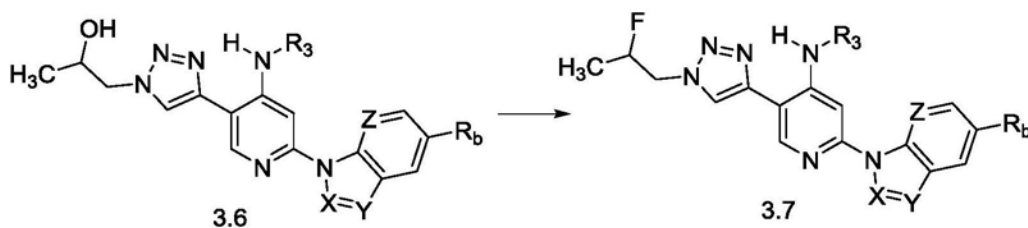
[0222] 方案2



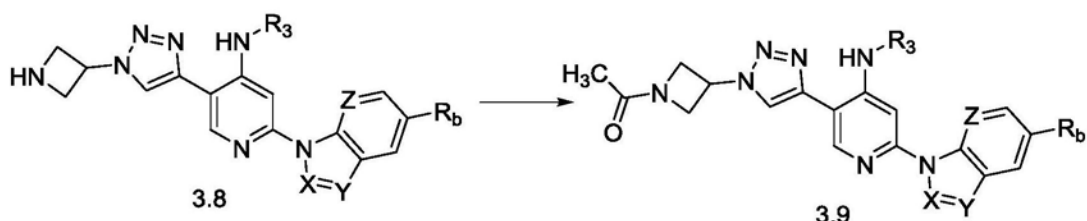
[0224] 可提供侧接的吡啶取代基的其他官能化。举例而言,方案3证实包括胺或醇的化合

物不含三唑取代基。该基团可进一步与多种试剂反应,以提供但不限于酰胺、酯、卤化物、烷基胺及醚。该方法的一个实例为化合物3.6通过与诸如DAST的氟化试剂反应而转化成化合物3.7。另外,侧接的胺3.8可与酰胺形成试剂诸如乙酸酐反应,以形成酰胺3.9。这些为可在具有侧接的反应性官能团的化合物上进行的大量反应的有限实例。另外,这些转化类型不限于方案3中显示的杂环取代基,但除 $R^a$ 之外,还可涉及 $R^3$ 官能化。

[0225] 方案3

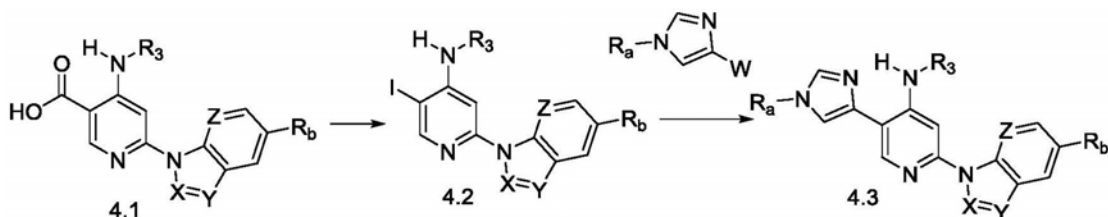


[0226]

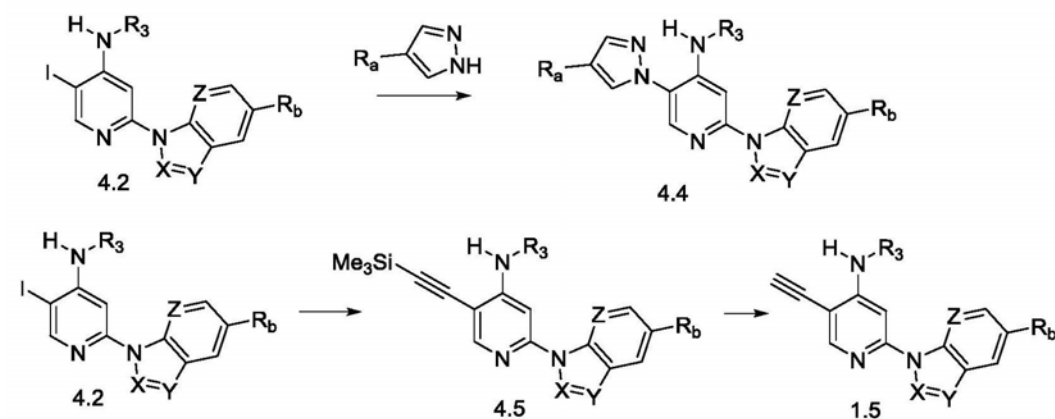


[0227] 替代的杂环,诸如方案4中的咪唑或吡唑,可通过首先用二乙酰氧基碘苯将酸4.1转化成相应的碘化物4.2而连接于吡啶核心。碘化物4.2可与多种经取代的杂环(W等于硼酸、硼酸酯或甲锡烷)在催化剂(诸如钯)存在下反应,以形成通式4.3的化合物。通式4.2的碘化物可用于制备含有不同的与核心吡啶的连接点的其他实例。举例而言,4.2与1,2-吡唑在金属(诸如铜)存在下反应,可得到通式4.4的化合物。在另一系列反应中,中间体4.2可通过与TMS乙炔在铜及钯催化剂存在下反应而转化成TMS保护的乙炔。在质子溶剂中与诸如 $K_2CO_3$ 的碱进一步反应可得到炔1.5。方案1中证实此炔的效用。

[0228] 方案4

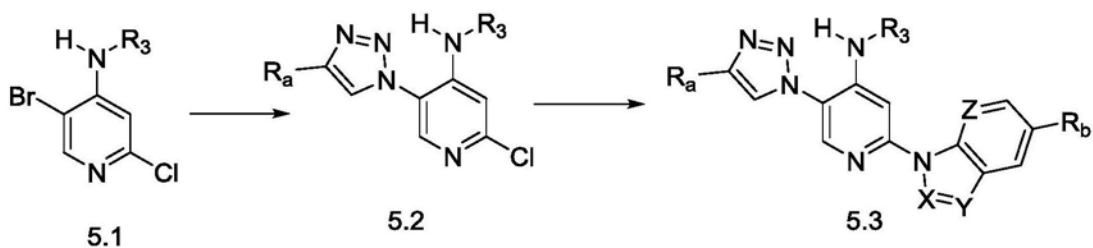


[0229]

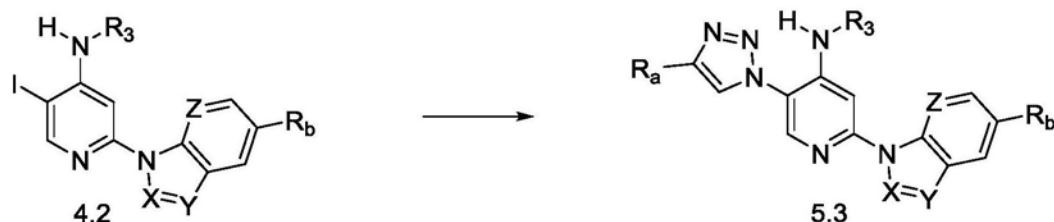


[0230] 替代次序的步骤概述于方案5中。通式5.3的三唑可通过使诸如5.1的适当卤化物与叠氮化钠及钯在诸如铜的金属存在下反应以得到三唑5.2来制备。5.2与适当杂环在催化剂(诸如钯)存在下进一步反应可得到式5.3的化合物。官能化的碘化物4.2还可经历最后一个偶联次序以得到式5.3的化合物。

[0231] 方案5



[0232]



[0233] 实施例

[0234] 本发明的化合物及用于制备本发明化合物的中间体可使用以下实施例中所显示的操作及相关操作制备。用于这些实施例中的方法及条件及这些实施例中制备的实际化合物并不意在为限制性的,而是意在表明可如何制备本发明的化合物。当未通过本申请所描述的操作制备时,用于这些实施例中的起始物质及试剂通常为市售或在化学文献中报导或可通过使用化学文献中所描述的操作制备。本发明在以下实施例中进一步定义。应了解实施例仅为了说明而提供。依据以上论述及实施例,本领域技术人员可确定本发明的基本特征,且在不背离其精神及范畴的情况下,可进行各种改变及修改以使本发明适于各种用途及条件。因此,本发明不受下文所述的说明性实施例限制,而是由其随附的专利申请范围限定。

[0235] 在所给出的实施例中,短语“干燥且浓缩”一般是指在有机溶剂中经硫酸钠或硫酸镁对溶液进行干燥,接着由滤液过滤及移除溶剂(一般减压及在适合于物质稳定性的温度)。使用Isco中压色谱设备(Teledyne Corporation),利用预装填的硅胶柱,用所指示的溶剂或溶剂混合物洗脱进行柱色谱法。使用大小适于待分离物质的量,通常用递增浓度的甲醇或乙腈/水梯度洗脱,还含有0.05%或0.1%三氟乙酸或10mM乙酸铵,在适合于柱大小及待实现的分离的洗脱速率下的反相柱(Waters Sunfire C<sub>18</sub>、Waters XBridge C<sub>18</sub>、PHENOMENEX® Axia C<sub>18</sub>、YMC S5 ODS等)来进行制备型高效液相色谱法(HPLC)。使用ChemDraw Ultra, 9.0.5版(CambridgeSoft)确定化学名称。使用以下缩写:

- |        |        |            |
|--------|--------|------------|
| [0236] | aq.    | 水溶液        |
| [0237] | BISPIN | 二(频哪醇合)二硼  |
| [0238] | 盐水     | 饱和氯化钠水溶液   |
| [0239] | DCM    | 二氯甲烷       |
| [0240] | DMA    | N,N-二甲基乙酰胺 |

|        |                                    |                  |
|--------|------------------------------------|------------------|
| [0241] | DMF                                | N,N-二甲基甲酰胺       |
| [0242] | DMSO                               | 二甲基亚砷            |
| [0243] | DPPF                               | 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁 |
| [0244] | EtOAc                              | 乙酸乙酯             |
| [0245] | EtOH                               | 乙醇               |
| [0246] | g                                  | 克                |
| [0247] | h                                  | 小时               |
| [0248] | HPLC                               | 高效液相色谱法          |
| [0249] | KOAc                               | 乙酸钾              |
| [0250] | LAH                                | 氢化锂铝             |
| [0251] | LCMS                               | 液相色谱-质谱          |
| [0252] | MeCN                               | 乙腈               |
| [0253] | MeMgBr                             | 甲基溴化镁            |
| [0254] | MeOH                               | 甲醇               |
| [0255] | MPLC                               | 中压液相色谱法          |
| [0256] | MTBE                               | 甲基叔丁基醚           |
| [0257] | NBS                                | N-溴琥珀酰亚胺         |
| [0258] | NH <sub>4</sub> OAc                | 乙酸铵              |
| [0259] | NIS                                | N-碘琥珀酰亚胺         |
| [0260] | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | 三-(二亚苺基丙酮)二钯     |
| [0261] | pet ether                          | 石油醚              |
| [0262] | t-BuOH                             | 叔丁醇              |
| [0263] | TFA                                | 三氟乙酸             |
| [0264] | THF                                | 四氢呋喃             |

[0265] HPLC条件:

[0266] A.Sunfire C18 (3×150mm), 3.5微米, 流动相A:95:5水/MeCN, 0.05% TFA; 流动相B:95:5MeCN/水, 0.05% TFA; 1mL/min, 12min梯度。

[0267] B.Xbridge Phenyl (3×150mm), 3.5微米, 流动相A:95:5水/MeCN, 0.05% TFA; 流动相B:95:5MeCN/水, 0.05% TFA; 1mL/min, 12min梯度。

[0268] C.Waters Acquity UPLC BEH C18柱 (2.1×50mm), 流动相A:5:95MeCN/10mM乙酸铵水溶液; 流动相B:95:5 10mM乙酸铵水溶液/MeCN; 梯度经3分钟0-100%B, 接着0.75分钟保持在100%B下; 50℃柱温度。

[0269] D.Waters Acquity UPLC BEH C18柱 (2.1×50mm), 流动相A:5:95MeCN/0.1% TFA; 流动相B:95:5 0.1% TFA/MeCN; 梯度经3分钟0-100%B, 接着0.75分钟保持在100%B下; 50℃柱温度。

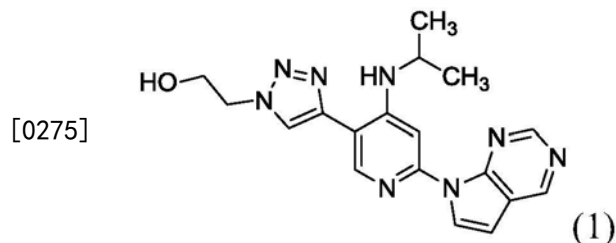
[0270] E.Ascentis Express C18 (2.1×50mm), 2.7微米, 流动相A:98:2水/MeCN, 10mM NH<sub>4</sub>OAc; 流动相B:2:98水/MeCN, 10mM NH<sub>4</sub>OAc; 1.1mL/min, 3min梯度。

[0271] F.Ascentis Express C18 (2.1×50mm), 2.7微米, 流动相A:95:5水/MeCN, 0.01% TFA; 流动相B:5:95水/MeCN, 0.01% TFA; 1.1mL/min, 3min梯度iPAC柱。

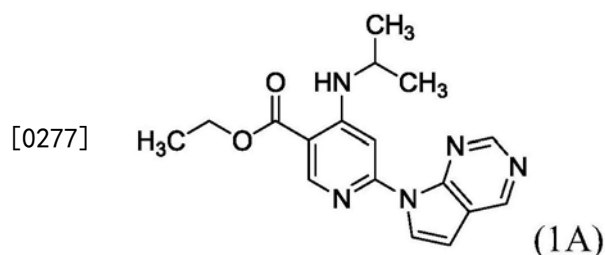
[0272] G.Xbridge C18 (4.6×30mm), 2.5微米, 流动相A:95:5水/MeCN, 10mM NH<sub>4</sub>OAc; 流动相B:95:5MeCN/水, 10mM NH<sub>4</sub>OAc; 5mL/min, 2.5min梯度。

[0273] 实施例1

[0274] 2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇

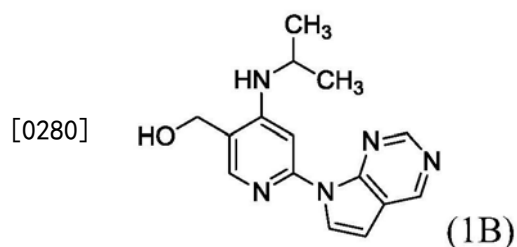


[0276] 中间体1A:4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酸乙酯



[0278] 在5mL小瓶中, 6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(0.72g, 2.97mmol)、7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(0.424g, 3.56mmol)及碳酸钾(0.820g, 5.93mmol)于DMA(5mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。混合物用Xantphos(0.343g, 0.593mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.271g, 0.297mmol)处理, 再脱气5分钟, 且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在140℃加热60分钟, 此刻, 通过LCMS判断其完成。通过过滤移除固体且用DMF(5mL)淋洗3次, 且合并的滤液及淋洗液真空浓缩。残余物吸收于乙酸乙酯(75mL)中, 且溶液用10%氯化锂洗涤两次, 经硫酸钠干燥, 且真空浓缩。残余物经由MPLC, 在40g硅胶柱上, 以40mL/min用25%至60%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩, 得到呈灰白色固体状的4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酸乙酯(746mg, 77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ9.04(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.46(d, J=4.0Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 8.18(d, J=7.0Hz, 1H), 6.72(d, J=3.7Hz, 1H), 4.39(q, J=7.0Hz, 2H), 3.98(dq, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 1.50-1.38(m, 9H); LCMS 326.3 (M+H)<sup>+</sup>。

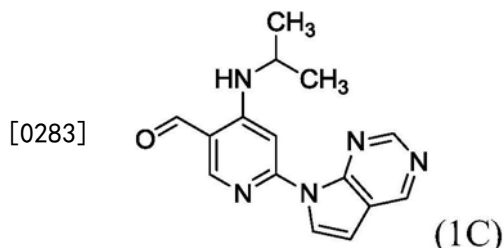
[0279] 中间体1B: (4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲醇



[0281] 搅拌的4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟酸乙酯(726mg, 2.231mmol)溶液冷却至-78℃, 且经10分钟用1M LAH的THF溶液(6.381mL, 6.38mmol)逐滴处理。当添加结束时, 将反应混合物在-78℃搅拌30分钟, 接着在室温搅拌1小时, 此刻, 通过

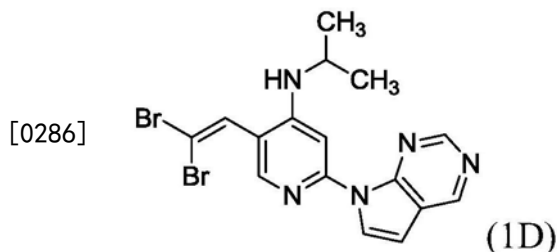
LCMS判断其完成。混合物冷却至0℃,且先后用水(0.2mL)、随后1M NaOH(0.8mL)小心处理。搅拌1小时后,所得不溶性粉末通过过滤来移除,用THF彻底淋洗,且合并的滤液及淋洗液真空浓缩,得到呈无色固体状的(4-(异丙基氨基)-6-(5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-基)吡啶-3-基)甲醇(657mg,2.302mmol,103%产率),其原样用于下一步中。LCMS 286.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0282] 中间体1C:4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟醛



[0284] 搅拌的(4-(异丙基氨基)-6-(5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7(6H)-基)吡啶-3-基)甲醇(657mg,2.302mmol)于THF(10mL)中的溶液用二氧化锰(1.9g,21.85mmol)处理。将反应混合物在回流下搅拌3小时。此刻,通过LCMS判断其完成。将混合物加热至沸腾,经由玻璃纤维滤纸(Whitman GF/A,3层)热过滤,且固体用热THF彻底淋洗。合并的滤液及淋洗物真空浓缩,且残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用25-60%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。仅含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩。将含有所需产物与杂质的混合物的馏分汇集且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用35%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将仅含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,且物质与来自第一柱的纯物质合并,得到呈无色固体状的4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟醛(485mg,75%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 9.86(s,1H),9.05(s,1H),9.04(s,1H),8.65(d,J=5.3Hz,1H),8.50(d,J=4.0Hz,1H),8.42(s,2H),6.74(d,J=4.0Hz,1H),4.02(dq,J=13.4,6.5Hz,1H),1.44(d,J=6.4Hz,6H);LCMS 282.2 (M+H)<sup>+</sup>。

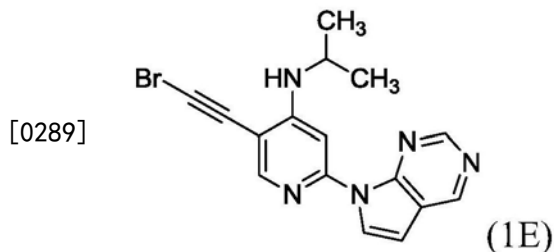
[0285] 中间体1D:5-(2,2-二溴乙烯基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺



[0287] 搅拌的四溴化碳(236mg,0.711mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液冷却至-20℃且用三苯基膦(373mg,1.422mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液处理。在-20℃保持20分钟后,混合物冷却至-60℃且用4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)烟醛(100mg,0.355mmol)及三乙胺(0.104mL,0.747mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液逐滴处理。将反应混合物在-60℃搅拌1小时,接着使其达到室温。反应混合物真空浓缩,且残余物吸收于乙酸乙酯(50mL)中。浑浊溶液用水洗涤一次,用饱和碳酸氢钠洗涤一次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到5-(2,2-二溴乙烯

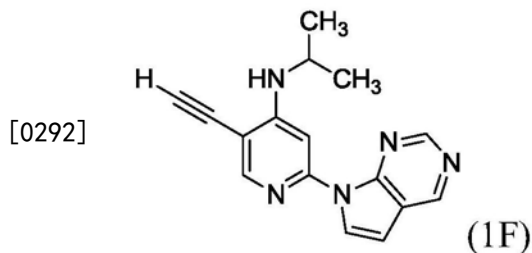
基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(130mg,74.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 9.02 (s,1H),8.99 (s,1H),8.39 (d,J=4.0Hz,1H),8.21 (s,1H),8.15 (s,1H),7.19 (s,1H),6.69 (d,J=4.0Hz,1H),4.13 (d,J=7.3Hz,1H),3.95 (dq,J=13.1,6.4Hz,1H),1.39 (d,J=6.4Hz,6H);LCMS 438.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0288] 中间体1E:5-(溴乙炔基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺



[0290] 将搅拌的5-(2,2-二溴乙烯基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(74mg,0.169mmol)于DMSO(2mL)中的溶液置于冰/水浴中。当DMSO开始冷冻时,混合物用DBU(0.077mL,0.508mmol)处理。使反应混合物缓慢温热至室温且搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物冷却至5℃且用0.05M HCl处理,直至pH=5。混合物用乙酸乙酯(10mL)萃取3次,且合并的有机相用饱和碳酸氢钠洗涤一次,用水洗涤3次,且用10%氯化锂溶液洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在12g硅胶柱上,以30mL/min用20-35%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的5-(溴乙炔基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(47mg,0.132mmol,78%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 9.03 (s,1H),9.00 (s,1H),8.39 (d,J=4.0Hz,1H),8.23 (s,1H),8.21 (s,1H),6.70 (d,J=4.0Hz,1H),4.96 (d,J=7.0Hz,1H),3.97 (dq,J=13.3,6.6Hz,1H),1.41 (d,J=6.4Hz,6H);LCMS357.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0291] 中间体1F:5-乙炔基-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺



[0293] 在干燥烧瓶中,在氮气气氛下,搅拌的5-(溴乙炔基)-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(224mg,0.629mmol)于无水THF(5mL)中的溶液冷却至-80℃且用甲基溴化镁(1.4M的THF/甲苯溶液)(1.078mL,1.509mmol)处理5分钟。当添加结束时,将反应混合物在-80℃搅拌10分钟,接着用甲醇(0.5mL)及水(0.5mL)淬灭。使混合物缓慢温热至室温,搅拌10分钟,接着用乙酸乙酯(20mL)稀释。浑浊溶液用水(3mL)洗涤两次,且合并的洗涤液用乙酸乙酯(5mL)萃取一次。合并的乙酸乙酯相用10%氯化锂溶液洗涤一次,经硫酸钠干燥,且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用15-100%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的5-乙炔基-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺(167mg,0.602mmol,96%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 9.03 (s,1H),9.00 (s,1H),8.39 (d,J=4.0Hz,1H),8.27 (s,

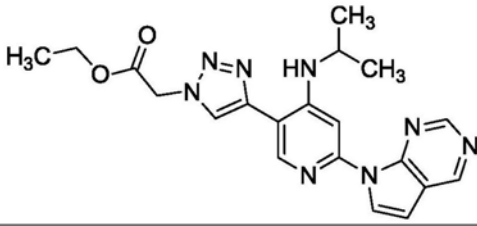
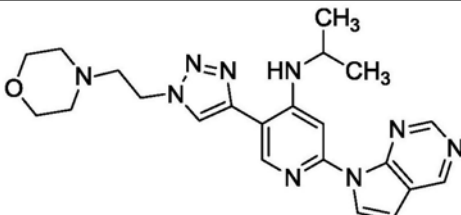
1H), 8.22 (s, 1H), 6.70 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.07 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.97 (dq, J=13.3, 6.5Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 1.41 (d, J=6.4Hz, 6H); LCMS 357.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0294] 实施例1:

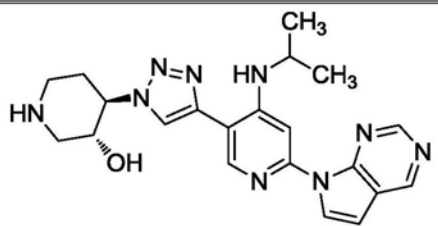
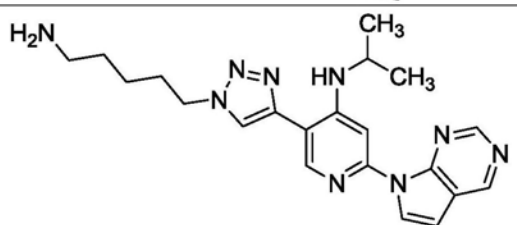
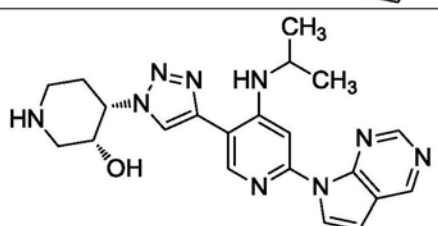
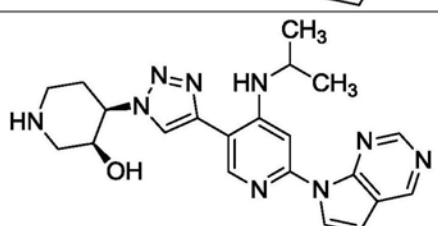
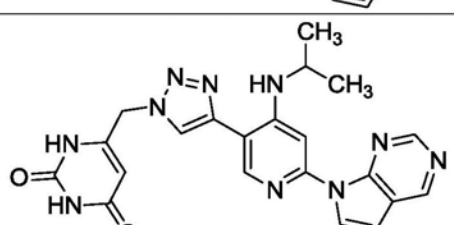
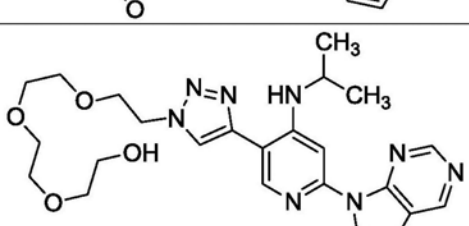
[0295] 在密封小瓶中, 将5-乙炔基-N-异丙基-2-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-4-胺 (30mg, 0.108mmol)、2-叠氮基乙醇 (18.84mg, 0.216mmol) 及铜粉 (30mg, 0.472mmol) 于1:1 tBuOH/水 (1mL) 中的混合物在室温搅拌18小时, 此刻, 通过LCMS判断反应完成。混合物用DMF (5mL) 稀释, 通过过滤移除铜, 且滤液真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS, 使用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×250mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95 乙腈: 水, 含10mM 乙酸铵; 流动相B: 95:5 乙腈: 水, 含10mM 乙酸铵; 梯度: 经20分钟10-100%B, 接着5分钟保持在100%B下; 流速: 20mL/min。合并含有所需产物的馏分且干燥, 得到2-(4-(4-(异丙基氨基)-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙醇 (33mg, 83% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.42 (d, J=4.3Hz, 1H), 8.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 6.88 (br. s., 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.51 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 1.38 (d, J=6.1Hz, 6H); LCMS 365.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC rt 1.32min (条件C)。

[0296] 表1中的实施例使用针对实施例1所概述的方法, 使用适当起始物质制备。

[0297] 表1

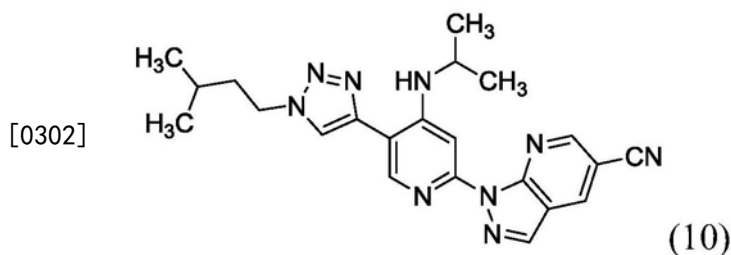
| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 2     |  | 1.77                | C          | 407.2 |
| 3     |  | 1.59                | C          | 434.3 |

[0298]

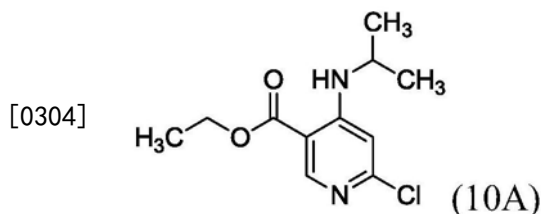
| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 4     |    | 1.16                | C          | 420.3 |
| 5     |   | 1.26                | C          | 406.3 |
| 6     |    | 1.07                | C          | 420.4 |
| 7     |   | 1.15                | C          | 420.3 |
| 8     |  | 1.20                | C          | 445.3 |
| 9     |  | 1.38                | C          | 497.4 |

[0300] 实施例10

[0301] 1-(5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA

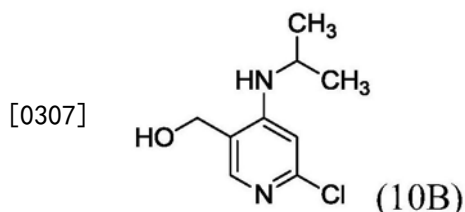


[0303] 中间体10A:6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯



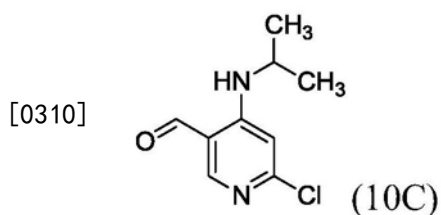
[0305] 在装备有Teflon螺旋帽的厚壁烧瓶中,将4,6-二氯烟酸乙酯(12.3g,55.9mmol)及异丙基胺(14.37mL,168mmol)于乙醇(100mL)中的混合物在80℃搅拌18小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。混合物浓缩至干,且粗物质经由MPLC,在330g硅胶柱上,用0-10%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。含有产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(12.3g,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ8.69(s,1H), 8.11(br.s.,1H), 6.56(s,1H), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H), 3.71(dq, J=13.3, 6.5Hz, 1H), 1.41(t, J=7.2Hz, 3H), 1.31(d, J=6.4Hz, 6H); LCMS 243.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0306] 中间体10B: (6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基) 甲醇



[0308] 搅拌的6-氯-4-(异丙基氨基)烟酸乙酯(1.42g,5.85mmol)溶液冷却至-78℃,且用1M LAH的THF溶液(18.14mL,18.14mmol)逐滴处理10分钟。当添加结束时,将反应混合物在-78℃搅拌60分钟,接着使其温热至0℃。容器置于冰/水浴中,且反应混合物先后用水(0.7mL)及1M NaOH(2.8mL)小心淬灭。搅拌1小时后,所得不溶性粉末通过过滤来移除,用THF彻底淋洗,且合并的滤液及淋洗液真空浓缩,得到呈无色固体状的(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基) 甲醇(1.14g,97%产率)。LCMS 201.2 (M+H)<sup>+</sup>。

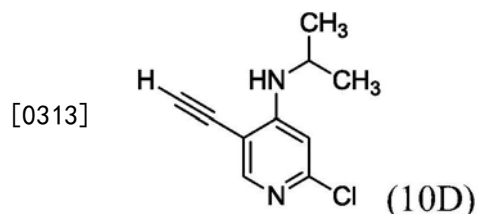
[0309] 中间体10C:6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛



[0311] 搅拌的(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基) 甲醇(1.14g,5.68mmol)溶液用二氧化锰(2.469g,28.4mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌60小时(周末),此刻,通过LCMS判断其完成。混合物过滤,固体用THF淋洗两次且用二氯甲烷淋洗一次,且合并的滤液及淋洗液

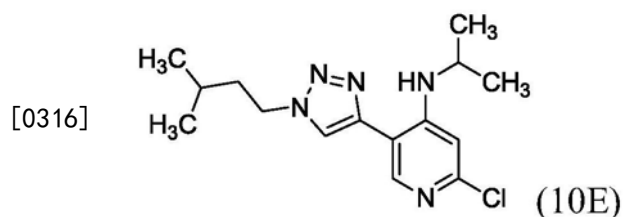
真空浓缩。残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用15-50%乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色油状的6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛(967mg,86%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 9.84(d, J=0.7Hz, 1H), 8.56(br.s., 1H), 8.30(s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.81-3.66(m, 1H), 1.33(d, J=6.4Hz, 6H); LCMS 199.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0312] 中间体10D:2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺



[0314] 搅拌的6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛(3.16g, 15.91mmol)及碳酸钾(5.50g, 39.8mmol)于无水甲醇(30mL)中的混合物冷却至5℃且用(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(7.64mL, 31.8mmol)处理。使反应混合物达到室温且搅拌6小时。LCMS显示反应尚未结束,因此,混合物用碳酸钾(1.646g, 11.93mmol)及(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(1.5g, 7.81mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌3天,此刻,通过LCMS判断其完成。大部分甲醇与氮气流一起蒸发,且剩余混合物倾倒入乙酸乙酯(75mL)中。浑浊溶液用水洗涤一次,用饱和碳酸氢钠洗涤2次,用盐水洗涤一次,接着有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在80g硅胶柱上,以60mL/min用15%至50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱10柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈紫色固体状的2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(2.26g, 73%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 8.13(s, 1H), 6.48(s, 1H), 4.97(br.s., 1H), 3.70(dq, J=13.5, 6.5Hz, 1H), 3.53(s, 1H), 1.30(d, J=6.4Hz, 6H); LCMS 194.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0315] 中间体10E:2-氯-5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺



[0317] 在密封小瓶中,将1-叠氮基-3-甲基丁烷(73.2mg, 0.647mmol)、2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(84mg, 0.432mmol)、抗坏血酸钠(17.10mg, 0.086mmol)及硫酸铜(II)(6.89mg, 0.043mmol)的混合物在60℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,且浑浊溶液用水洗涤3次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在12g硅胶柱上,以30mL/min用0.5%至10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱20柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的2-氯-5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(120mg, 90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$ 8.25(d, J=6.8Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.51-4.43(m, 2H), 3.75(dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 1.94-1.85(m, 2H), 1.67(dquin, J=13.4, 6.8Hz, 1H), 1.35(d, J=6.4Hz, 6H), 1.03(d, J=6.6Hz, 6H); LCMS 308.3 (M+H)<sup>+</sup>。

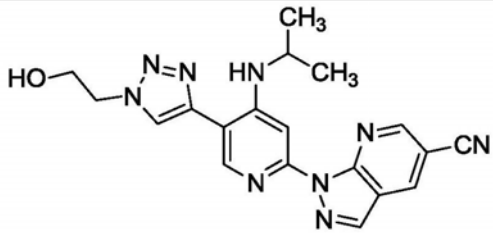
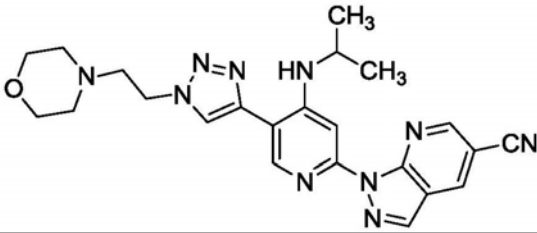
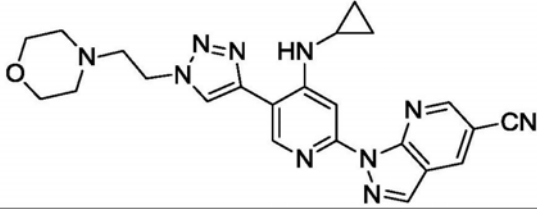
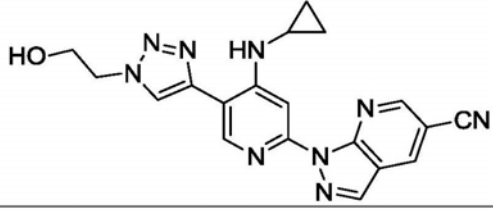
[0318] 实施例10:

[0319] 在20mL微波小瓶中,2-氯-5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(25mg,0.081mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17.56mg,0.122mmol)及磷酸三钾(51.7mg,0.244mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的四甲基t-BuXphos(8.59mg,0.018mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7.44mg,8.12μmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.5mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在90℃加热18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。蒸发溶剂,且残余物吸收于二氯甲烷(5mL)中。搅拌5分钟后,固体通过过滤来移除且用二氯甲烷彻底淋洗,且合并的滤液及淋洗液真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟20-100%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-异戊基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA(17mg,37%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.07(s,1H),9.01(s,1H),8.84(s,1H),8.70(s,1H),8.56(s,1H),7.59(s,1H),4.49(t,J=7.2Hz,2H),3.92(d,J=6.4Hz,1H),1.80(q,J=7.1Hz,2H),1.51(dt,J=13.2,6.7Hz,1H),1.34(d,J=6.4Hz,6H),0.93(d,J=6.7Hz,6H);LCMS 416.4(M+H)<sup>+</sup>;HPLC rt 2.06min(条件C)。

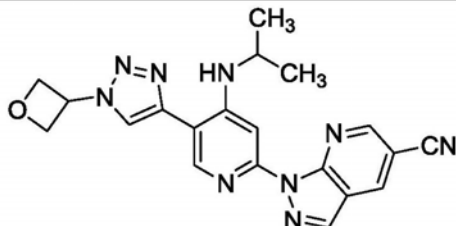
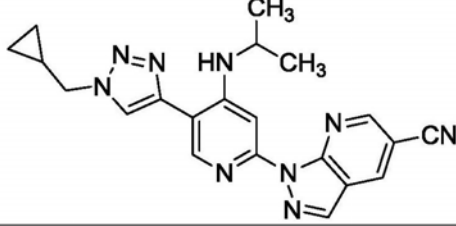
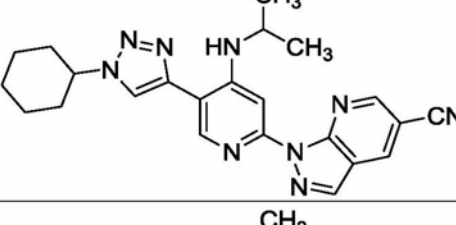
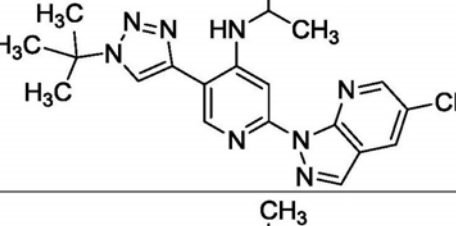
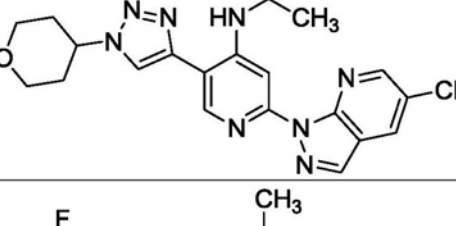
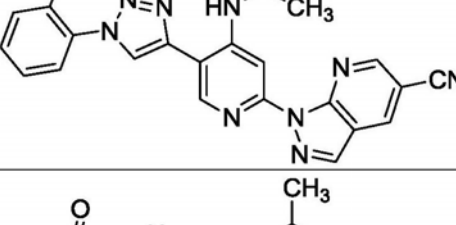
[0320] 表2中的实施例使用针对实施例10所概述的方法,用适当胺取代异丙基胺,用适当有机叠氮化物取代1-叠氮基-3-甲基丁烷且用适当杂环取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。

[0321] 表2

[0322]

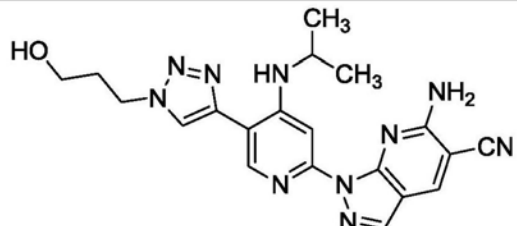
| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 11            |   | 1.43                | C          | 390.2 |
| 12            |  | 1.57                | C          | 459.4 |
| 13            |  | 1.43                | C          | 457.3 |
| 14            |  | 5.11                | A          | 388.3 |

[0323]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 15            |             | 1.50                | C          | 402.3 |
| 16            |             | 1.92                | C          | 400.2 |
| 17            |            | 2.09                | C          | 428.3 |
| 18            |           | 1.89                | C          | 402.3 |
| 19            |           | 1.64                | C          | 430.1 |
| 20            |           | 2.00                | C          | 440.1 |
| 21            | <br>异构体 1 | 1.48                | C          | 443.0 |

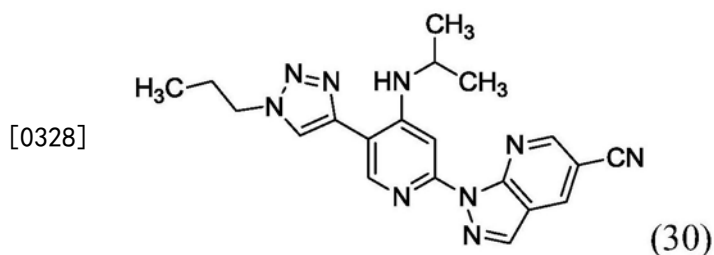
| 实施<br>例编<br>号 | 结构        | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-----------|---------------------|------------|-------|
| 22            | <br>异构体 2 | 1.50                | C          | 443.3 |
| 23            |           | 2.02                | C          | 402.2 |
| 24            |           | 1.70                | C          | 430.2 |
| 25            |           | 1.95                | C          | 443.3 |
| 26            |           | 1.76                | C          | 411.3 |
| 27            |           | 2.05                | C          | 409.3 |
| 28            |           | 1.40                | C          | 404.2 |

[0324]

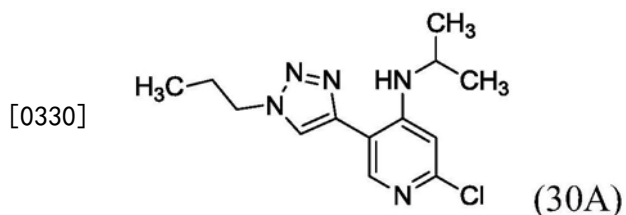
| 实施<br>例编<br>号    | 结构                                                                                | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| [0325]<br><br>29 |  | 1.29                | C          | 419.3 |

[0326] 实施例30

[0327] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0329] 中间体30A:2-氯-N-异丙基-5-(1-(丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺



[0331] 叠氮化钠(401mg, 6.16mmol)于水(0.8mL)中的搅拌溶液用1-溴丙烷(0.421mL, 4.62mmol)于THF(0.2mL)中的溶液处理。将反应混合物在80℃加热1小时,接着使其达到室温且静置,直至有机层与水层分离。顶相经由移液管转移至含有2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(60mg, 0.308mmol)、抗坏血酸钠(12.21mg, 0.062mmol)及1:1tBuOH/水(1mL)的混合物的小瓶中。该混合物用硫酸铜(II)(4.92mg, 0.031mmol)处理,密封小瓶,且将反应混合物在60℃搅拌2小时,此时通过LCMS判断其完成。混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,且浑浊溶液用水洗两次且用盐水洗一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,且残余物经由MPLC色谱,在12g硅胶柱上,以30mL/min用0.5%至10%甲醇/二氯甲烷梯度经20柱体积洗脱。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体的2-氯-N-异丙基-5-(1-(丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(73mg, 85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.26(d, J=6.2Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.42(t, J=7.2Hz, 2H), 3.76(dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 2.04(sxt, J=7.3Hz, 2H), 1.36(d, J=6.4Hz, 6H), 1.04(t, J=7.4Hz, 3H); LCMS 280.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0332] 实施例30:

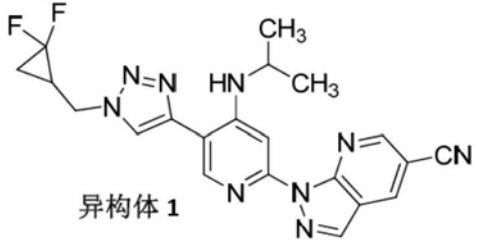
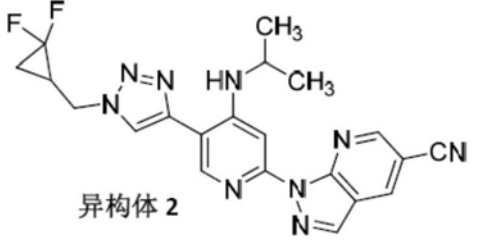
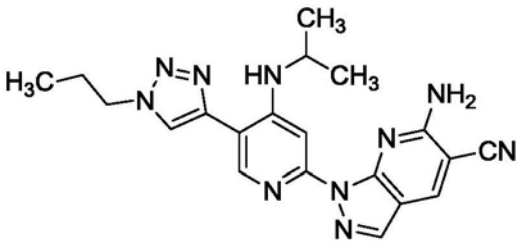
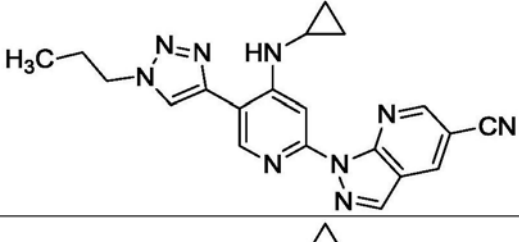
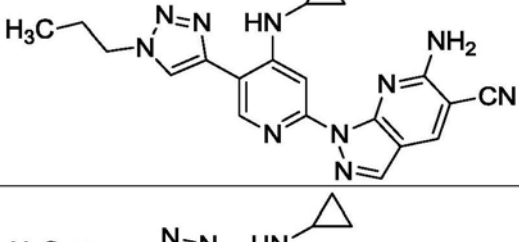
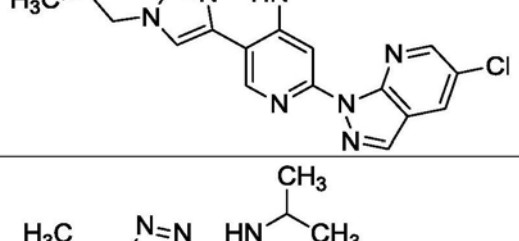
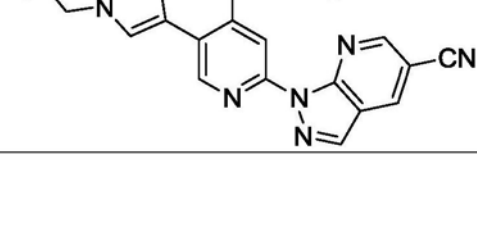
[0333] 在20mL微波小瓶中,2-氯-N-异丙基-5-(1-(丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(33mg, 0.118mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(25.5mg, 0.177mmol)及磷酸三钾

(75mg, 0.354mmol) 于二噁烷 (1mL) 中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中, 将四甲基t-BuXphos (12.48mg, 0.026mmol) 及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (10.80mg, 0.012mmol) 于5:1甲苯/二噁烷 (0.5mL) 中的搅拌脱气混合物在120℃加热3分钟。在该混合物冷却至室温后, 将其添加至含有反应混合物的小瓶中, 且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在90℃加热18小时, 此时通过LCMS判断其完成。蒸发溶剂, 且残余物吸收于二氯甲烷 (5mL) 中。在搅拌5分钟后, 固体通过过滤移除且用二氯甲烷彻底淋洗, 且合并的滤液及淋洗液真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS用以下条件纯化: 柱: Waters XBridge C18, 19×200mm, 5μm 粒子; 流动相A: 5:95乙腈: 水, 含0.1%三氟乙酸; 流动相B: 95:5乙腈: 水, 含0.1%三氟乙酸; 梯度: 经20分钟15-70%B, 接着5分钟保持100%B; 流速: 20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥, 得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA (18mg, 30%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.40 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.89 (sxt, J=7.1Hz, 2H), 1.33 (d, J=6.4Hz, 6H), 0.86 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS 388.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt 1.78min (条件C)。

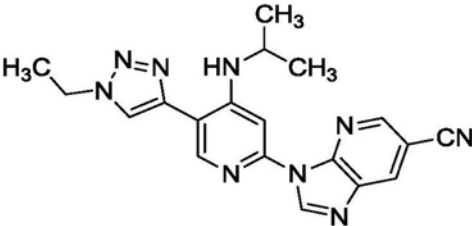
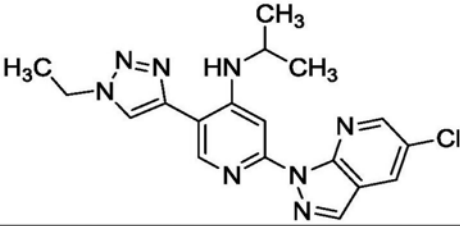
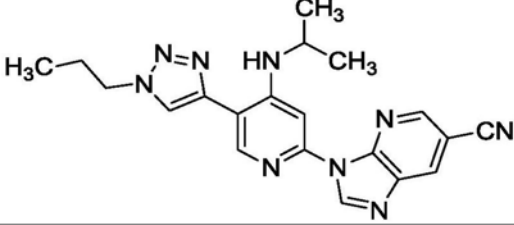
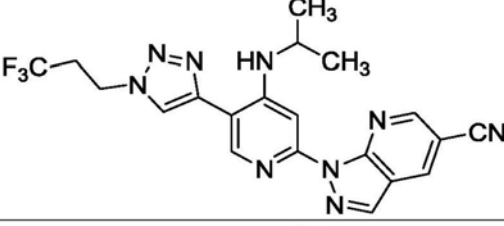
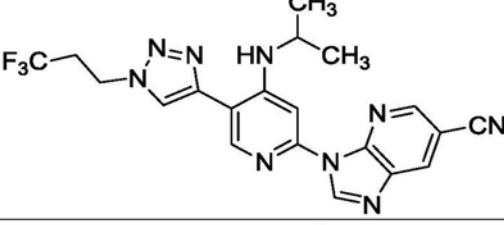
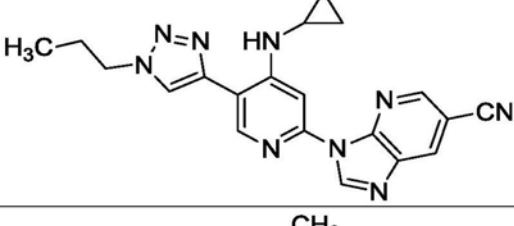
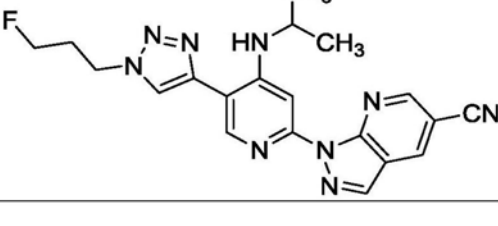
[0334] 表3中的实施例使用针对实施例30所概述的方法, 用适当胺取代中间体10A中的异丙基胺, 用适当烷基卤化物或甲磺酸烷基酯取代1-溴丙烷且用适当杂环取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。

[0335] 表3

| [0336] | 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS |
|--------|---------------|----|---------------------|------------|------|
|        |               |    |                     |            |      |

| 实施例编号 | 结构                                                                                             | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 31    |  <p>异构体 1</p> | 1.80                | C          | 436.2 |
| 32    |  <p>异构体 2</p> | 1.80                | C          | 436.2 |
| 33    |              | 1.63                | C          | 403.3 |
| 34    |             | 1.69                | C          | 386.2 |
| 35    |             | 1.57                | C          | 401.2 |
| 36    |             | 1.94                | C          | 395.2 |
| 37    |             | 1.62                | C          | 374.2 |

[0337]

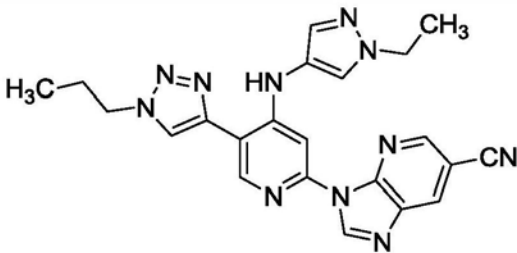
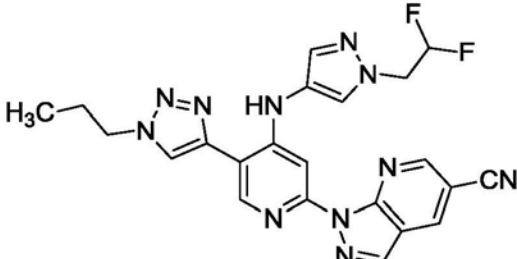
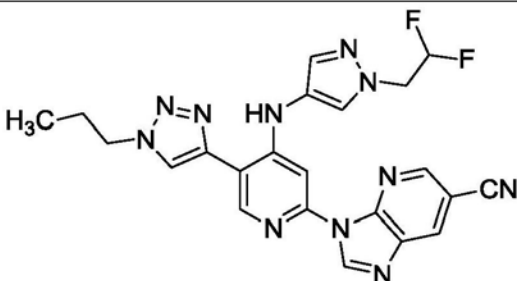
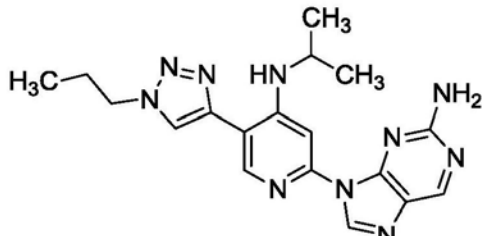
| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 38    |    | 1.75                | C          | 374.2 |
| 39    |    | 1.89                | C          | 383.2 |
| 40    |    | 1.90                | C          | 388.3 |
| 41    |  | 1.82                | C          | 442.2 |
| 42    |  | 1.90                | C          | 442.2 |
| 43    |  | 1.82                | C          | 386.3 |
| 44    |  | 1.66                | C          | 406.3 |

[0338]

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 45    |    | 1.77                | C          | 406.2 |
| 46    |    | 1.53                | C          | 421.3 |
| 47    |    | 1.53                | C          | 385.3 |
| 48    |    | 1.78                | C          | 420.3 |
| 49    |    | 1.50                | C          | 430.1 |
| 50    |    | 1.61                | C          | 430.1 |
| 51    |    | 1.41                | C          | 445.1 |

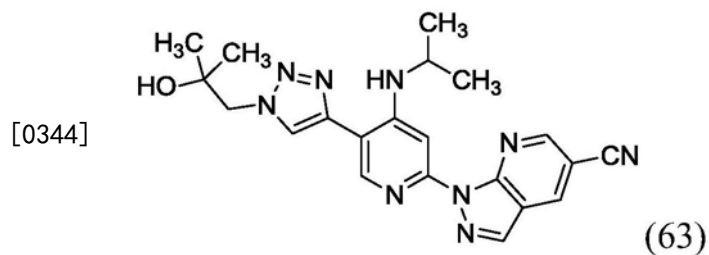
[0339]



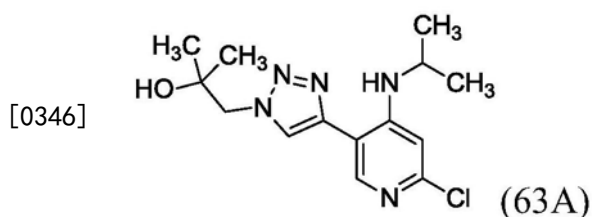
| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 59            |    | 1.63                | C          | 440.3 |
| 60            |    | 1.45                | C          | 476.2 |
| 61            |   | 1.57                | C          | 476.2 |
| 62            |  | 1.46                | C          | 379.2 |

[0342] 实施例63

[0343] 1-(5-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0345] 中间体63A:1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇



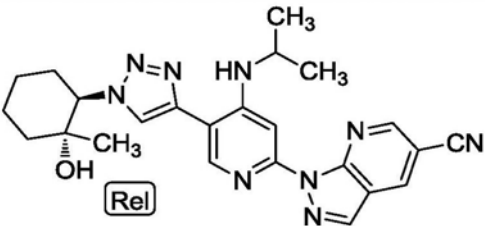
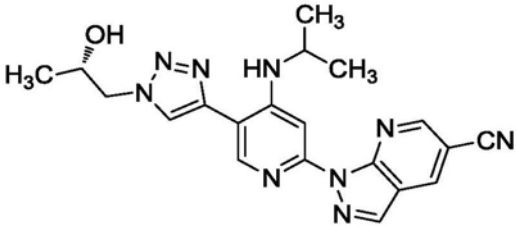
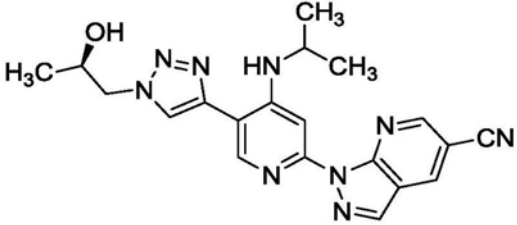
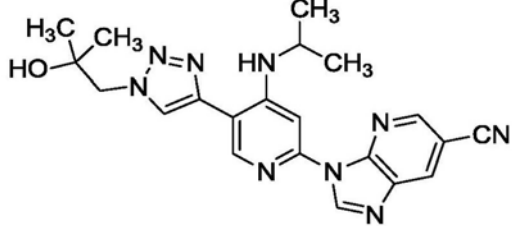
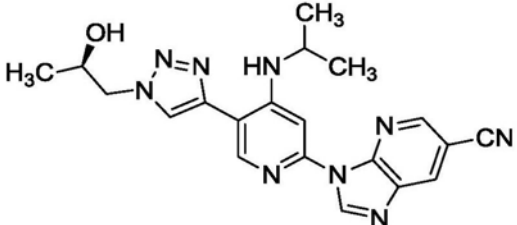
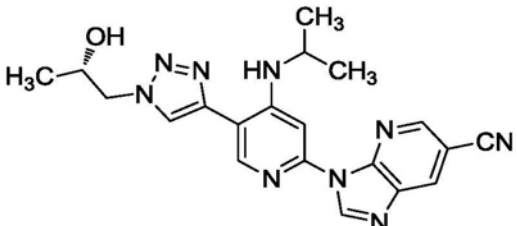
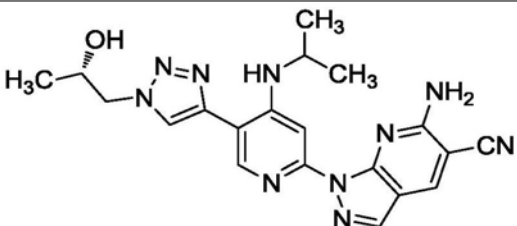
[0347] 在密封小瓶中,将2,2-二甲基环氧乙烷(0.316mL,3.60mmol)及叠氮化钠(134mg,2.055mmol)于1:1tBuOH/水(3mL)中的混合物在90℃搅拌4小时。使混合物达到室温,且用2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(100mg,0.514mmol)、抗坏血酸钠(20.35mg,0.103mmol)及硫酸铜(II)(8.20mg,0.051mmol)处理。将反应混合物在45℃搅拌45分钟,接着在室温搅拌18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,且浑浊溶液用10%氯化锂溶液洗涤2次且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥,过滤,且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用0%至10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱10倍柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(125mg,0.403mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.28(d,J=7.0Hz,1H),8.20(s,1H),8.08(s,1H),6.59(s,1H),4.43(s,2H),3.76(dq,J=13.1,6.5Hz,1H),2.90(br.s.,1H),1.36(d,J=6.4Hz,6H),1.33(s,6H);LCMS 310.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0348] 实施例63:

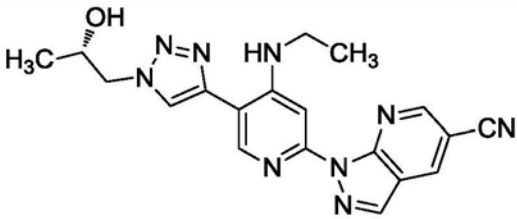
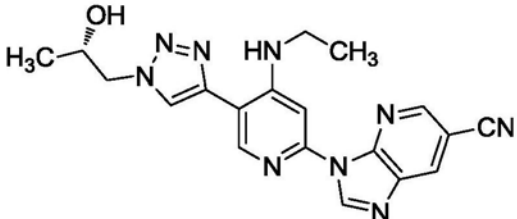
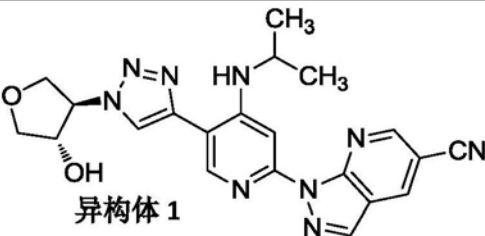
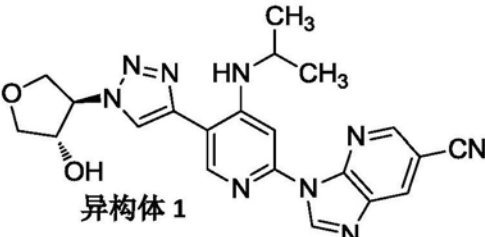
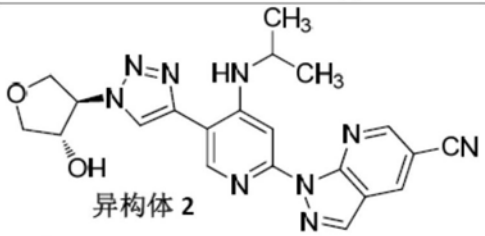
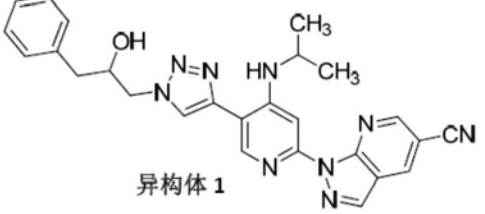
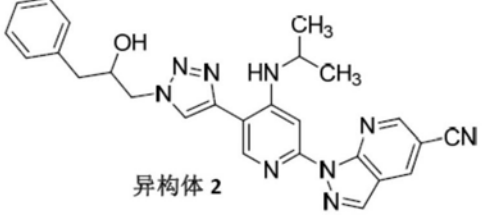
[0349] 标题化合物使用实施例10中所述的条件,由1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-甲基丙-2-醇(43mg,0.139mmol)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(30.0mg,0.208mmol)合成。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.04(s,1H),9.01(s,1H),8.69(s,1H),8.64(s,1H),8.63(s,1H),8.37(d,J=7.1Hz,1H),7.33(s,1H),5.00(s,1H),4.39(s,2H),3.87(dq,J=12.8,6.5Hz,1H),1.33(d,J=6.4Hz,6H),1.16(s,6H);LCMS 418.3(M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.55min(条件C)。

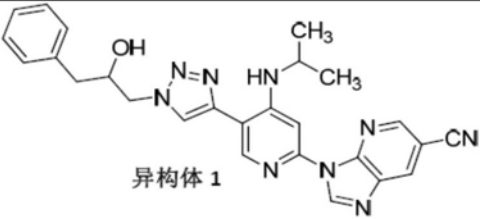
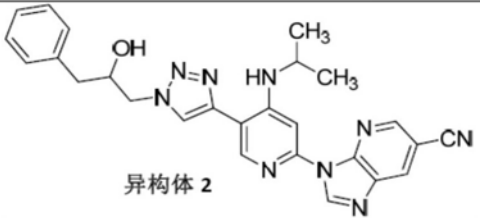
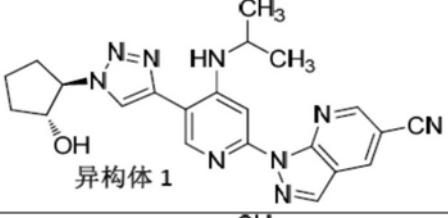
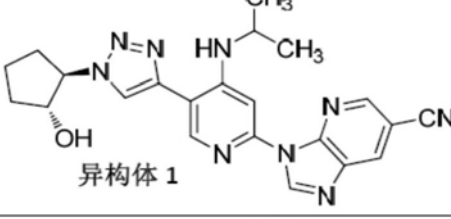
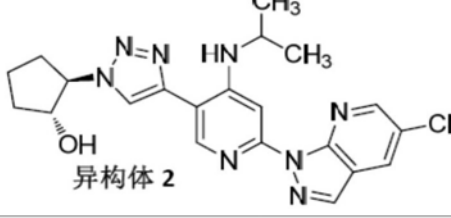
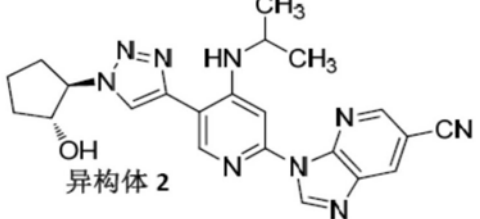
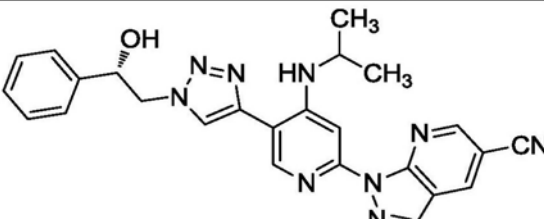
[0350] 表4中的实施例使用针对实施例63所概述的方法,用适当胺取代中间体10A中的异丙基胺,用适当环氧化物取代2,2-二甲基环氧乙烷且用适当杂环取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。

[0351] 表4

| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 64    |    | 7.82                | A          | 458.2 |
| 65    |    | 5.45                | A          | 404.1 |
| 66    |    | 1.38                | C          | 404.0 |
| 67    |  | 1.57                | C          | 418.3 |
| 68    |  | 1.47                | C          | 404.2 |
| 69    |  | 1.47                | C          | 404.2 |
| 70    |  | 1.30                | C          | 419.2 |

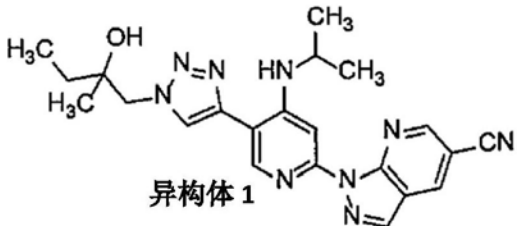
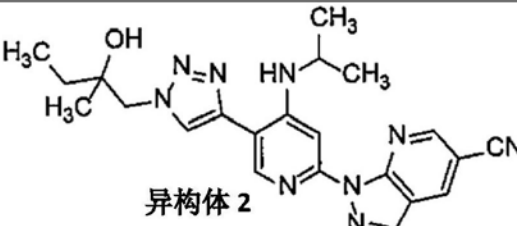
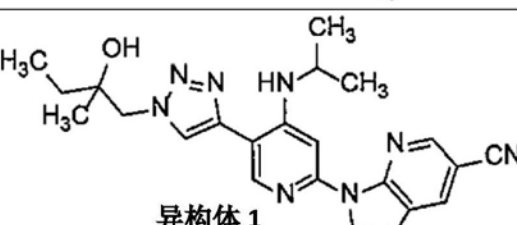
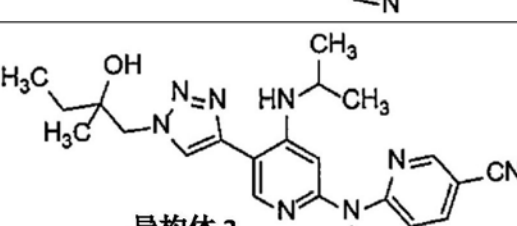
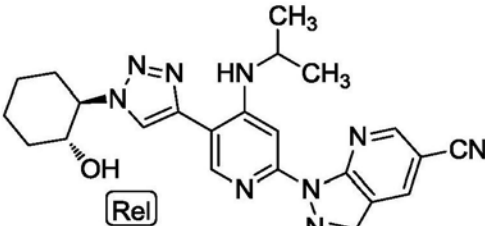
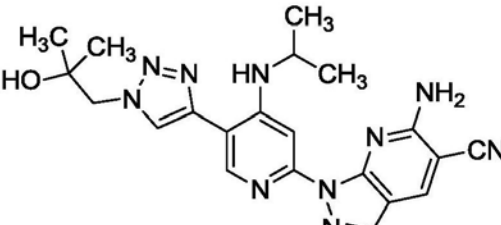
[0352]

| 实施例编号 | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 71    |             | 1.21                | C          | 390.3 |
| 72    |             | 1.36                | C          | 390.1 |
| 73    | <br>异构体 1   | 1.40                | C          | 432.3 |
| 74    | <br>异构体 1 | 1.47                | C          | 432.1 |
| 75    | <br>异构体 2 | 1.41                | C          | 432.1 |
| 76    | <br>异构体 1 | 1.84                | C          | 480.1 |
| 77    | <br>异构体 2 | 1.84                | C          | 480.3 |

| 实施例编号 | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 78    | <br>异构体 1   | 1.92                | C          | 480.3 |
| 79    | <br>异构体 2   | 2.05                | C          | 479.9 |
| 80    | <br>异构体 1   | 1.61                | C          | 430.2 |
| 81    | <br>异构体 1  | 1.69                | C          | 430.3 |
| 82    | <br>异构体 2 | 1.61                | C          | 430.2 |
| 83    | <br>异构体 2 | 1.69                | C          | 430.1 |
| 84    | <br>异构体 1 | 1.43                | C          | 466.0 |

[0354]

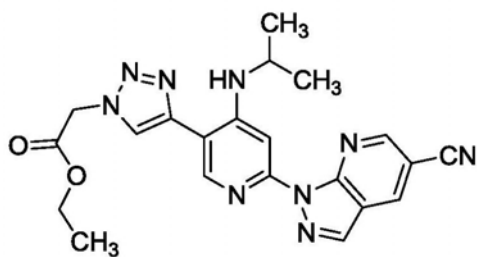
| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 85    |    | 1.75                | C          | 466.3 |
| 86    |    | 1.45                | C          | 466.2 |
| 87    |    | 1.46                | C          | 466.2 |
| 88    |    | 1.30                | D          | 418.0 |
| 89    |    | 1.51                | C          | 418.0 |
| 90    |    | 1.30                | D          | 418.0 |
| 91    |    | 1.59                | C          | 418.3 |

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 92            | <br>异构体 1   | 1.64                | C          | 432.2 |
| 93            | <br>异构体 2   | 1.63                | C          | 432.3 |
| 94            | <br>异构体 1  | 1.72                | C          | 432.2 |
| 95            | <br>异构体 2 | 1.72                | C          | 432.2 |
| 96            | <br>      | 7.49                | A          | 444.1 |
| 97            |           | 1.38                | C          | 433.1 |

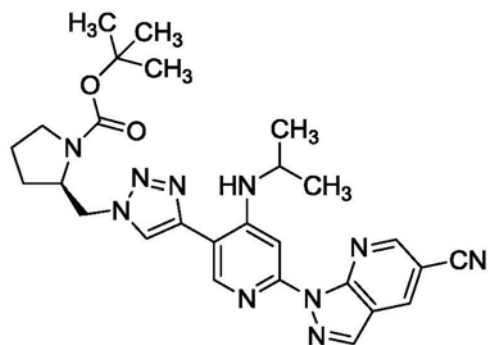
[0357] 实施例98及99

[0358] 2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯(98)及(R)-2-((4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(99)

[0359]



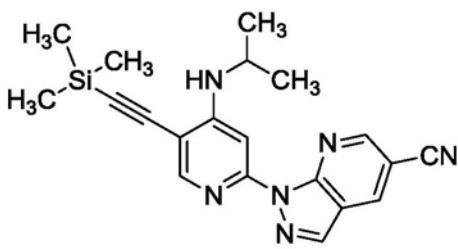
(98)



(99)

[0360] 中间体98A:1-(4-(异丙基氨基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0361]

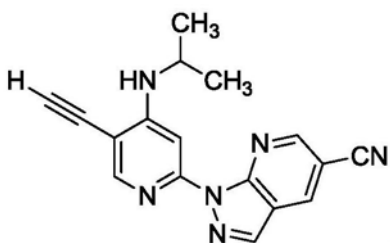


(98A)

[0362] 在25mL小瓶中,1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.17g,2.89mmol)及碘化亚铜(I)(71mg,0.373mmol)于DMF(10mL)中的溶液通过氮气鼓泡进行脱气10分钟。混合物用二(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.264g,0.376mmol)及三乙胺(8.07mL,57.9mmol)处理,且脱气5分钟。添加三甲基甲硅烷基乙炔(0.521mL,3.76mmol),密封小瓶,且将反应混合物经由微波在120℃加热25分钟,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物真空浓缩,且残余物吸收于乙酸乙酯(35mL)中。溶液过滤,接着用10%氯化锂洗涤两次且用盐水洗涤一次,经硫酸钠干燥,且真空浓缩。残余物经由MPLC,在80g硅胶柱上,以60mL/min用0.5%-2%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈琥珀色固体状的1-(4-(异丙基氨基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.07g,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.94(d,J=2.0Hz,1H),8.50(d,J=2.0Hz,1H),8.41(s,1H),8.37(s,1H),7.50(s,1H),5.14(d,J=7.0Hz,1H),3.89(dq,J=13.3,6.5Hz,1H),1.38(d,J=6.2Hz,6H),0.33(s,9H);LCMS 375.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0363] 中间体98B:1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0364]



(98B)

[0365] 搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.07g,2.86mmol)于无水甲醇(5mL)中的溶液冷却至0℃且用碳酸钾(0.395g,2.86mmol)处理。将反应混合物在0℃搅拌15分钟,此刻,通过LCMS判断其完成。

大部分甲醇与氮气流一起蒸发,且残余物吸收于乙酸乙酯(100mL)中。通过过滤移除固体,且滤液用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用2%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈琥珀色固体状的1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(625mg,72%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.95(d,J=2.0Hz,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H),8.46(s,1H),8.38(s,1H),7.50(s,1H),5.13(d,J=7.3Hz,1H),3.91(dq,J=13.4,6.5Hz,1H),3.58(s,1H),1.38(d,J=6.2Hz,6H);LCMS 303.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0366] 实施例98:

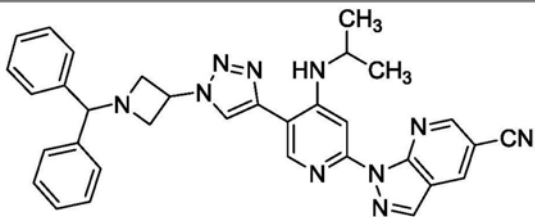
[0367] 在密封小瓶中,将2-叠氮基乙酸乙酯(41.5mg,0.112mmol)、1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17mg,0.056mmol)及铜粉(17.87mg,0.281mmol)于1:1t-BuOH/水(0.4mL)中的混合物在室温搅拌60小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物过滤,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟15-100%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到2-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸乙酯TFA(2.6mg,8.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.05(s,1H),9.02(s,1H),8.83(s,1H),8.64(s,1H),8.60(s,1H),8.23(d,J=7.3Hz,1H),7.35(s,1H),5.55(s,2H),4.24(q,J=7.3Hz,2H),3.88(d,J=6.7Hz,1H),1.33(d,J=6.1Hz,6H),1.26(t,J=7.3Hz,3H);LCMS 432.3(M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.71min(条件C)。

[0368] 实施例99:

[0369] 在2打兰小瓶中,(S)-2-(叠氮基甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(71.8mg,0.318mmol)、1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(32mg,0.106mmol)及抗坏血酸钠(4.19mg,0.021mmol)的混合物用硫酸铜(II)(1.689mg,10.58 $\mu$ mol)(100mg/mL水溶液)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在50℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断其完成。使混合物达到室温且用0.5mL饱和NH<sub>4</sub>Cl与10%NH<sub>4</sub>OH的9:1混合物处理且搅拌20分钟。添加乙酸乙酯(3mL),且将混合物搅拌5分钟。分离亮蓝色底相,且有机相用水洗涤一次且真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟40-80%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到(S)-2-((4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(36mg,62%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)(旋转异构体) $\delta$ 9.05(s,1H),9.03(d,J=1.8Hz,1H),8.77(s,1H),8.64(s,1H),8.61(br.s.,1H),8.38-8.25(m,1H),7.33(s,1H),4.66-4.45(m,2H),4.20(br.s.,1H),3.92-3.79(m,1H),3.32-3.18(m,2H),1.94(br.s.,1H),1.86-1.59(m,3H),1.45-1.27(m,15H);LCMS 529.2(M+H)<sup>+</sup>,rt=2.068min(条件C)。

[0370] 表5中的实施例使用针对实施例98及99所概述的方法,用适当有机叠氮化物取代2-叠氮基-1-吗啉代乙酮制备。

[0371] 表5

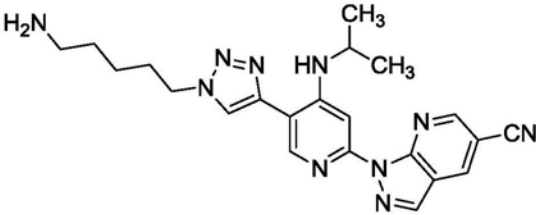
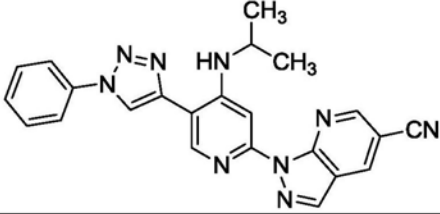
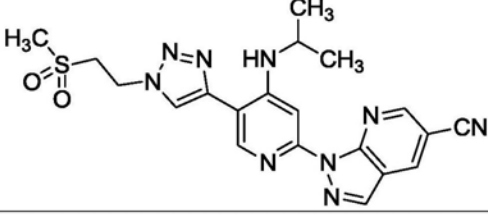
| 实施例编号         | 结构                                                                                | 步骤3方法 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|------------|-------|
| [0372]<br>100 |  | A     | 2.29                | C          | 567.3 |

[0373]

| 实施例编号 | 结构 | 步骤3方法 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|-------|---------------------|------------|-------|
| 101   |    | A     | 1.42                | C          | 473.3 |
| 102   |    | A     | 1.57                | C          | 468.3 |
| 103   |    | A     | 1.71                | C          | 438.2 |
| 104   |    | A     | 1.92                | C          | 465.3 |
| 105   |    | A     | 1.07                | C          | 508.3 |
| 106   |    | A     | 1.83                | C          | 507.3 |
| 107   |    | A     | 1.87                | C          | 436.3 |

[0374]

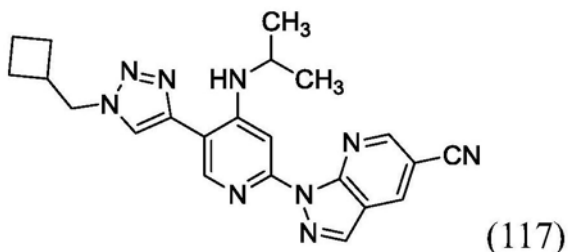
| 实施例编号 | 结构 | 步骤3方法 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|-------|---------------------|------------|-------|
| 108   |    | A     | 1.52                | C          | 476.3 |
| 109   |    | A     | 1.97                | C          | 440.3 |
| 110   |    | A     | 1.96                | C          | 466.3 |
| 111   |    | A     | 1.65                | C          | 448.3 |
| 112   |    | A     | 1.60                | D          | 454.3 |
| 113   |    | B     | 2.01                | C          | 501.3 |

| 实施例编号         | 结构                                                                                | 步骤3方法 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|------------|-------|
| 114           |  | B     | 1.25                | C          | 431.1 |
| [0375]<br>115 |  | B     | 1.70                | D          | 422.3 |
| 116           |  | B     | 1.45                | C          | 452.0 |

[0376] 实施例117

[0377] 1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0378]



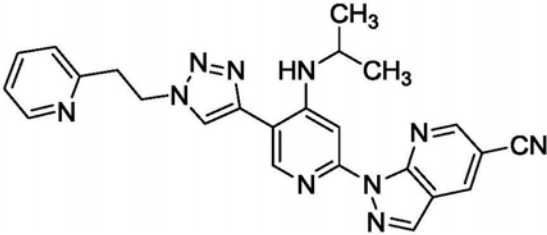
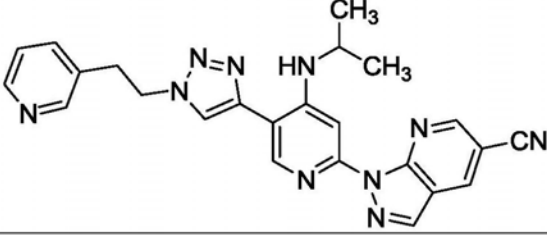
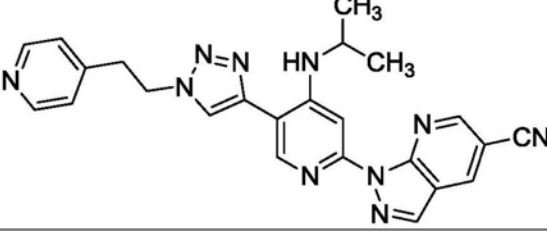
[0379] 将搅拌的叠氮化钠(21mg,0.323mmol)及(溴甲基)环丁烷(0.033mL,0.295mmol)于DMF(0.1mL)中的溶液在100℃搅拌2小时,接着使其达到室温。混合物过滤至含有1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(28mg,0.093mmol)、THF(0.5mL)及水(0.3mL)的混合物的小瓶中。该混合物用抗坏血酸钠(0.51M水溶液)(0.054mL,0.028mmol)及硫酸铜(II)(0.62M水溶液)(0.015mL,9.26μmol)处理,密封小瓶,且将反应混合物在65℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断其完成。使混合物达到室温,且用1mL 0.5M EDTA(pH 8)处理。将不均匀混合物剧烈搅拌30分钟,接着移除蓝色水层且用THF(0.5mL)萃取一次且用乙酸乙酯(1mL)萃取一次。合并有机相且用乙酸乙酯稀释至4mL,接着用0.5M EDTA(pH 8)洗涤一次,用10%氯化锂洗涤一次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟10-70%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(环丁基甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基

基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA (37mg, 73%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.07 (d, J=1.7Hz, 1H), 9.01 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.50 (d, J=7.4Hz, 2H), 3.91 (dd, J=12.6, 6.4Hz, 1H), 2.85 (dt, J=15.0, 7.6Hz, 1H), 2.12-1.97 (m, 2H), 1.94-1.77 (m, 4H), 1.34 (d, J=6.3Hz, 6H); LCMS 414.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.69min (条件D)。

[0380] 表6中的实施例使用针对实施例117所概述的方法, 用适当有机卤化物或甲磺酸酯取代(溴甲基)环丁烷制备。在有机卤化物以HCl或HBr盐形式获得的情况下, 在有机叠氮化物形成步骤期间使用等摩尔量的碳酸钾。

[0381] 表6

[0382]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 118           |    | 1.03                | D          | 451.3 |
| 119           |   | 1.63                | C          | 451.3 |
| 120           |  | 1.65                | C          | 451.1 |

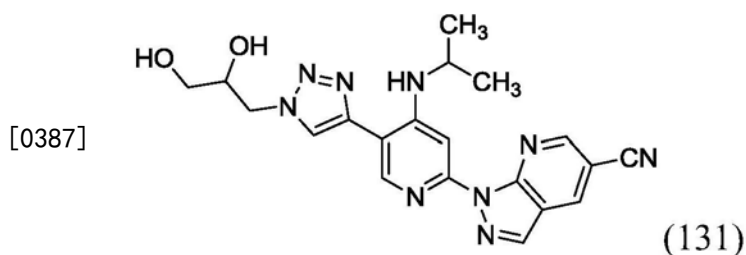
[0383]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|---------------------|------------|-------|
| 121           |    | 1.33                | D          | 404.0 |
| 122           |    | 1.73                | C          | 418.1 |
| 123           |    | 1.59                | C          | 416.2 |
| 124           |    | 1.47                | C          | 418.2 |
| 125           |    | 1.59                | C          | 432.3 |
| 126           |    | 1.45                | C          | 417.0 |
| 127           |    | 1.28                | C          | 457.1 |

| 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|---------------------|------------|-------|
| 128           |    | 5.96                | A          | 432.1 |
| [0384]<br>129 |    | 1.71                | C          | 458.3 |
| 130           |    | 2.14                | C          | 464.0 |

[0385] 实施例131

[0386] 1-(5-(1-(2,3-二羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

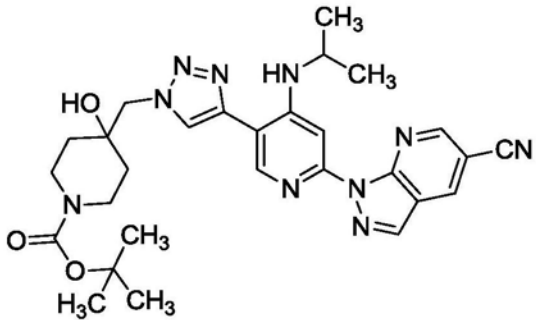
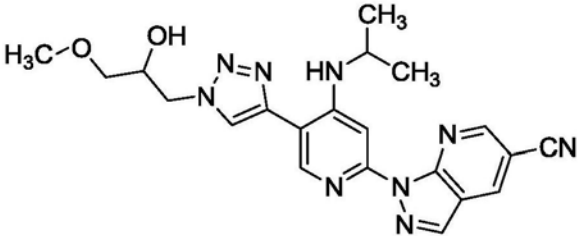
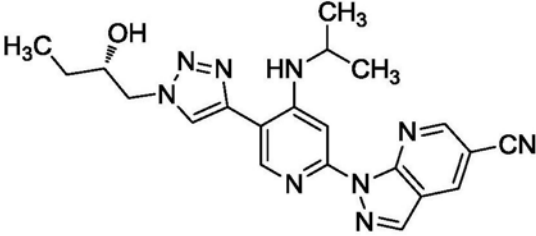
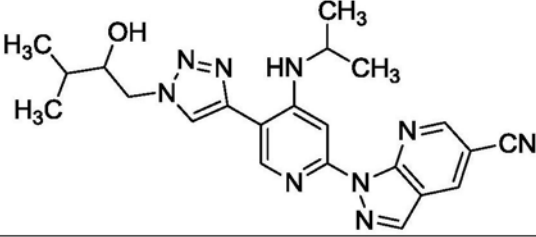


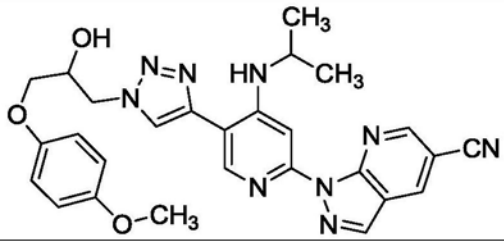
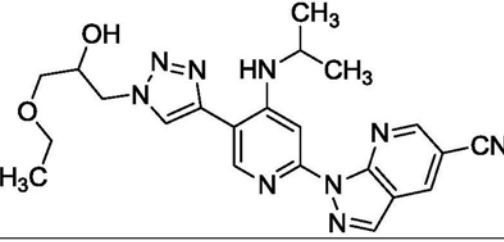
[0388] 在密封小瓶中,将缩水甘油(0.026mL,0.397mmol)及叠氮化钠(26.7mg,0.410mmol)于1:1tBuOH/水(0.5mL)中的混合物在50℃搅拌2小时。使混合物达到室温,且用1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(40mg,0.132mmol)、抗坏血酸钠(11.4mg,0.058mmol)、硫酸铜(II)(5.28mg,0.033mmol)及THF(0.2mL)处理。将反应混合物在50℃搅拌20分钟,接着在室温搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物真空浓缩,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经25分钟10-50%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(2,3-二羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(9mg,16%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.04(s,1H),9.02(s,1H),8.76(s,1H),8.63(s,1H),8.62(s,1H),8.35(d,J=7.2Hz,1H),7.32(s,1H),5.29(d,J=5.3Hz,1H),4.97(t,J=5.4Hz,1H),4.61

(dd, J=13.8, 2.9Hz, 1H), 4.34 (dd, J=13.8, 8.5Hz, 1H), 3.94 (br.s., 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.1Hz, 6H); LCMS 420.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.29min (条件C)。

[0389] 表7中的实施例使用针对实施例131所概述的方法, 用适当环氧化物取代缩水甘油制备。

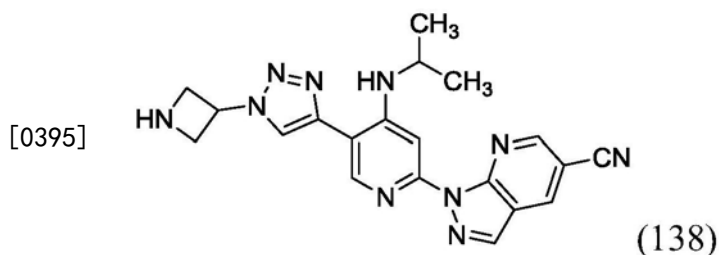
[0390] 表7

| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC rt (min) | HPLC 条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------|
| 132   |    | 1.93          | C       | 559.4 |
| 133   |  | 1.45          | C       | 434.0 |
| 134   |  | 1.33          | D       | 418.3 |
| 135   |  | 1.44          | D       | 432.3 |

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 136           |  | 1.57                | D          | 526.0 |
| 137           |  | 1.32                | D          | 448.0 |

[0392] 实施例138

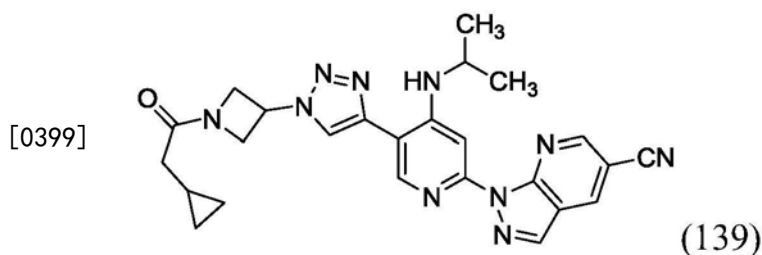
[0394] 1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0396] 将3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(415mg, 0.829mmol)于二氯甲烷/TFA (2:1) (9mL) 中的溶液在氮气气氛下搅拌1小时, 此刻, 通过LCMS判断反应完成。反应混合物真空浓缩, 且残余物由二氯甲烷 (10mL) 浓缩3次以移除残余TFA。残余物吸收于二氯甲烷 (30mL) 中, 且浑浊溶液用半饱和碳酸氢钠 (20mL) 处理, 使得无色固体沉淀。添加更多二氯甲烷且剧烈搅拌无法溶拆分出物, 因此固体通过过滤来收集, 用水洗涤两次且用乙醚洗涤一次, 接着在真空下干燥, 得到呈无色固体状的1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (285mg, 0.712mmol, 86% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.05 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.03 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.73 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.55 (br. s., 4H), 3.99-3.83 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.3Hz, 6H); LCMS 401.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC rt=1.21min (条件C)。

[0397] 实施例139

[0398] 1-(5-(1-(1-(2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0400] 在5mL小瓶中,搅拌的1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(21mg,0.052mmol)及三乙胺(0.022mL,0.157mmol)于二氯甲烷(1mL)中的混合物用2-环丙基乙酰基氯(6.84mg,0.058mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物搅拌30分钟,此刻,通过LCMS判断其完成。添加一滴甲醇以淬灭任何剩余酰氯。溶剂与氮气流一起蒸发,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟20-60%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(1-(2-环丙基乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(19mg,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.90 (s,1H),8.89 (s,1H),8.86 (s,1H),8.48 (s,1H),8.46 (s,1H),8.08 (d,J=6.7Hz,1H),7.20 (s,1H),5.56-5.43 (m,1H),4.59 (t,J=8.7Hz,1H),4.43-4.37 (m,1H),4.34 (t,J=9.1Hz,1H),4.22-4.09 (m,1H),3.81-3.66 (m,1H),1.95 (d,J=6.6Hz,2H),1.17 (d,J=5.7Hz,6H),0.92-0.78 (m,1H),0.33 (d,J=7.7Hz,2H),0.00 (d,J=4.1Hz,2H);LCMS 483.3 (M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.65min(条件C)。

[0401] 表8中的实施例使用针对实施例139所概述的方法,用适当酰氯、氯甲酸酯或溴化氰取代2-环丙基乙酰基氯制备。

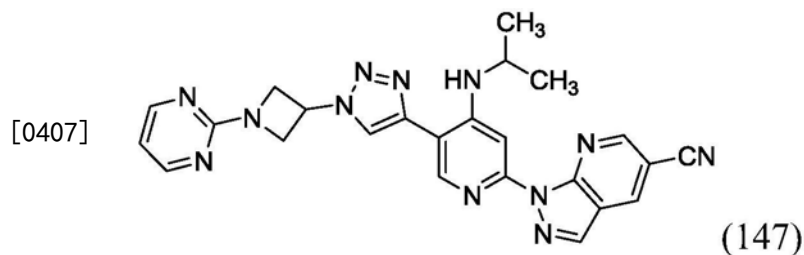
[0402] 表8

| [0403] 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS |
|----------------------|----|---------------------|------------|------|
|----------------------|----|---------------------|------------|------|

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 140   |    | 1.08                | D          | 446.1 |
| 141   |    | 1.20                | C          | 426.2 |
| 142   |    | 1.26                | D          | 459.0 |
| 143   |    | 1.63                | C          | 505.2 |
| 144   |    | 1.29                | C          | 471.2 |
| 145   |    | 1.24                | C          | 469.1 |
| 146   |    | 1.41                | C          | 485.1 |

[0405] 实施例147

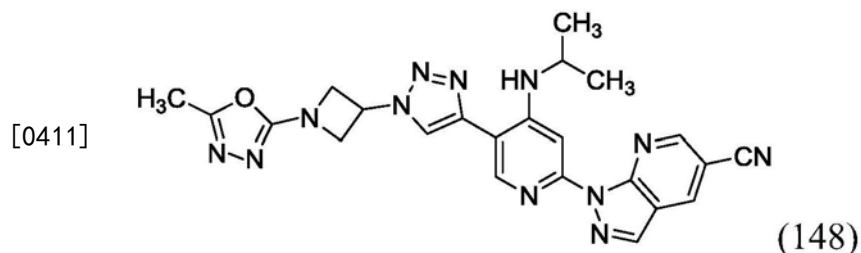
[0406] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0408] 在2打兰小瓶中,将1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(43mg,0.107mmol)及许尼希碱(0.056mL,0.322mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液用2-氯嘧啶(16mg,0.140mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在80℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断其基本上完成。混合物冷却至室温,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经15分钟20-60%B,接着4分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(11mg,20%产率)。LCMS(方法D)检测479.3(M+H)<sup>+</sup>,rt=1.24min。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.15(s,1H),9.05(s,1H),9.02(s,1H),8.64(br.s.,2H),8.45(d,J=4.6Hz,2H),8.26(d,J=7.1Hz,1H),7.34(s,1H),6.81(t,J=4.6Hz,1H),5.77(br.s.,1H),4.68(t,J=8.7Hz,2H),4.47(dd,J=9.2,5.0Hz,2H),4.01-3.77(m,1H),1.32(d,J=6.1Hz,6H);LCMS 479.3(M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.24min(条件D)。

[0409] 实施例148

[0410] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

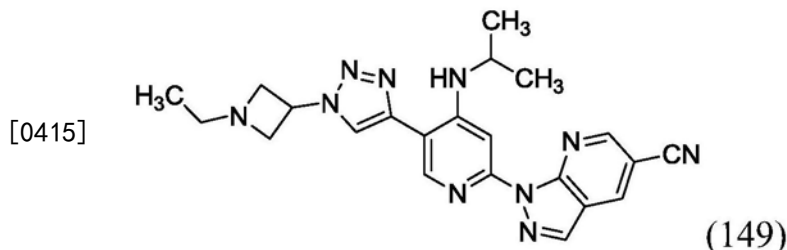


[0412] 3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(60mg,0.120mmol)吸收于1:1二氯甲烷/TFA(2mL)中,且将反应混合物在室温搅拌30分钟,此刻,LCMS显示Boc基团完全移除。混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩3次以移除残余TFA。残余物吸收于DMF(2mL)中,且混合物先后用许尼希碱(0.105mL,0.6mmol)及2-溴-5-甲基-1,3,4-噁二唑(29.3mg,0.180mmol)处理。将反应混合物在100℃搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。使溶液达到室温,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经25分钟20-60%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心

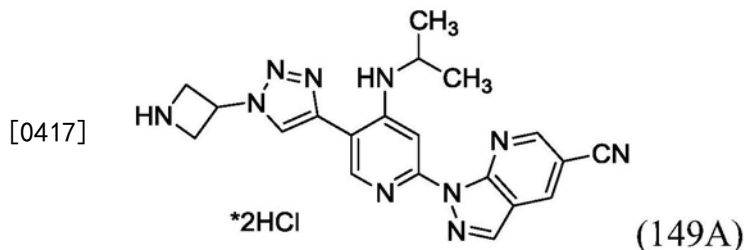
蒸发干燥,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(24mg,41%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.63 (d, J=9.7Hz, 2H), 8.22 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.81 (quint, J=5.5, 2.4Hz, 1H), 4.70 (t, J=8.5Hz, 2H), 4.54 (dd, J=8.8, 5.3Hz, 2H), 3.88 (dsxt, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H); LCMS 483.0 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.27min (条件D)。

[0413] 实施例149

[0414] 1-(5-(1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0416] 中间体149A: 1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl



[0418] 将3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(82mg, 0.164mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液用HCl (4M二噁烷溶液) (1mL, 4.00mmol)处理。将反应混合物在氮气气氛下搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成且观测到无色析出物。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩三次,得到呈无色固体状的1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl。LCMS 401.1 (M+H)<sup>+</sup>。

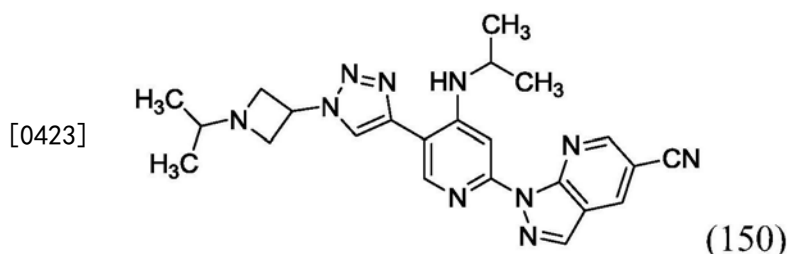
[0419] 实施例149:

[0420] 将搅拌的1-(5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (39mg, 0.082mmol)、乙醛 (5M THF溶液) (0.066mL, 0.330mmol) 及乙酸钾 (24.26mg, 0.247mmol) 于甲醇 (1mL) 中的悬浮液用氰基硼氢化钠 (10.36mg, 0.165mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物用几滴1M氢氧化钠处理,搅拌5分钟,接着真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟20-60%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(1-乙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(4mg, 9.15μmol, 11.10%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.02 (d, J

=1.7Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.33 (quin, J=6.6Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.79 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.49 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.55 (q, J=7.3Hz, 2H), 1.30 (d, J=6.3Hz, 6H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H); LCMS 429.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.53min (条件C)。

[0421] 实施例150

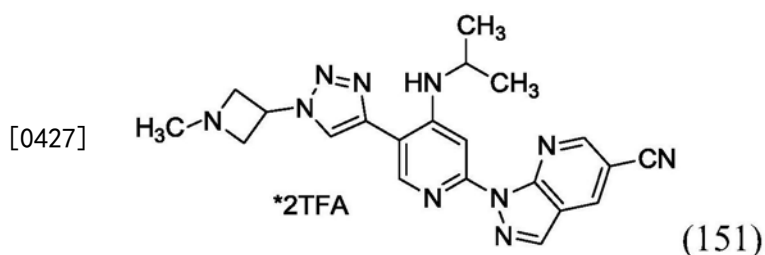
[0422] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-异丙基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



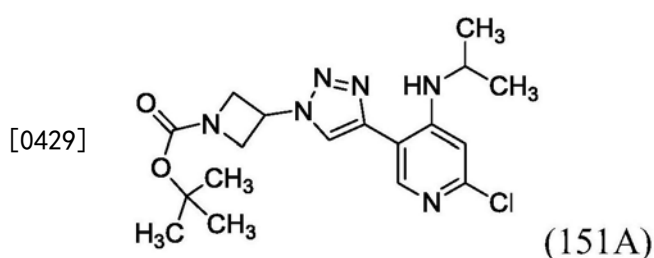
[0424] 标题化合物使用实施例149中所述的方法,用乙炔取代乙醛制备。LCMS443.1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.68min (条件C)。

[0425] 实施例151

[0426] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA

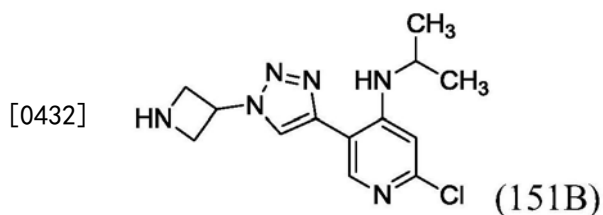


[0428] 中间体151A:3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



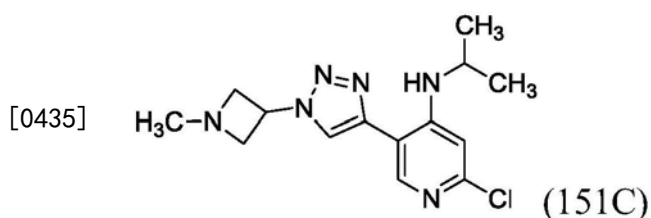
[0430] 3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯使用中间体10E中所述的条件,由3-叠氮基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯及2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺制备。LCMS 393.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0431] 中间体151B:5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺



[0433] 3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (150mg, 0.382mmol) 溶于2:1DCM/TFA (3mL) 中。将反应混合物在氮气气氛下搅拌1小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。混合物真空浓缩, 且残余物由二氯甲烷浓缩3次以移除残余TFA。残余物吸收于水 (2mL) 中, 且搅拌溶液用1M氢氧化钠处理, 使无色固体沉淀。将混合物用二氯甲烷 (4mL) 萃取3次, 且合并的有机相用1M氢氧化钠洗涤一次且用水洗涤一次, 接着经硫酸钠干燥且真空浓缩, 得到呈无色固体状的5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺 (93mg, 0.318mmol, 83%产率)。LCMS 293.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0434] 中间体151C: 2-氯-N-异丙基-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺



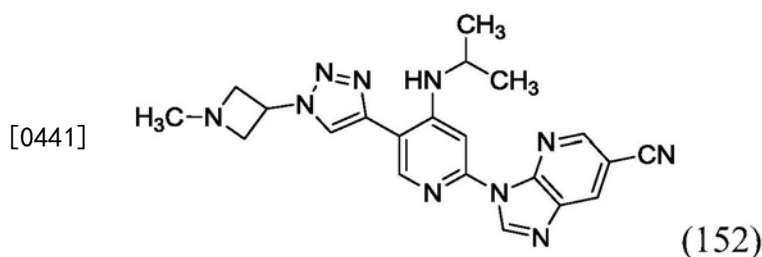
[0436] 将5-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺 (68mg, 0.232mmol) 及甲醛 (37%水溶液) (0.026mL, 0.348mmol) 于甲醇 (1.5mL) 中的混合物在氮气气氛下搅拌20分钟。混合物用氰基硼氢化钠 (29.2mg, 0.465mmol) 处理, 且将反应混合物在室温搅拌1小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。甲醇与氮气流一起蒸发, 且残余物吸收于乙酸乙酯 (2mL) 中。浑浊溶液用水 (0.5mL) 洗涤3次, 用盐水洗涤一次, 接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC, 在4g硅胶柱上, 以18mL/min先后用3%及8%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩, 得到呈无色固体状的2-氯-N-异丙基-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺 (63mg, 88%产率)。LCMS 307.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0437] 实施例151:

[0438] 实施例151使用实施例10中所述的条件, 由2-氯-N-异丙基-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (s, 1H), 9.05-8.97 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.30 (br. s., 1H), 7.43 (s, 1H), 5.71 (br. s., 1H), 5.11-4.37 (m, 4H), 4.05-3.80 (m, 1H), 3.04 (br. s., 3H), 1.33 (d, J=6.2Hz, 6H); LCMS 415.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.39min (条件C)。

[0439] 实施例152

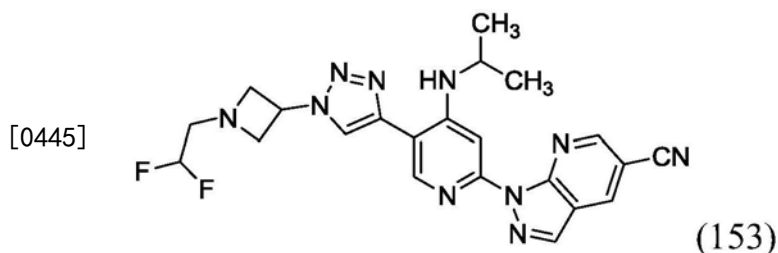
[0440] 3-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



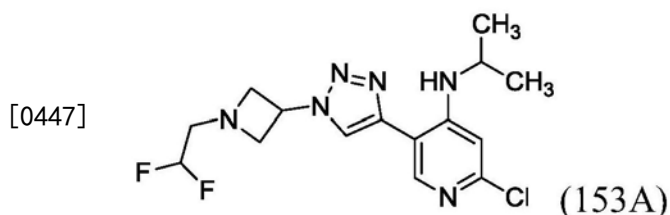
[0442] 实施例152根据实施例151中所述的通用条件,用3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 415.2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=1.47min。

[0443] 实施例153

[0444] 3-(5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-甲腈



[0446] 中间体153A:2-氯-5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺



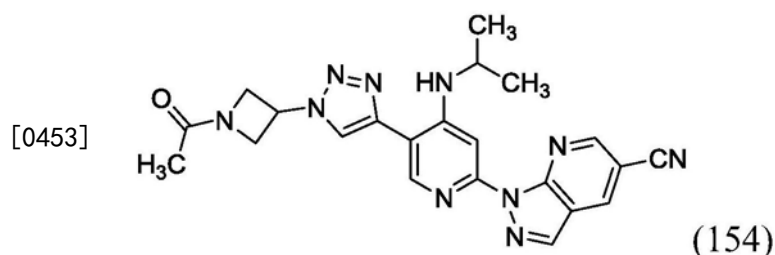
[0448] 将3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(154mg, 0.392mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液用TFA(1mL, 12.98mmol)处理。将反应混合物在氮气气氛下搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由异丙醇浓缩两次且由二氯甲烷浓缩三次以移除残余TFA。残余物溶于无水DMF(2mL)中且转移至5mL微波小瓶,且溶液先后用碳酸钾(179mg, 1.294mmol)及2-碘-1,1-二氟乙烷(0.041mL, 0.470mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在110℃加热1小时。LCMS指示反应尚未结束,因此将其经由微波在110℃再加热30分钟。LCMS未改变,因此此时对反应混合物后处理。过滤反应混合物且真空浓缩,且残余物吸收于乙酸乙酯(15mL)中。浑浊溶液用10%氯化锂溶液洗涤两次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用1%至10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱14柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的2-氯-5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(39mg, 28%产率)。LCMS 357.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.22(s, 1H), 8.15(d, J=6.4Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.86(tt, J=55.7, 4.2Hz, 1H), 5.33(tt, J=7.1, 5.5Hz, 1H), 4.03(t, J=8.0Hz, 2H), 3.86-3.71(m, 3H), 3.00(td, J=15.0, 4.3Hz, 2H), 1.37-1.33(m, 6H)。

[0449] 实施例153:

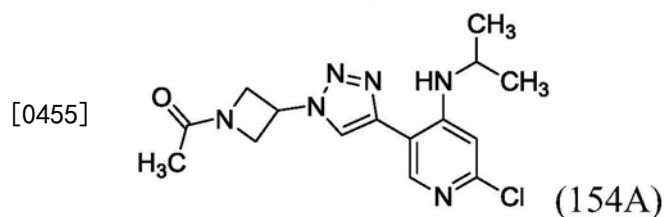
[0450] 实施例153由2-氯-5-(1-(1-(2,2-二氟乙基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈,使用实施例10中所述的条件制备。LCMS 465.2 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=1.84min (条件C)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (br.s., 2H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (br.s., 2H), 8.26 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.34 (br.s., 1H), 6.04 (tt, J=55.9, 3.3Hz, 1H), 5.41 (quin, J=6.5Hz, 1H), 3.95 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.87 (dd, J=12.7, 6.3Hz, 1H), 3.74 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.02 (td, J=16.2, 3.8Hz, 2H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0451] 实施例154

[0452] 1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0454] 中间体154A: 1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮



[0456] 将3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(307mg, 0.781mmol)于二氯甲烷/TFA(2:1) (9mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷(10mL)浓缩3次以移除残余TFA。残余物吸收于二氯甲烷(5mL)中,且先后用TEA(0.545mL, 3.91mmol)及乙酸酐(0.081mL, 0.860mmol)处理。将反应混合物在氮气气氛下搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min先后用8.5%及10%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到365mg粘性固体。物质吸收于乙酸乙酯(15mL)中,且溶液用10%氯化锂溶液(以移除一些与产物共同洗脱的Et<sub>3</sub>N • TFA)洗涤3次,且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到呈无色固体状的1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮(233mg, 89%产率)。LCMS 335.0 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.4Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.47 (tt, J=7.9, 5.3Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 3H), 4.50 (dd, J=10.7, 5.2Hz, 1H), 3.77 (dq, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0457] 实施例154:

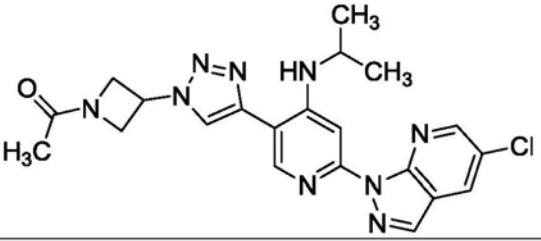
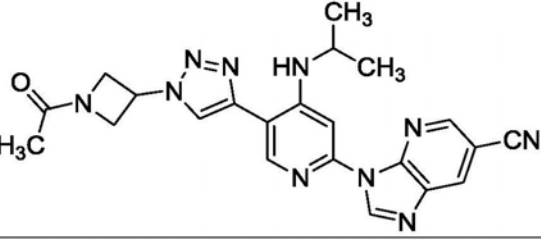
[0458] 实施例154使用实施例10中所述的条件,由1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-

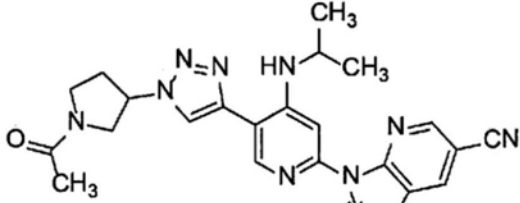
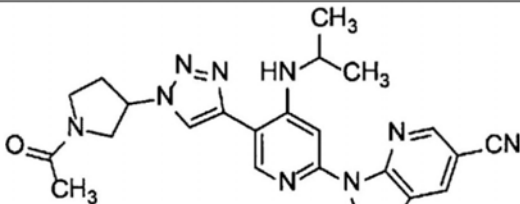
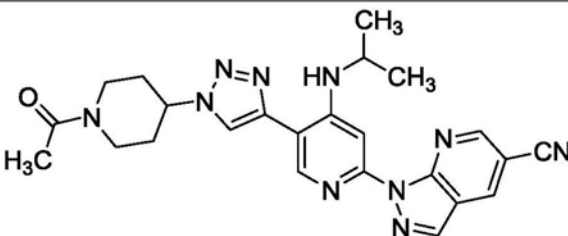
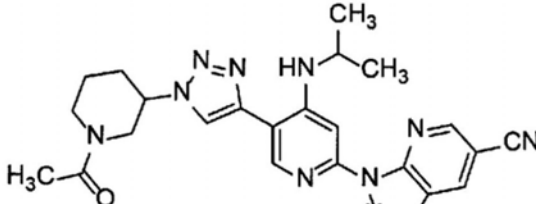
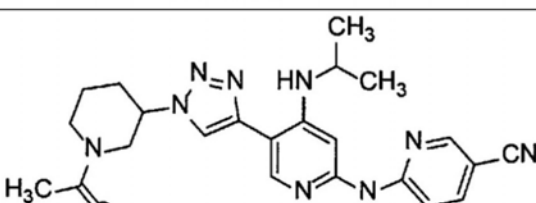
3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 443.5 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC rt 5.34min (条件A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.96 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.55-5.43 (m, 1H), 4.77 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.54 (dd, J=10.6, 5.3Hz, 1H), 3.96 (dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.44 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0459] 表9中的实施例使用针对实施例154所概述的通用方法, 用适当6-氯吡啶取代1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮且用适当杂环取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。

[0460] 表9

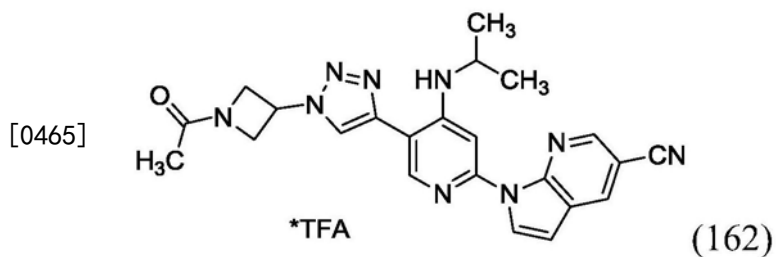
[0461]

| 实施例编号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 155   |   | 1.65                | C          | 452.1 |
| 156   |  | 1.40                | C          | 443.1 |

| 实施例编号 | 结构                                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 157   |  <p>对映异构体 1</p>    | 1.20                | D          | 457.3 |
| 158   |  <p>对映异构体 2</p>    | 1.20                | D          | 457.3 |
| 159   |                  | 1.49                | C          | 471.2 |
| 160   |  <p>对映异构体 1</p> | 1.31                | D          | 471.3 |
| 161   |  <p>对映异构体 2</p> | 1.31                | D          | 471.3 |

[0463] 实施例162

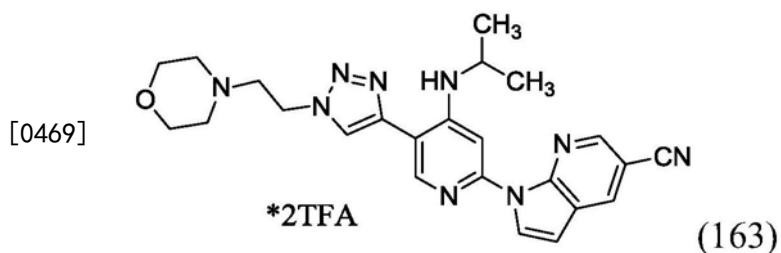
[0464] 1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈TFA



[0466] 在5mL微波小瓶中,1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮(31mg,0.093mmol)、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(19.88mg,0.139mmol)及碳酸钾(25.6mg,0.185mmol)于DMA(2mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟,接着用Xantphos(10.72mg,0.019mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(8.48mg,9.26μmol)处理。混合物再脱气5分钟,密封小瓶,且反应混合物经由微波在140℃加热30分钟。LCMS显示反应尚未结束,因此其经由微波在140℃再加热30分钟。LCMS指示反应未进一步进展,因此停止加热。使反应混合物达到室温,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟10-50%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈TFA(9mg,0.015mmol,16.62%产率)。LCMS 442.2 (M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.64min(条件C);<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.07(br.s.,1H),8.82(br.s.,1H),8.69(br.s.,1H),8.58(br.s.,1H),8.52(br.s.,1H),8.08(br.s.,1H),6.90(br.s.,1H),5.62(br.s.,1H),4.75(br.s.,1H),4.55(br.s.,1H),4.46(br.s.,1H),4.27(br.s.,1H),3.91(br.s.,1H),1.87(br.s.,3H),1.37(br.s.,6H)。

[0467] 实施例163

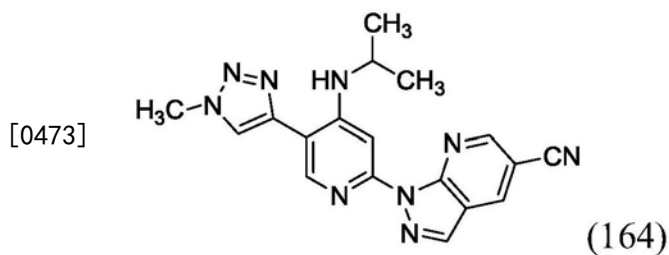
[0468] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈2TFA



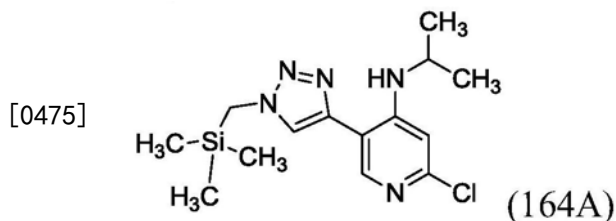
[0470] 实施例163使用针对实施例162所述的条件,用2-氯-N-异丙基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺取代1-(3-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)氮杂环丁烷-1-基)乙酮制备。LCMS(方法C)检测458.3 (M+H)<sup>+</sup>,rt=1.87min。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.86-8.79(m,2H),8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.54(s,1H),8.52(d,J=3.7Hz,1H),8.24(d,J=6.7Hz,1H),8.11(s,1H),6.90(d,J=3.7Hz,1H),4.93-4.85(m,1H),3.94-3.87(m,1H),3.79(br.s.,3H),3.63(br.s.,3H),3.19(d,J=15.3Hz,5H),1.36(d,J=6.7Hz,6H)。

[0471] 实施例164

[0472] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

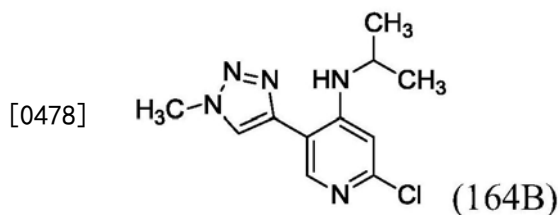


[0474] 中间体164A:2-氯-N-异丙基-5-(1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺



[0476] 2-氯-N-异丙基-5-(1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺使用中间体10E中所述的条件,由2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺及三甲基甲硅烷基甲基叠氮化物制备。LCMS 324.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0477] 中间体164B:2-氯-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺



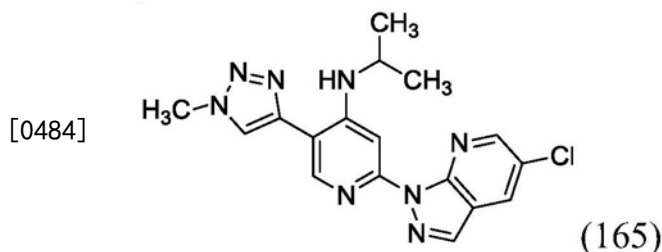
[0479] 搅拌的2-氯-N-异丙基-5-(1-((三甲基甲硅烷基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(160mg,0.494mmol)及水(0.018mL,0.988mmol)于THF(5mL)中的混合物冷却至5℃且用四丁基氟化铵(1M THF溶液)(0.593mL,0.593mmol)处理。将反应混合物搅拌1小时,接着使其达到温热温度且搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物经由MPLC,在12g硅胶柱上,用0-5%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱9倍柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到2-氯-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺(84mg,67%产率)。LCMS 252.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0480] 实施例164:

[0481] 实施例164使用实施例10中所述的条件,由2-氯-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS360.2 (M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.49min(条件C);<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.02(d,J=1.7Hz,1H),8.98(d,J=1.7Hz,1H),8.71(s,1H),8.62(s,1H),8.55(s,1H),8.23(d,J=7.1Hz,1H),7.32(s,1H),4.16(s,3H),3.85(dq,J=12.8,6.4Hz,1H),1.30(d,J=6.1Hz,6H)。

[0482] 实施例165

[0483] 2-(5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-N-异丙基-5-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-4-胺

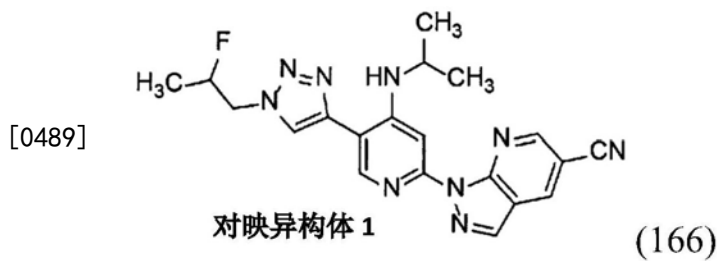


[0485] 实施例165使用针对实施例164所述的通用条件,用5-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶取代1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS  $369.1 (M+H)^+$ ; HPLC  $rt=1.76\text{min}$  (条件C)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.80 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.62 (s, 2H), 8.52 (br.s., 1H), 7.78 (br.s., 1H), 4.18 (s, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 1.37 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 6H)。

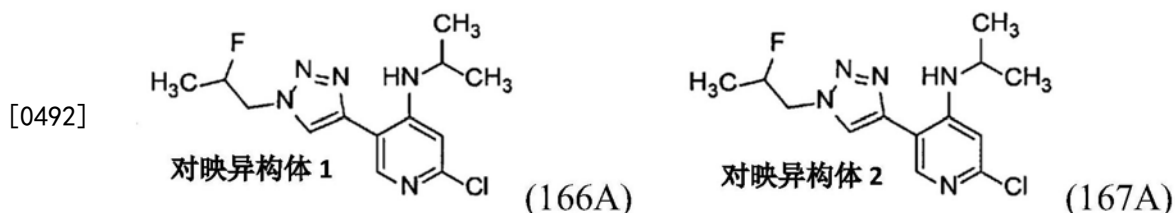
[0486] 实施例166及167

[0487] 1-(5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈,对映异构体1 (166) 及

[0488] 1-(5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈,对映异构体2 (167)



[0491] 中间体166A及167A:



[0493] 在氮气气氛下,搅拌的1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-醇(使用中间体63A中所述的条件,由2-甲基环氧乙烷及2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺制备)(0.26g,0.879mmol)于无水二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至-78℃且用二乙基氨基三氟化硫(0.139mL,1.055mmol)处理。将反应混合物在-78℃搅拌1小时,接着使其达到室温且搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。添加两滴甲醇以淬灭任何残余DAST,接着反应混合物用饱和碳酸钠洗涤两次,用水洗涤一次,且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,且残余物经由MPLC,在12g硅胶柱上,用0-6%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱

19倍柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(0.15g,57%产率)。LCMS 298.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.22 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.97 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.10 (dq, J=48.4, 6.7, 2.3Hz, 1H), 4.71 (ddd, J=26.3, 14.5, 2.8Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 3.76 (dq, J=13.1, 6.6Hz, 1H), 1.46 (dd, J=23.4, 6.4Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0494] 对映异构体通过手性HPLC移除。分析条件:分析柱:AD-H (0.46×25cm, 5 $\mu$ m); BPR压力:100巴;温度:35℃;流速:3.0mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH, 含0.1%NH<sub>4</sub>OH (80/20);检测器波长:UV 200-400nm。制备条件:制备型柱:AD-H (5×25cm, 5 $\mu$ m, #810291); BPR压力:100巴;温度:35℃;流速:250mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH, 含0.1%NH<sub>4</sub>OH (75/25);检测器波长:220nm;分离程序:堆叠注射;注射:2.5mL, 循环时间4分钟;样品制备:156mg于10mL MeOH:DCM (1:1)中, 15.6mg/mL;通量:585mg/hr。将含有第一洗脱对映异构体的馏分汇集且浓缩,得到2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺,对映异构体1 (62mg, 79%产率)。LCMS 298.3 (M+H)<sup>+</sup>。将含有第二洗脱对映异构体的馏分汇集且浓缩,得到2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺,对映异构体2 (61mg, 78%产率)。LCMS 298.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0495] 实施例166:

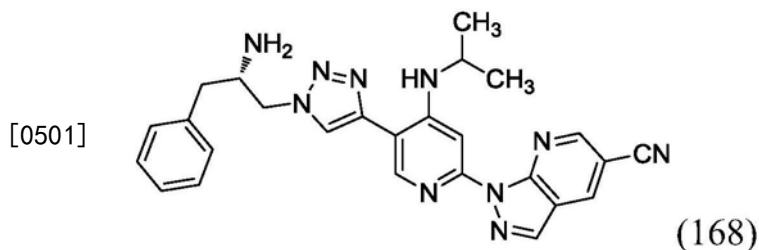
[0496] 实施例166使用实施例10中所述的条件,由2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(对映异构体1)及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 406.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.67min (条件C);<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.27-5.06 (m, 1H), 4.87-4.62 (m, 2H), 3.86 (dq, J=12.9, 6.5Hz, 1H), 1.38 (dd, J=23.9, 6.1Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0497] 实施例167:

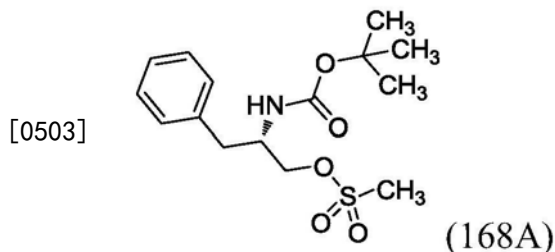
[0498] 实施例167使用实施例166中所述的条件,用2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(对映异构体2)取代2-氯-5-(1-(2-氟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(对映异构体1)制备。LCMS (方法C) 检测406.3 (M+H)<sup>+</sup>, rt=1.67min。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.27-5.06 (m, 1H), 4.87-4.62 (m, 2H), 3.86 (dq, J=12.9, 6.5Hz, 1H), 1.38 (dd, J=23.9, 6.1Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0499] 实施例168

[0500] (S)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

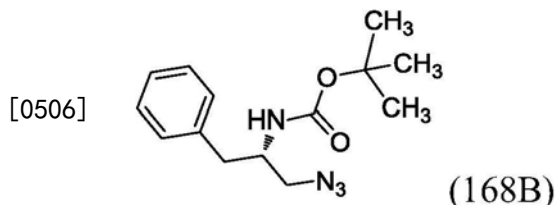


[0502] 中间体168A: 甲磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酯



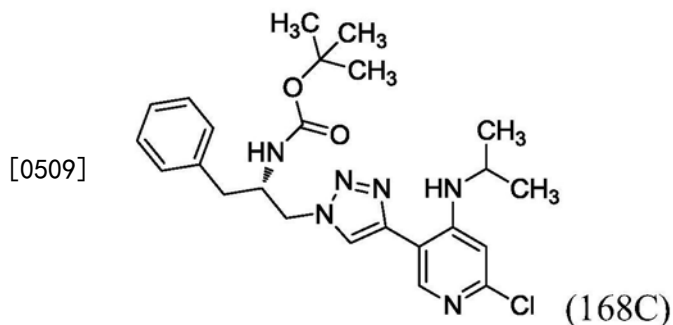
[0504] 在2打兰小瓶中,搅拌的(S)-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(283mg, 1.126mmol)及三乙胺(0.314mL, 2.252mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液冷却至5℃且用甲磺酰氯(0.097mL, 1.239mmol)处理。将小瓶密封,且使反应混合物达到室温且搅拌3小时,此刻,通过LCMS判断其完成。溶剂与氮气流一起蒸发,且残余物吸收于乙酸乙酯(10mL)中。浑浊溶液用水洗涤一次,用1N氢氧化钠洗涤两次,用1N HCl洗涤两次,用盐水洗涤一次,接着有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到呈无色固体状的甲磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酯(290mg, 78%产率)。LCMS 229.9 (M-Boc+H)<sup>+</sup>。

[0505] 中间体168B: (S)-(1-叠氮基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



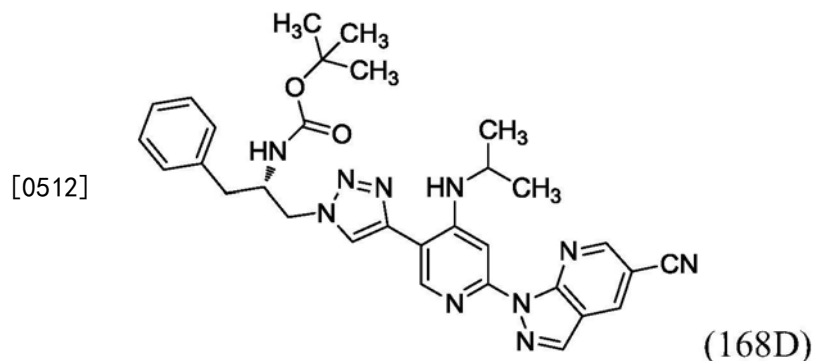
[0507] 在密封小瓶中,将搅拌的甲磺酸(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-苯基丙酯(290mg, 0.880mmol)及叠氮化钠(68.7mg, 1.056mmol)于无水DMF(2mL)中的混合物在80℃搅拌3小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。混合物真空浓缩,且残余物吸收于乙酸乙酯(15mL)中。浑浊溶液用水洗涤一次,且用10%氯化锂溶液洗涤3次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到223mg无色油状物。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用0%至100%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱10倍柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色油状的(S)-(1-叠氮基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg, 53%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.37-7.30 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 4.66 (br. s., 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.38-3.26 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0508] 中间体168C: (S)-(1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[0510] (S)-(1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯使用中间体10E中所述的条件,由(S)-(1-叠氮基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯及2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺制备。LCMS471.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0511] 中间体168D: (S)-(1-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯



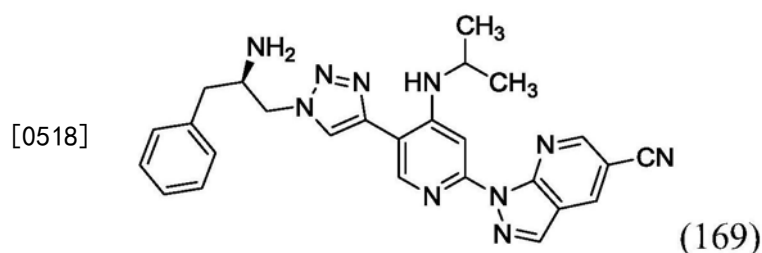
[0513] (S)-(1-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯使用实施例10中所述的条件,由(S)-(1-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS579.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0514] 实施例168:

[0515] (S)-(1-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(45mg, 0.078mmol)溶于1:1TFA/二氯甲烷(3mL)中,且将反应混合物在室温搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩两次以移除残余TFA。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经20分钟10-100%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到(S)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA(25mg, 45%产率)。LCMS 479.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC rt=1.14min(条件D);<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05(br.s., 1H), 9.02(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.65(br.s., 1H), 8.57(br.s., 1H), 8.30-8.16(m, 2H), 7.46-7.27(m, 6H), 4.67(br.s., 2H), 4.08(br.s., 1H), 3.90(s, 1H), 3.07-2.92(m, 2H), 1.32(d, J=6.1Hz, 6H)。

[0516] 实施例169

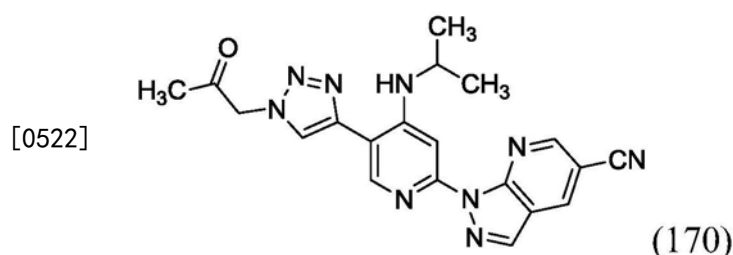
[0517] (R)-1-(5-(1-(2-氨基-3-苯基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0519] 实施例169根据实施例168中所述的通用方法,用(R)-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯取代(S)-(1-羟基-3-苯基丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯制备。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经25分钟30-70%B,接着10分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到标题化合物。LCMS 479.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=1.75min(条件C);<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.40-7.22 (m, 6H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.42 (dd, J=13.8, 7.7Hz, 1H), 3.87 (dq, J=12.6, 6.5Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[0520] 实施例170

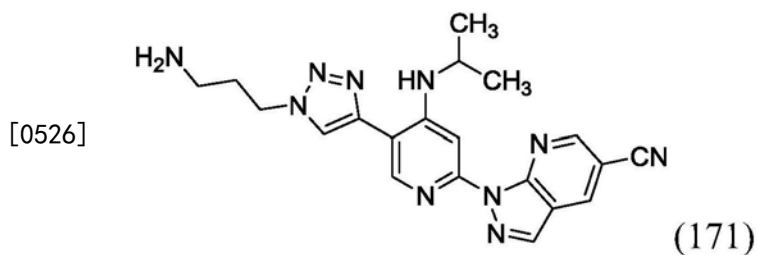
[0521] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0523] 在2打兰小瓶中,搅拌的(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(40mg, 0.099mmol)于二氯甲烷(2mL)中的悬浮液用Dess-Martin高碘烷(63.1mg, 0.149mmol)处理。小瓶充满氮气且密封,且将反应混合物在室温搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。添加饱和碳酸氢钠(0.5mL),且搅拌混合物,直至气体停止放出。分离各层,水相用二氯甲烷(1mL)萃取两次,接着合并的有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min先后用2%及4%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩。残余物吸收于二氯甲烷(5mL)中,且溶液用1M NaOH(1mL)洗涤两次且用盐水洗涤一次。合并的水相用二氯甲烷(2mL)萃取一次,且合并的二氯甲烷相经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min先后用2%及3.5%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(17mg, 42%产率)。LCMS 402.1 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=5.80min(条件A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.96 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.96 (dq, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.43 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0524] 实施例171

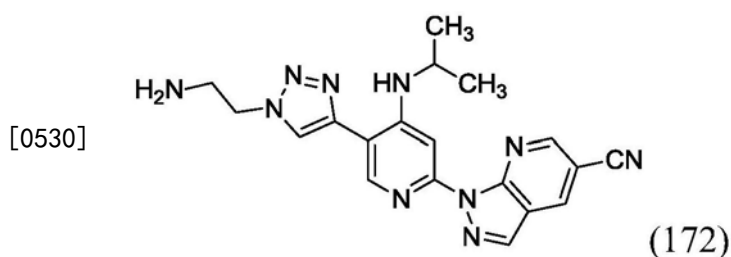
[0525] 1-(5-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0527] 在密封小瓶中,将搅拌的叠氮化钠(43.0mg,0.662mmol)及(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯(158mg,0.662mmol)于DMF(0.2mL)中的溶液在80℃加热16小时,接着使其达到室温。混合物过滤且转移至含有1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(40mg,0.132mmol)、抗坏血酸钠(5.24mg,0.026mmol)及1:1tBuOH/水(1mL)的混合物的小瓶。该混合物用硫酸铜(II)(2.112mg,0.013mmol)处理,密封小瓶,且将反应混合物在50℃搅拌40分钟,接着在室温搅拌3小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物吸收于二氯甲烷(3mL)中。溶液过滤,接着用TFA(2mL)处理。将反应混合物在室温搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩3次以移除残余TFA。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟10-50%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-(3-氨基丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg,0.048mmol,36.1%产率)。NMR及LCMS符合预期产物。LCMS 403.3 (M+H)<sup>+</sup>;HPLC rt=1.15min(条件C);<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05(br.s.,1H),9.03(s,1H),8.85(br.s.,1H),8.64(br.s.,2H),8.33(d,J=6.7Hz,1H),7.34(br.s.,1H),4.73-4.41(m,2H),3.92-3.82(m,1H),3.46(br.s.,1H),2.06(br.s.,4H),1.32(d,J=6.2Hz,6H)。

[0528] 实施例172

[0529] 1-(5-(1-(2-氨基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0531] 实施例172使用实施例171中所述的条件,用(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯取代(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS 403.3 (M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=1.15min(条件C);<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05(br.s.,1H),9.02(s,1H),8.82(br.s.,1H),8.64(br.s.,2H),8.31(d,J=6.9Hz,1H),7.34(br.s.,1H),4.53(br.s.,2H),3.90-3.82(m,1H),1.92(br.s.,2H),1.32(d,J=6.2Hz,6H)。

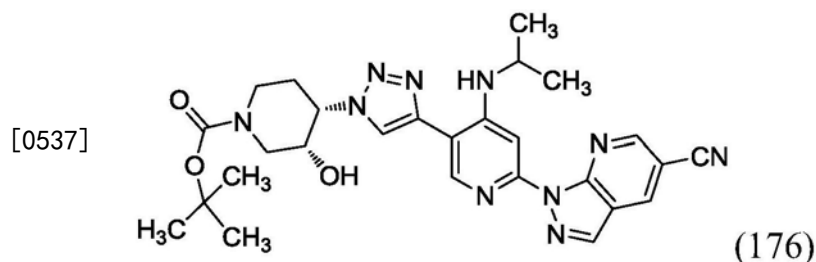
[0532] 在表10中,实施例173及174使用Tetrahedron Letters 48(2007)3525-3529中所述的操作,由1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈及适当芳基硼酸制备。实施例175作为产生实施例173的反应的副产物分离。

[0533] 表10

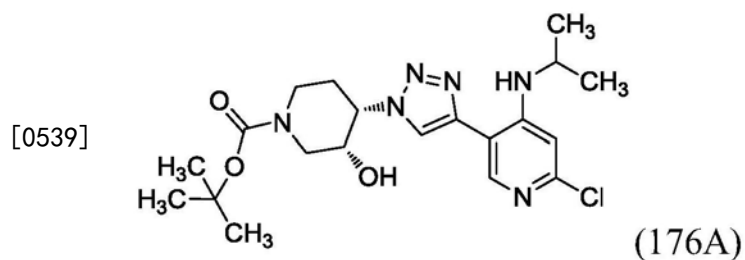
| 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|---------------------|------------|-------|
| 173           |    | 1.79                | C          | 447.3 |
| 174           |    | 1.63                | C          | 423.1 |
| 175           |    | 1.83                |            | 480.3 |

[0535] 实施例176

[0536] (3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0538] 中间体176A: (3R,4S)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0540] 在密封小瓶中,将(3R,4S)-4-叠氮基哌啶-3-醇(146mg,1.027mmol)(W02005/066176)、2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(200mg,1.027mmol)、1M抗坏血酸钠溶液(30.5mg,0.154mmol)及硫酸铜(II)(8.20mg,0.051mmol)的混合物在室温搅拌24小时,此

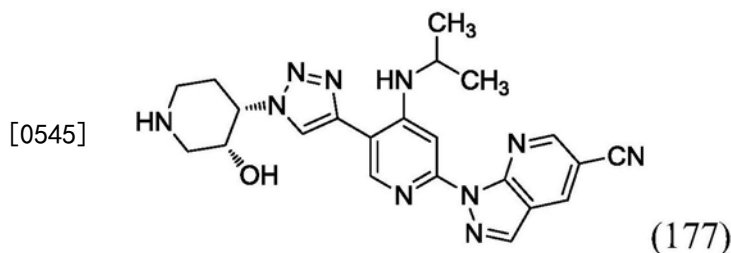
刻,通过LCMS判断反应完成。混合物倾倒至乙酸乙酯(100mL)中,且浑浊溶液用水洗涤两次且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到395mg琥珀色固体。LCMS 337.3 (M+H)<sup>+</sup>。残余物溶于二氯甲烷中,且溶液用三乙胺(0.196mL,1.407mmol)及BOC-酸酐(0.300mL,1.290mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用0-10%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。产物在5%甲醇中洗脱。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈灰白色固体状的(3R,4S)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(411mg,80%产率)。LCMS 437.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0541] 实施例176:

[0542] 实施例176使用实施例10中所述的条件,由(3R,4S)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 545.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=1.77min(条件C); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04(s, 1H), 9.01(d, J=1.7Hz, 1H), 8.85(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.41(d, J=6.7Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 4.89(d, J=10.8Hz, 1H), 4.23-3.95(m, 3H), 3.88(dt, J=13.0, 6.8Hz, 1H), 3.26-2.87(m, 2H), 2.46-2.35(m, 1H), 1.91(d, J=8.8Hz, 1H), 1.43(br. s., 9H), 1.32(dd, J=6.1, 2.7Hz, 6H)。

[0543] 实施例177

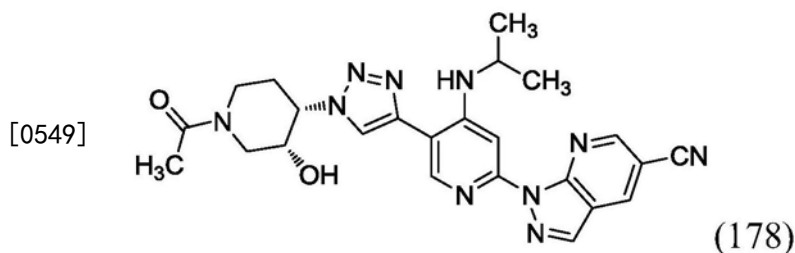
[0544] 1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0546] 搅拌的(3R,4S)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(250mg,0.459mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液用TFA(1mL,12.98mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌30分钟,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩两次,由异丙醇浓缩一次,且由甲醇浓缩一次以移除残余TFA。一部分粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟10-50%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈。LCMS 445.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC *rt*=1.22min(条件C); <sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04(s, 1H), 9.02(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.66(br. s., 1H), 8.63(s, 1H), 8.39(d, J=7.1Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 4.82(d, J=11.8Hz, 1H), 3.97(br. s., 1H), 3.93-3.80(m, 1H), 3.20-3.06(m, 1H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.90(s, 1H), 2.74(br. s., 1H), 2.42-2.28(m, 1H), 1.99-1.80(m, 3H), 1.32(dd, J=5.9, 3.2Hz, 6H)。

[0547] 实施例178

[0548] 1-(5-(1-((3R,4S)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

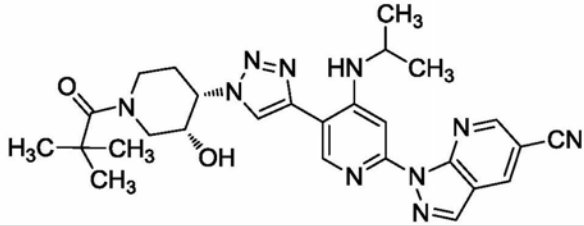
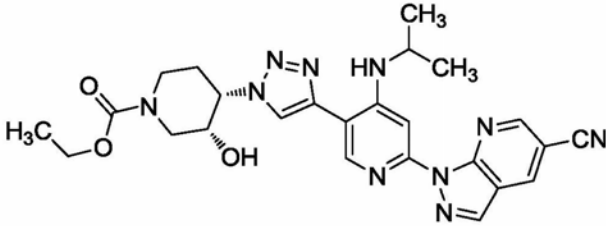
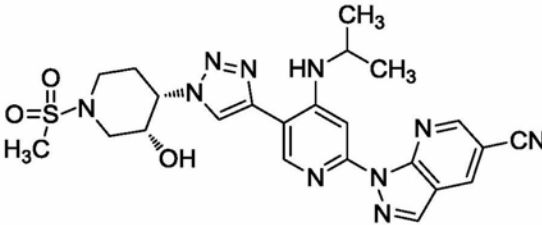
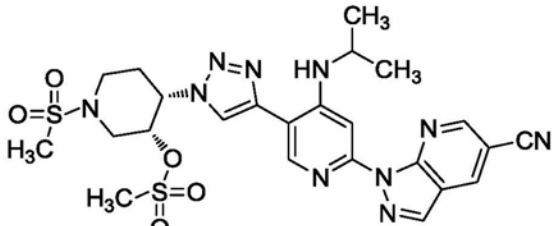


[0550] 在1打兰小瓶中,将搅拌的1-(5-(1-((3R,4S)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA (25mg, 0.037mmol) 及三乙胺 (0.021mL, 0.149mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的混合物用乙酸酐 (3.86  $\mu$ l, 0.041mmol) 处理。将小瓶密封,且将反应混合物在室温搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。溶剂与氮气流一起蒸发,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱: Waters XBridge C18, 19 $\times$ 200mm, 5 $\mu$ m 粒子;流动相A: 5:95 乙腈:水, 含10mM 乙酸铵;流动相B: 95:5 乙腈:水, 含10mM 乙酸铵;梯度: 经20分钟12-52%B, 接着5分钟保持在100%B下;流速: 20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-((3R,4S)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (9mg, 0.018mmol, 49.8% 产率)。LCMS 487.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC  $t_r$  = 1.29min (条件C); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.87 (br. s., 1H), 8.66 (s, 2H), 8.51 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H), 4.99 (d, J = 11.1Hz, 1H), 4.65-4.38 (m, 1H), 4.18-3.79 (m, 3H), 3.55-3.24 (m, 2H (部分抑制)), 2.79 (t, J = 12.6Hz, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.18-1.86 (m, 4H), 1.33 (d, J = 2.0Hz, 6H)。

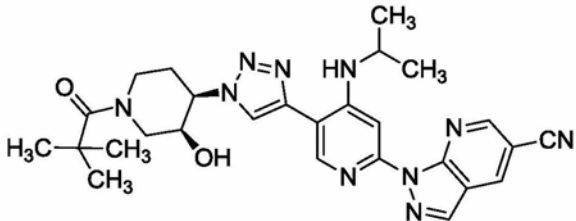
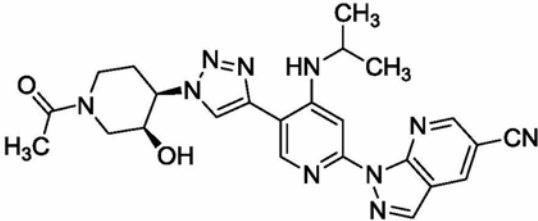
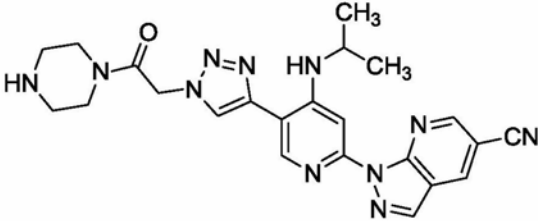
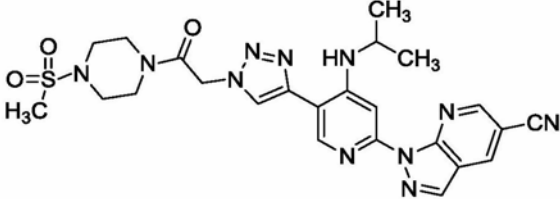
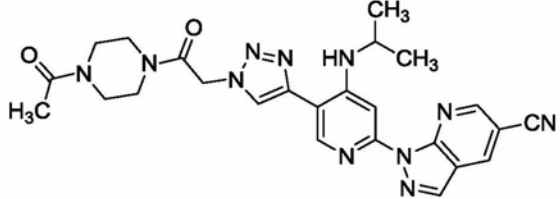
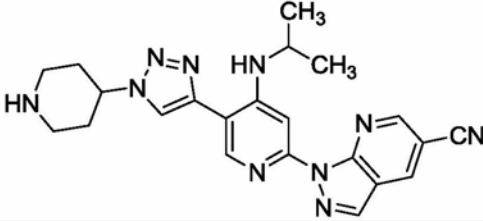
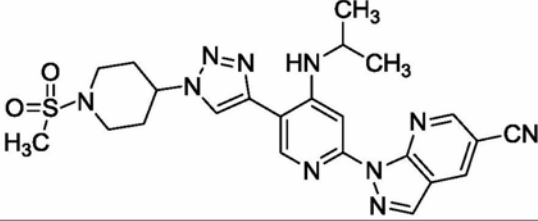
[0551] 表11中的实施例使用针对实施例176-178所概述的通用方法,用适当叠氮基哌啶-醇取代(3R,4S)-4-叠氮基哌啶-3-醇及用适当酰氯、氯甲酸酯、酸酐或磺酰氯取代乙酸酐制备。实施例182作为产生实施例181的反应的副产物分离。实施例187作为产生实施例186的反应的副产物分离。

[0552] 表11

[0553]

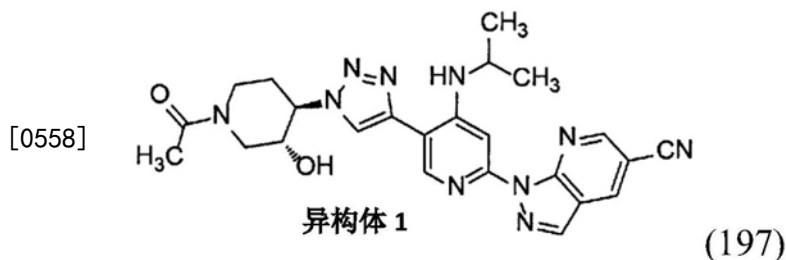
| 实施例编号 | 结构                                                                                 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 179   |  | 1.59                | C          | 529.3 |
| 180   |  | 1.54                | C          | 517.3 |
| 181   |   | 1.37                | C          | 523.3 |
| 182   |  | 1.46                | C          | 601.2 |

| 实施例编号         | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|---------------------|------------|-------|
| 183           |    | 1.34                | C          | 550.3 |
| 184           |    | 1.40                | C          | 550.3 |
| 185           |    | 1.42                | C          | 550.4 |
| [0554]<br>186 |    | 1.23                | C          | 445.3 |
| 187           |    | 0.83                | C          | 463.3 |
| 188           |    | 1.36                | C          | 523.3 |
| 189           |    | 1.64                | C          | 517.4 |

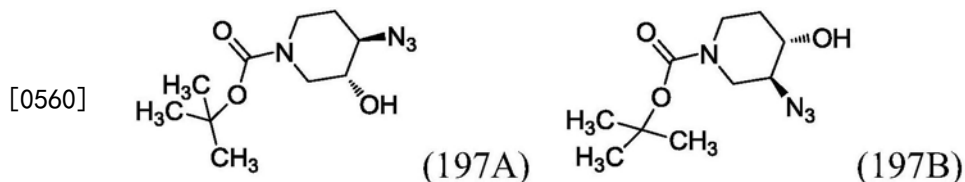
| 实施例编号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 190   |    | 1.64                | C          | 516.2 |
| 191   |     | 1.29                | C          | 487.3 |
| 192   |     | 1.12                | C          | 472.2 |
| 193   |   | 1.37                | C          | 550.1 |
| 194   |  | 1.27                | C          | 514.2 |
| 195   |   | 1.27                | C          | 429.3 |
| 196   |   | 1.68                | C          | 507.3 |

[0556] 实施例197

[0557] 1-(5-(1-((反式)-1-乙酰基-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈, 异构体1

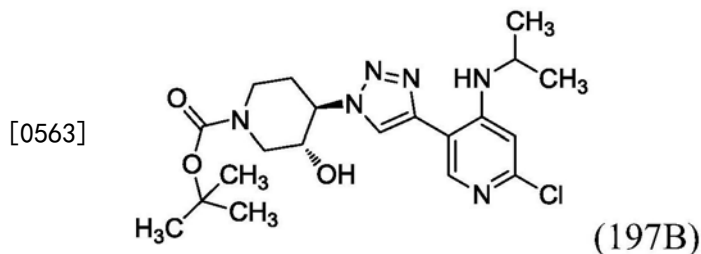


[0559] 中间体197A及197B: (3R,4R)-4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (197A) 及 (3S,4S)-3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (197B)



[0561] 将搅拌的7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯 (1.1g, 5.52mmol) 于DMF (7mL) 中的溶液用叠氮化钠 (0.538g, 8.28mmol) 于1:1丙酮/水 (7mL) 中的溶液处理。将小瓶密封, 且将反应混合物加热至80℃且搅拌18小时。混合物真空浓缩, 且残余物吸收于乙酸乙酯 (20mL) 中。浑浊溶液用水洗涤一次且用10%氯化锂溶液洗涤三次, 接着有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物经由MPLC, 在80g硅胶柱上, 以60mL/min用10%至40%丙酮/己烷梯度洗脱13倍柱体积进行色谱纯化。将含有第一洗脱产物的馏分汇集且真空浓缩, 得到呈无色油状的 (反式)-4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 中间体197A (0.70g, 52%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.18-4.10 (m, 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.82 (dd, J=13.4, 9.2Hz, 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.04 (dq, J=13.4, 3.8Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。含有第二洗脱产物的馏分汇集且真空浓缩, 得到呈无色油状的 (反式)-3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯, 中间体197B (0.20g, 15%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.44-4.09 (m, 1H), 4.02 (d, J=14.5Hz, 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.99-2.63 (m, 2H), 2.20 (d, J=2.4Hz, 1H), 1.99 (dq, J=13.2, 3.7Hz, 1H), 1.52-1.46 (m, 9H)。

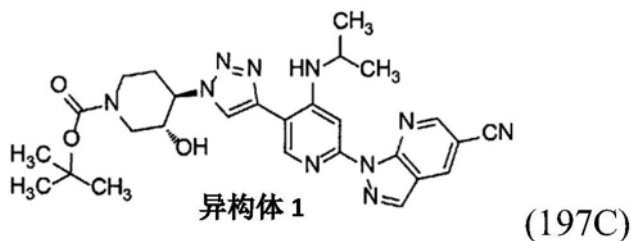
[0562] 中间体197B: (3R,4R)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0564] (反式)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯使用中间体10E中所述的操作, 由 (反式)-4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯及2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺制备。LCMS 437.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0565] 中间体197C及197D: (3R,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (197C) 及

(3R,4R)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(197D)使用针对实施例10所概述的交叉偶联操作制备。



[0566]



[0567] 外消旋(反式)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯使用实施例10中所述的条件,由(反式)-4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。对映异构体通过手性HPLC由350mg外消旋体拆分。分析条件:分析柱:ID (0.46×25cm,5μm);BPR压力:100巴;温度:35℃;流速:3.0mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH,含0.2%NH<sub>4</sub>OH(50/50);检测器波长:UV 200-400nm。制备条件:制备型柱:ID(3×25cm,5μm);BPR压力:100巴;温度:45℃;流速:140mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH,含0.2%NH<sub>4</sub>OH(40/60);检测器波长:254nm;分离程序:堆叠注射;注射:1mL,循环时间4分钟;样品制备:350mg于23mL MeOH:DCM(1:1)中,15.2mg/mL。将含有第一洗脱峰的馏分汇集且浓缩,得到(反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,异构体1(131mg,75%产率)。LCMS 545.2(M+H)<sup>+</sup>。将含有第二洗脱峰的馏分汇集且浓缩,得到(反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯,异构体2(147mg,84%产率)。LCMS 545.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0568] 实施例197:

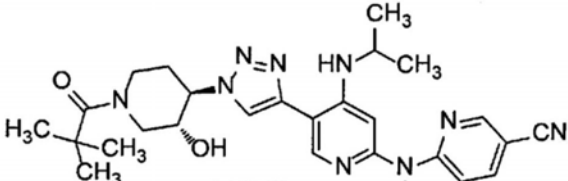
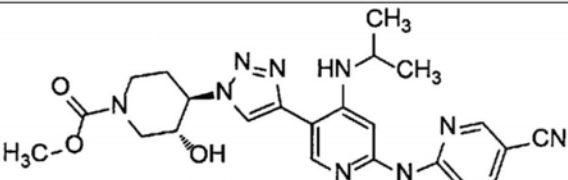
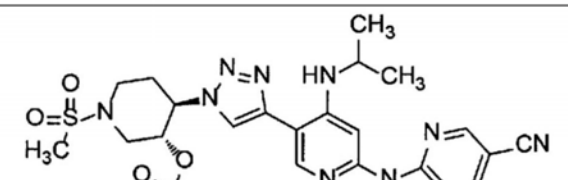
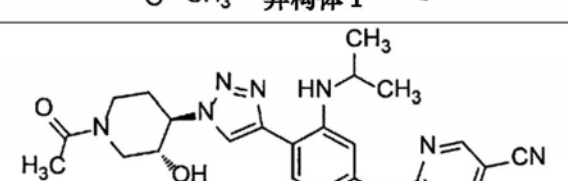
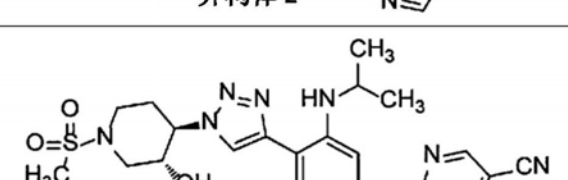
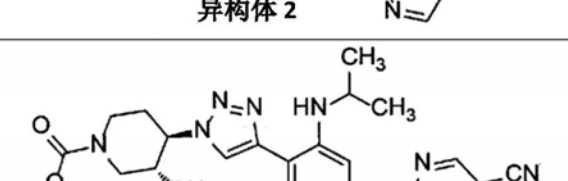
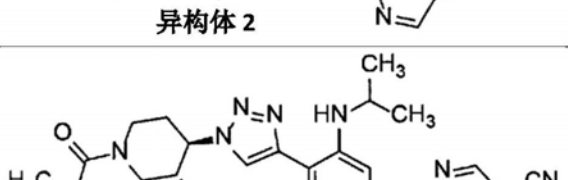
[0569] 1-(5-(1-((反式)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(异构体1)2TFA使用实施例177中所述的条件,由(反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(异构体1)制备。

[0570] 表12中的实施例使用实施例177及178中所述的通用方法,由1-(5-(1-((反式)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(异构体1)2TFA或1-(5-(1-((反式)-3-羟基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(异构体2)2TFA,用适当酰氯、氯甲酸酯、酸酐或磺酰氯取代乙酸酐制备。实施例202作为产生实施例199的反应的副产物分离。

[0571] 表12

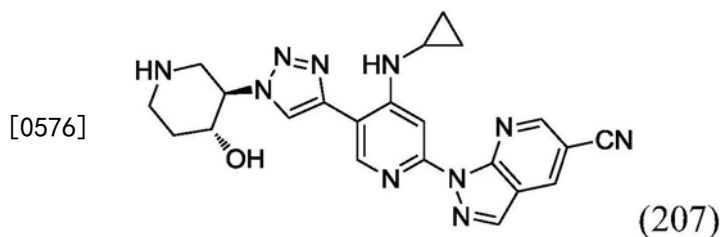
[0572]

| 实施例编号 | 结构                                                                                         | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 198   | <br>异构体 1 | 1.35                | C          | 487.2 |
| 199   | <br>异构体 1 | 1.41                | C          | 523.2 |

| 实施例编号      | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 200        | <br>异构体 1   | 1.61                | C          | 529.3 |
| 201        | <br>异构体 1   | 1.50                | C          | 503.1 |
| 202        | <br>异构体 1   | 1.55                | C          | 601.2 |
| [0573] 203 | <br>异构体 2  | 1.34                | C          | 487.2 |
| 204        | <br>异构体 2 | 1.47                | C          | 523.1 |
| 205        | <br>异构体 2 | 1.46                | C          | 503.2 |
| 206        | <br>异构体 2 | 1.61                | C          | 529.3 |

[0574] 实施例207

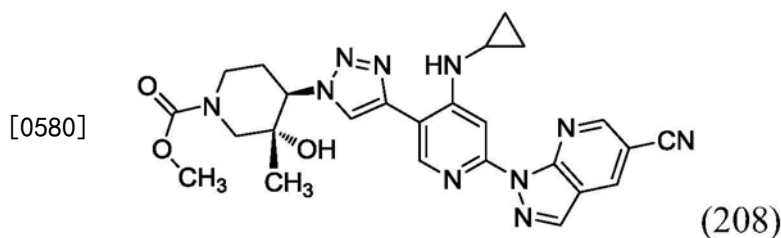
[0575] 1-(4-(环丙基氨基)-5-(1-((反式)-4-羟基哌啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0577] 实施例207使用实施例176及177中所述的方法,由(反式)-3-叠氮基-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯、2-氯-N-环丙基-5-乙炔基吡啶-4-胺及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 487.2 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC rt=1.29min (条件C); <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.06 (s, 1H), 9.02 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.34 (td, J=10.3, 4.4Hz, 1H), 3.96 (td, J=10.2, 4.9Hz, 1H), 3.26 (dd, J=11.9, 3.9Hz, 1H), 3.04 (d, J=12.8Hz, 1H), 2.96 (t, J=11.8Hz, 1H), 2.72-2.58 (m, 3H), 2.00 (d, J=13.8Hz, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 0.91 (d, J=5.0Hz, 2H), 0.61 (br. s., 2H)。

[0578] 实施例208

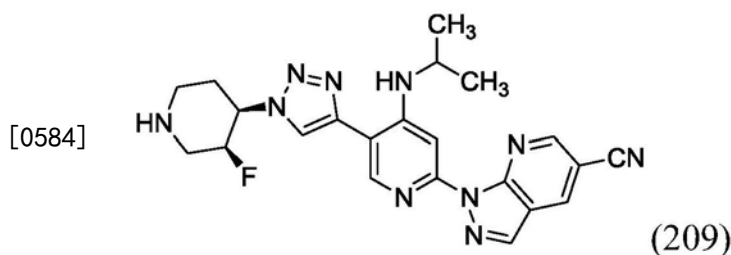
[0579] (反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(环丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-羟基-3-甲基哌啶-1-羧酸甲酯



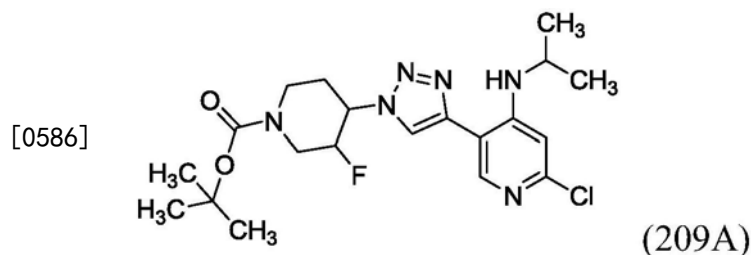
[0581] 实施例208使用实施例195中所述的通用方法,用1-甲基-7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸甲酯(WO 2005/066176)取代7-氧杂-3-氮杂二环[4.1.0]庚烷-3-羧酸叔丁酯及用2-氯-N-环丙基-5-乙炔基吡啶-4-胺取代2-氯-N-异丙基-5-乙炔基吡啶-4-胺且省略步骤3及4制备。LCMS 515.3 (M+H)<sup>+</sup>; HPLC rt=1.50min (条件C)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.11 (d, J=1.3Hz, 1H), 9.05 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.63 (dd, J=12.1, 4.0Hz, 1H), 4.15 (br. s., 1H), 4.03-3.79 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.17-2.92 (m, 2H), 2.33 (d, J=9.1Hz, 1H), 2.10 (d, J=10.4Hz, 1H), 1.06-0.87 (m, 5H), 0.68 (br. s., 2H)。

[0582] 实施例209

[0583] 1-(5-(1-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

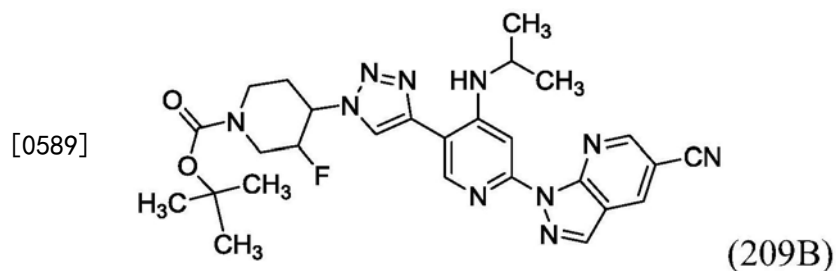


[0585] 中间体209A:4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0587] 搅拌的(反式)-4-叠氮基-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体198A)(117mg, 0.483mmol)于无水二氯甲烷(5mL)中的溶液冷却至-78℃且用二乙基氨基三氟化硫(0.096mL, 0.724mmol)处理。将混合物在-78℃搅拌2小时,接着使其达到室温且搅拌18小时。反应混合物倾倒入搅拌的冰冷却饱和碳酸钠溶液(10mL)中。使混合物达到室温且搅拌48小时。分离各层,将水相用二氯甲烷(5mL)萃取两次,且合并的有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。在2打兰小瓶中,搅拌的粗物质(108mg, 0.44mmol)、2-氯-5-乙炔基-N-异丙基吡啶-4-胺(79mg, 0.41mmol)及抗坏血酸钠(12mg, 0.06mmol)于1:1tBuOH/水(1mL)中的混合物用硫酸铜(II)(3mg, 0.02mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在50℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释,且浑浊混合物用水洗涤3次且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩。粗物质的LCMS检测到顺式与反式异构体的约4:1混合物。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用0.5%至10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱10倍柱体积进行色谱纯化。色谱未拆分出两种异构体。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(134mg, 77%产率)。LCMS 439.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0588] 中间体209B:4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0590] 4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯使用中间体10E中所述的条件,由4-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯及1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈制备。LCMS 547.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0591] 实施例209:

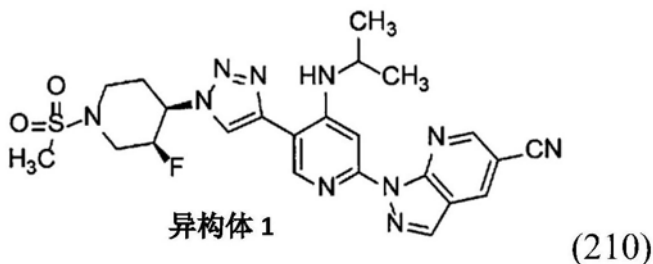
[0592] 搅拌的4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(91mg, 0.166mmol)于二氯甲烷(2mL)中的溶液冷却至5℃且用TFA(1mL)处理。使反应混合物达到室温且搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷(10mL)浓缩3次以移除残

余TFA。大部分粗物质原样用于下一步中。一部分粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:Waters XBridge C18,19×250mm,5 $\mu$ m粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经25分钟5-100%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(1-((顺式)-3-氟哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA。LCMS 515.3 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC *rt*=1.50min(条件C);<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 9.05 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69-8.58 (m, 2H), 8.34-8.21 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.57-5.07 (m, 2H), 4.08-3.73 (m, 2H), 3.72-3.32 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.4Hz, 6H)。若干质子的峰在该图谱中缺失,可能归因于在数据处理期间所用的水抑制算法。

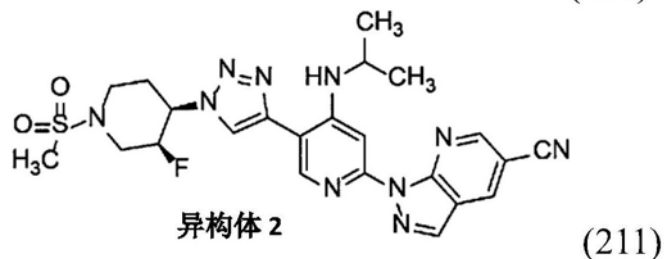
[0593] 实施例210及211

[0594] 1-(5-(1-((反式)-3-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈, 异构体1 (210)

[0595] 1-(5-(1-((反式)-3-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈, 异构体2 (211)



[0596]



[0597] 搅拌的1-(5-(1-(3-氟哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2TFA(74.2mg,0.11mmol)于二氯甲烷(2mL)及三乙胺(80 $\mu$ L,0.55mmol)中的溶液冷却至5℃且用甲磺酰氯(8.6 $\mu$ L,0.11mmol)处理。使反应混合物达到室温且搅拌1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用5%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。两种异构体紧密洗脱在一起。将仅仅含有第二洗脱(主要)峰的馏分汇集且静置。将含有两个峰的馏分汇集且真空浓缩。残余物经由MPLC,在24g硅胶柱上,以40mL/min用4%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将仅仅含有第二洗脱峰的馏分与来自第一次的那些馏分合并并且真空浓缩,得到呈黄色固体状的1-(5-(1-((顺式)-3-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(22mg,0.041mmol,37.0%产率)。LCMS525.4 (M+H)<sup>+</sup>。对映异构体由18mg外消旋体,通过手性HPLC,使用以下条件拆分:柱:Chiral IC 3×25cm,5 $\mu$ m;柱温35℃;流速:150mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/[MeOH/CH<sub>3</sub>CN/NH<sub>4</sub>OH=50/50/0.01]=50/50;检测器波长:254nm;注射:0.5mL(1.8mg/mL);分离程

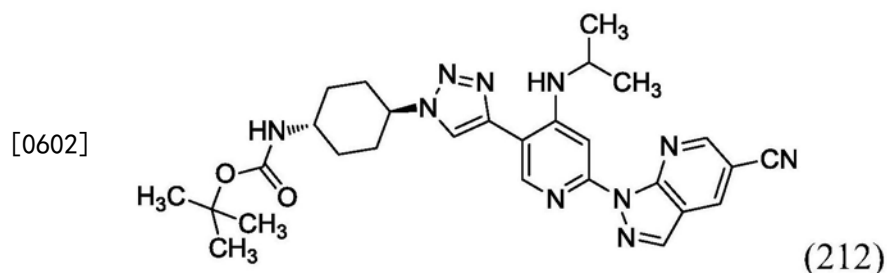
序:堆叠注射(各循环3.0min)。

[0598] 将含有第一洗脱峰的馏分汇集且浓缩,得到实施例210。LCMS 525.0 (M+H)<sup>+</sup>;HPLC rt=7.64min(条件A)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ8.96 (d,J=2.0Hz,1H),8.54 (s,1H),8.52 (d,J=2.0Hz,1H),8.39 (s,1H),8.28 (d,J=6.8Hz,1H),8.03 (s,1H),7.57 (s,1H),5.06 (dtd,J=48.4,9.2,5.5Hz,1H),4.74-4.61 (m,1H),4.40-4.29 (m,1H),4.05 (d,J=12.8Hz,1H),3.96 (dq,J=13.0,6.5Hz,1H),3.13-3.02 (m,2H),2.97 (s,3H),2.68-2.46 (m,2H),1.44 (d,J=6.4Hz,6H)。

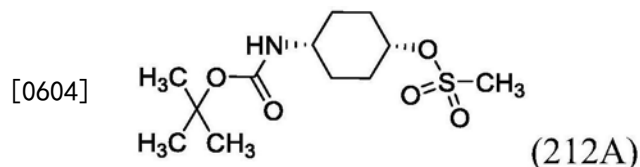
[0599] 将含有第二洗脱峰的馏分汇集且浓缩,得到实施例211。LCMS 525.0 (M+H)<sup>+</sup>,HPLC rt=7.70min(条件A);<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ8.96 (d,J=2.0Hz,1H),8.54 (s,1H),8.52 (d,J=2.0Hz,1H),8.39 (s,1H),8.28 (d,J=6.8Hz,1H),8.03 (s,1H),7.57 (s,1H),5.06 (dtd,J=48.4,9.2,5.5Hz,1H),4.74-4.61 (m,1H),4.40-4.29 (m,1H),4.05 (d,J=12.8Hz,1H),3.96 (dq,J=13.0,6.5Hz,1H),3.13-3.02 (m,2H),2.97 (s,3H),2.68-2.46 (m,2H),1.44 (d,J=6.4Hz,6H)。

[0600] 实施例212

[0601] ((反式)-4-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

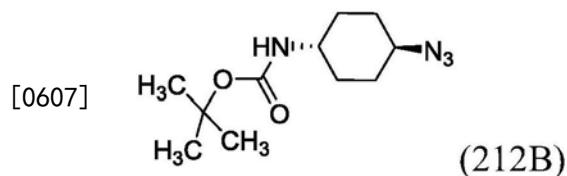


[0603] 中间体212A:甲磺酸(1s,4s)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己酯



[0605] 甲磺酸(顺式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己酯使用中间体168A中所述的条件,由甲磺酰氯及((顺式)-4-羟基环己基)氨基甲酸叔丁酯制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,氯仿-d) δ4.93-4.88 (m,1H),4.48 (br.s.,1H),3.55 (br.s.,1H),3.03 (s,3H),2.16-2.01 (m,2H),1.95-1.81 (m,2H),1.80-1.69 (m,2H),1.65-1.53 (m,2H+水),1.47 (s,9H)。

[0606] 中间体212B:((1r,4r)-4-叠氮基环己基)氨基甲酸叔丁酯



[0608] 在20mL小瓶中,将甲磺酸(顺式)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)环己酯(815mg,2.78mmol)于DMF(5mL)中的溶液用叠氮化钠(199mg,3.06mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在90℃搅拌18小时,此刻,通过TLC判断其完成。反应混合物真空浓缩,且残余物吸收

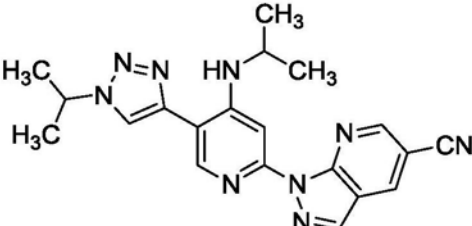
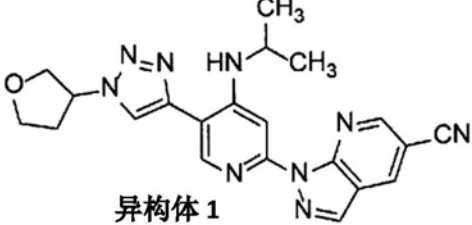
于乙酸乙酯 (15mL) 中。浑浊溶液用水洗涤一次, 用10%氯化锂溶液洗涤3次, 用盐水洗涤一次, 接着经硫酸钠干燥且真空浓缩, 得到呈无色固体状的 ((反式)-4-叠氮基环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (615mg, 92% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$  4.39 (br. s., 1H), 3.45 (br. s., 1H), 3.29 (tt,  $J=11.2, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.56-1.36 (m, 11H), 1.27-1.12 (m, 2H)。粗物质原样用于下一步。

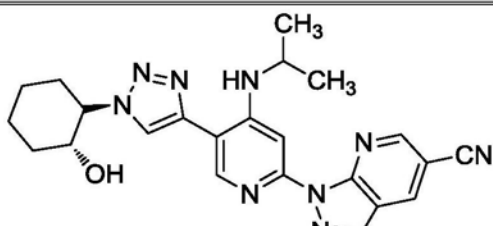
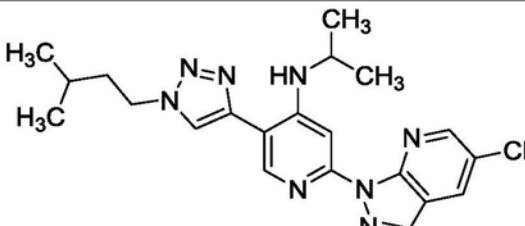
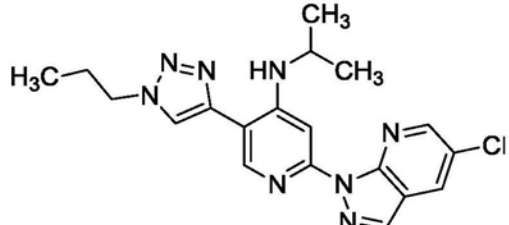
[0609] 实施例212:

[0610] 实施例212使用实施例99 (方法B) 中所述的条件, 由1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4- $b$ ]吡啶-5-甲腈及 ((反式)-4-叠氮基环己基) 氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS  $543.2 (\text{M}+\text{H})^+$ , HPLC  $\text{rt}=2.07\text{min}$  (条件C);  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.05 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 9.03 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (dq,  $J=13.0, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 2.21 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.51-1.36 (m, 11H), 1.32 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H)。

[0611] 根据针对以上实施例所概述的操作制备的其他化合物显示于表13中。

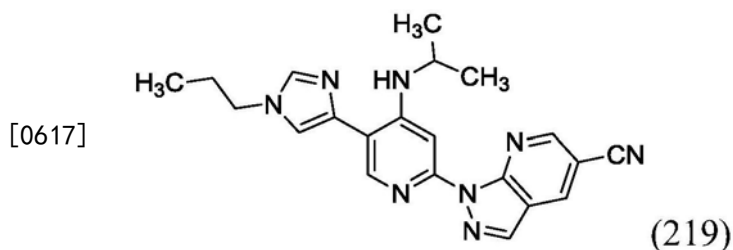
[0612] 表13

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 213           |  | 1.73                | E          | 388.3 |
| [0613]<br>214 |  | 7.18                | A          | 416.1 |
| 215           |  | 7.16                | A          | 416.1 |

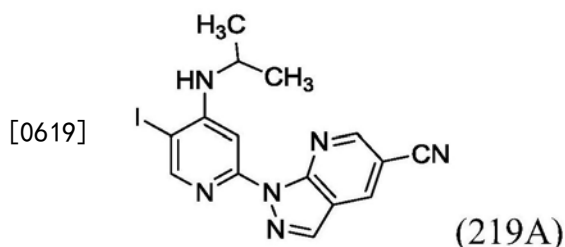
| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 216           |   | 7.49                | D          | 444.1 |
| [0614]<br>217 |   | 2.30                | C          | 425.3 |
| 218           |  | 2.02                | C          | 397.3 |

[0615] 实施例219

[0616] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-甲腈



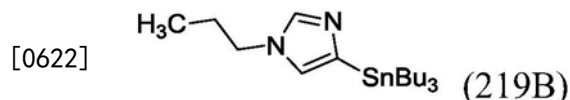
[0618] 中间体219A: 1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0620] 向6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)烟酸钾(400mg, 1.11mmol)于DMF(3mL)及水(1mL)中的溶液添加(二乙酰氧基碘)苯(214mg, 0.67mmol)。将混合物在60℃加热0.5小时,接着添加NIS(275mg, 1.22mmol),且继续加热过夜。冷却反应混合物,添加水,且用EtOAc萃取。将萃取物用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(饱和水溶液)及盐水洗涤。接着干燥有机萃取物(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,且浓缩。粗物质经由柱色谱法来纯化,得到呈黄色固体状的1-(5-碘-4-

(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(376mg,84%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.60(s,1H),8.49(d,J=2.0Hz,1H),8.36(s,1H),7.42(s,1H),4.79(d,J=6.8Hz,1H),3.89(d,J=6.6Hz,1H),1.38(d,J=6.4Hz,6H)。LCMS:405.2(M+H)。

[0621] 中间体219B:1-丙基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑



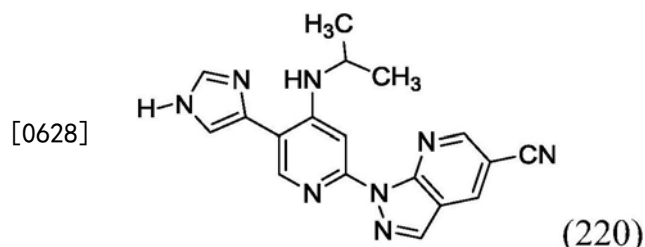
[0623] 在室温向4-碘-1-丙基-1H-咪唑(165mg,0.7mmol)于无水THF(3mL)中的溶液添加乙基溴化镁(1.4mL,1.4mmol,1M THF溶液)。将混合物在室温搅拌1小时,接着添加三丁基氯甲锡烷(228mg,0.7mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LC-MS证实形成产物。混合物真空浓缩,在此步骤未进一步纯化。

[0624] 实施例219:

[0625] 向1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg,0.05mmol)于无水DMF(0.5mL)中的溶液添加1-丙基-4-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑(39.5mg,0.1mmol)、四(三苯基膦)钯(5mg,5 $\mu$ mol)及碘化亚铜(I)(0.94mg,5 $\mu$ mol)。混合物用N<sub>2</sub>净化,接着在80℃加热过夜。冷却至室温后,反应混合物经由制备型HPLC直接纯化,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-丙基-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(4.4mg,23%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.97(d,J=11.4Hz,2H),8.58(s,1H),8.06(d,J=3.1Hz,2H),7.73(s,1H),7.17(s,1H),3.99(br m,2H),1.78(br,2H),1.38(br m,6H),0.85(br s,3H);LCMS:387.2(M+H);HPLC rt 1.73min,条件C。

[0626] 实施例220

[0627] 1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

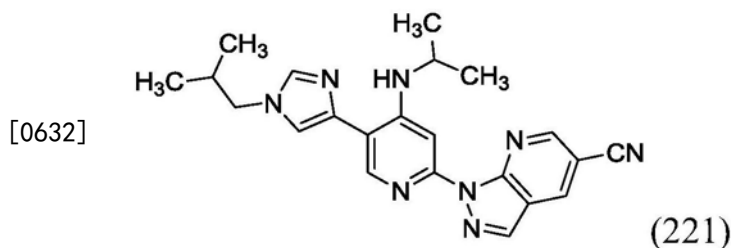


[0629] 向1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,0.124mmol)及4-(三丁基甲锡烷基)-1-三苯基-1H-咪唑(82mg,0.136mmol)于1,4-二噁烷(1mL)中的混合物添加四(三苯基膦)钯(0)(14.3mg,0.012mmol)。反应容器用N<sub>2</sub>净化,密封,且在100℃加热过夜。反应混合物冷却至室温且经由柱色谱法直接纯化。将产物浓缩且用TFA(1mL)/DCM(1mL)处理过夜。反应混合物浓缩且经由柱色谱法纯化,得到呈黄色固体状的1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(23mg,53%产率)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ 9.02(s,1H),8.81(s,1H),8.60(s,1H),8.43-8.26(m,1H),7.94(s,1H),7.86(s,1H),7.59(s,2H),7.33-7.21(m,1H),4.06-3.94(m,1H),1.46(d,J=6.4Hz,6H);LC/MS:354.3(M+H);HPLC rt 4.08min,条件A。

[0630] 实施例221

[0631] 1-(5-(1-异丁基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

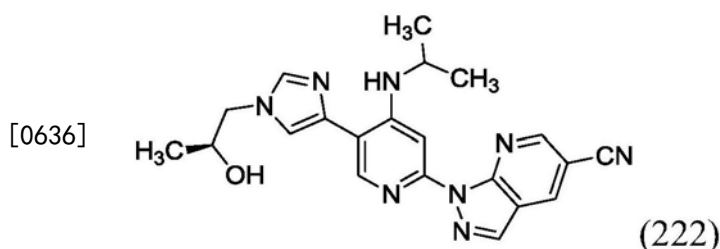
b]吡啶-5-甲腈



[0633] 向1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(6mg, 0.017mmol)及1-碘-2-甲基丙烷(3.85mg, 0.021mmol)于DMF(0.1mL)中的溶液添加叔丁醇钾(3.91mg, 0.035mmol)。将混合物在室温搅拌过夜且产物经由制备型HPLC直接分离,得到1-(5-(1-异丁基-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(3.1mg, 44%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.11(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.47(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.51(br s, 1H), 3.90(m, 3H), 2.10(m, 1H), 1.33(m, 6H), 0.90(m, 6H); LC/MS: 401.2(M+H); HPLC rt 1.91min, 条件C。

[0634] 实施例222

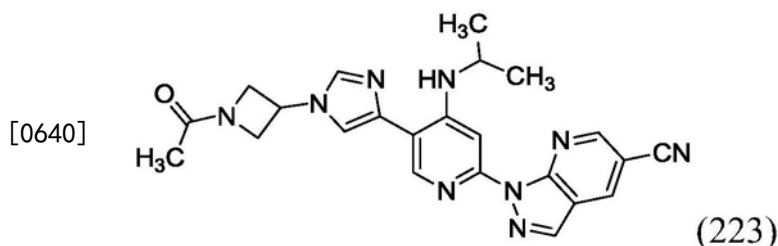
[0635] (S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0637] 向1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg, 0.03mmol)于DMF(0.1mL)中的溶液添加(S)-2-甲基环氧乙烷(3.4mg, 0.06mmol)及氢化钠(2.3mg, 0.06mmol, 60%)。将混合物在室温搅拌过夜且产物经由制备型HPLC直接分离,得到(S)-1-(5-(1-(2-羟基丙基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.9mg, 7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.02(m, 3H), 8.61(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.16(s, 1H), 4.05-3.77(m, 4H), 1.28(m, 6H), 1.10(m, 3H); LC/MS: 403.2(M+H); HPLC rt 1.36min, 条件C。

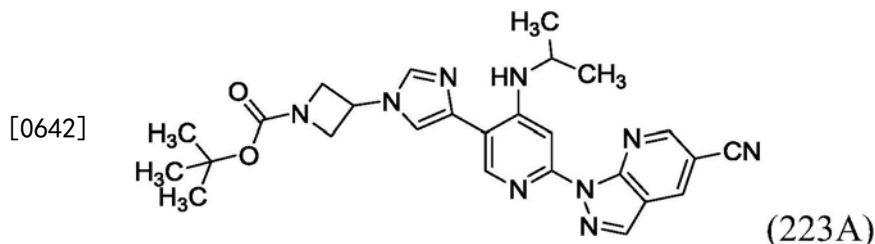
[0638] 实施例223

[0639] 1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0641] 中间体223A: 3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)

吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



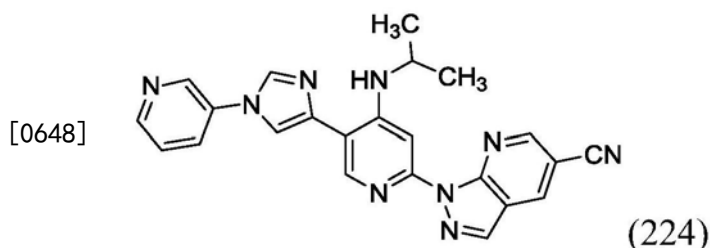
[0643] 向1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg,0.06mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液添加叔丁醇钾(6.5mg,0.06mmol)及3-碘氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(38mg,0.134mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。混合物添加水,搅拌,且过滤,得到3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(16mg,55%产率),其直接用于下一步中。

[0644] 实施例223:

[0645] 向3-(4-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-1-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(10mg,10 $\mu$ mol)于DCM(1mL)中的溶液添加4N HCl的1,4-二噁烷溶液(0.5mL)。将混合物在室温搅拌1小时,接着浓缩。添加DMF(0.5mL),接着添加HOBt(1.5mg,0.011mmol)、EDCI(2.1mg,0.011mmol)、三乙胺(2.5mg,0.025mmol)及乙酸(0.60mg,10 $\mu$ mol)。将混合物在室温搅拌过夜且产物经由制备型HPLC直接纯化,得到1-(5-(1-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)-1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.7mg,15%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.02(d,J=5.6Hz,2H),8.84(d,J=7.4Hz,1H),8.60(s,1H),8.54(s,1H),8.20(s,1H),8.12-8.0(m,1H),7.18(s,1H),5.24(br.s.,1H),4.68-4.58(m,1H),4.45-4.31(m,2H),4.16-4.07(m,1H),3.77(d,J=6.6Hz,1H),1.84(s,3H),1.27(d,J=6.2Hz,6H);LC/MS:442.2(M+H);HPLC rt 1.32min,条件C。

[0646] 实施例224

[0647] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0649] 向1-(5-(1H-咪唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg,0.03mmol)于MeOH(0.5mL)中的溶液添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)吡啶(6mg,0.03mmol)及Cu<sub>2</sub>O(0.80mg,5.8 $\mu$ mol)。将混合物在室温在空气中搅拌过夜。产物经由制备型HPLC直接纯化,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.8mg,6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.12-8.99(m,3H),8.79-8.73(m,1H),8.69-8.59(m,3H),8.57-8.49(m,1H),8.26-8.19(m,1H),7.68-7.58(m,1H),7.26(br.s.,1H),7.15(s,1H),7.05(s,1H),

3.87-3.75 (m, 1H) , 1.30 (d, J=6.1Hz, 6H) ;LC/MS:421.8 (M+) ;HPLC rt 1.23min, 条件D。

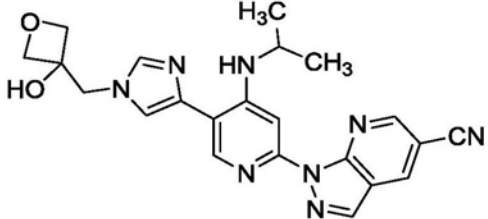
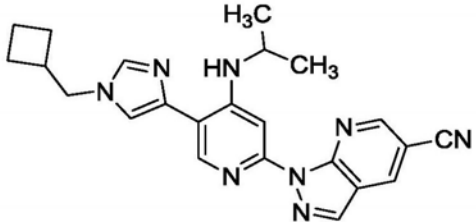
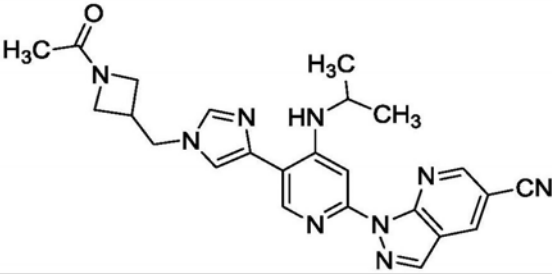
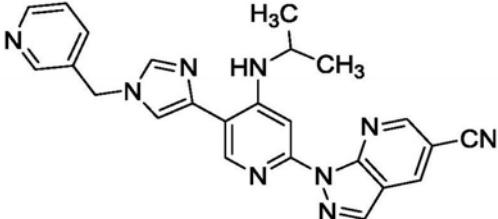
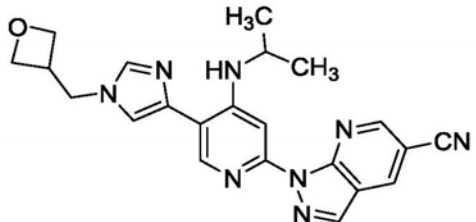
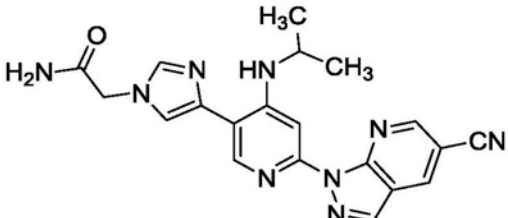
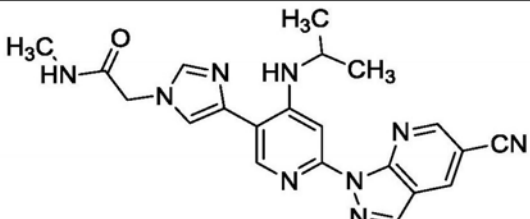
[0650] 表14中的实施例使用针对实施例224所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0651] 表14

|        |               |    |                     |            |      |
|--------|---------------|----|---------------------|------------|------|
| [0652] | 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS |
|--------|---------------|----|---------------------|------------|------|

[0653]

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 225   |    | 1.76                | C          | 387.2 |
| 226   |    | 1.62                | C          | 409.1 |
| 227   |    | 1.64                | C          | 373.2 |
| 228   |    | 1.50                | C          | 417.1 |
| 229   |    | 1.82                | C          | 399.1 |
| 230   |    | 1.93                | C          | 435.1 |
| 231   |    | 1.34                | C          | 472.2 |

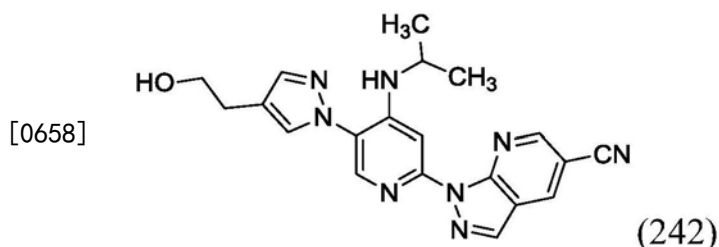
| 实施例编号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 232   |     | 1.54                | C          | 429.1 |
| 233   |     | 1.96                | C          | 413.3 |
| 234   |   | 1.33                | C          | 456.3 |
| 235   |   | 1.00                | D          | 436.2 |
| 236   |   | 1.41                | D          | 415.2 |
| 237   |   | 1.27                | C          | 402.2 |
| 238   |  | 1.00                | D          | 416.0 |

[0654]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|---------------------|------------|-------|
| 239           |    | 1.17                | D          | 436.2 |
| [0655]<br>240 |    | 1.15                | D          | 431.0 |
| 241           |    | 1.64                | D          | 463.3 |

[0656] 实施例242

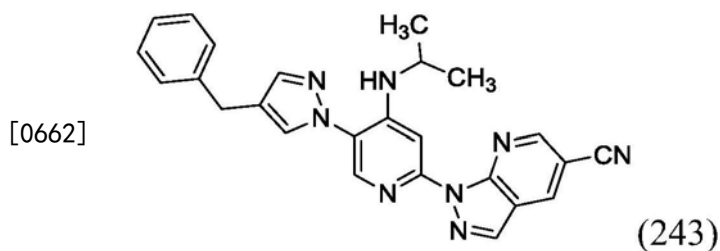
[0657] 1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0659] 在20mL微波小瓶中,在室温在搅拌下1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,0.12mmol)、2-(1H-吡唑-4-基)乙醇(13.9mg,0.12mmol)、碳酸钾(51.3mg,0.37mmol)及N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺(6.54mg,0.074mmol)混合在1,4-二噁烷(1mL)中。在氮气中鼓泡的同时,添加碘化亚铜(I)(4.71mg,0.025mmol)且将混合物封盖,且在搅拌下在110℃加热5小时。冷却后,反应混合物过滤,且滤液在高真空下浓缩且残余物溶于DMF中进行纯化。产物经由制备型HPLC纯化,得到1-(5-(4-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(4.4mg,8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.11-8.97(m,2H),8.65(br s,1H),8.36(br s,1H),8.17(s,1H),7.77(s,1H),7.39(br s,1H),7.26(d,J=7.3Hz,1H),4.76(br s,1H),3.84-3.74(m,1H),3.67-3.59(m,2H),2.67(t,J=6.9Hz,2H),1.24(d,J=6.2Hz,6H);LC/MS:389.0(M+H);HPLC rt 1.37min,条件C。

[0660] 实施例243

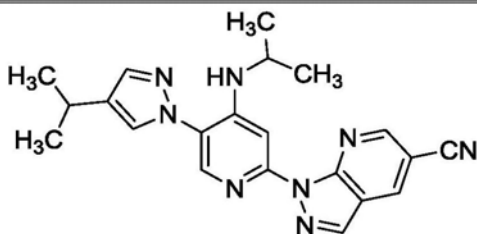
[0661] 1-(5-(4-苄基-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

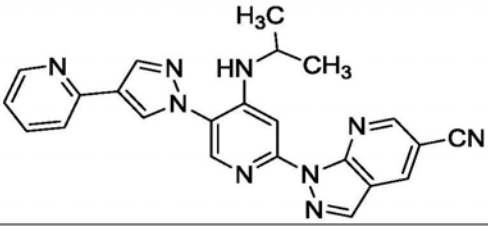
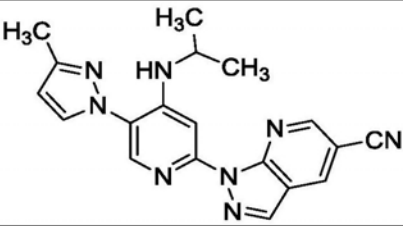
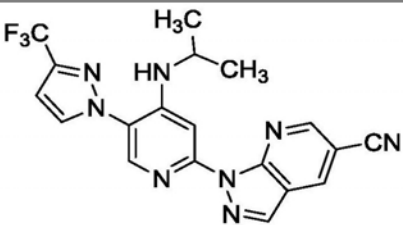
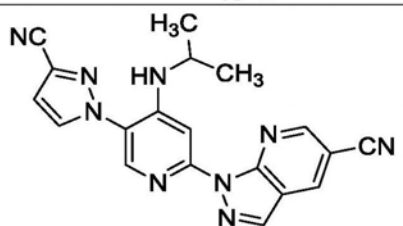
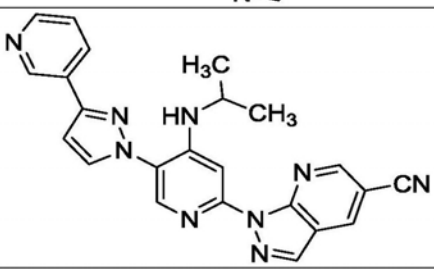
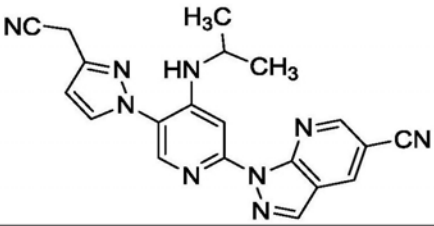
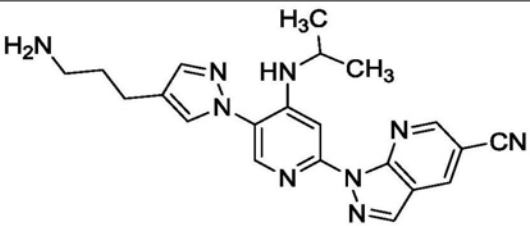


[0663] 向1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg, 0.025mmol)于1,4-二噁烷(0.5mL)中的溶液添加4-苄基-1H-吡唑(4.70mg, 0.030mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.13mg, 1.24μmol)及Xantphos(1.43mg, 2.5μmol)。混合物用N<sub>2</sub>净化,接着在85℃加热3小时。混合物冷却且产物经由制备型HPLC直接纯化,得到1-(5-(4-苄基-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.0mg, 9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.98(dd, J=11.4, 1.8Hz, 2H), 8.59(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.42-7.25(m, 5H), 7.18(s, 1H), 5.39(s, 2H), 5.34(d, J=7.7Hz, 1H), 3.74(d, J=7.0Hz, 1H), 1.21(d, J=6.3Hz, 6H); LC/MS: 435.3 (M+H); HPLC rt 1.76min, 条件C。

[0664] 表15中的实施例使用针对实施例243所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0665] 表15

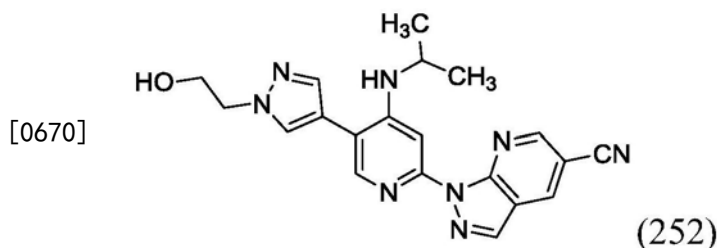
| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| [0666]<br>244 |  | 2.05                | C          | 387.2 |

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 245           |     | 1.72                | C          | 422.2 |
| 246           |     | 1.72                | C          | 359.1 |
| 247           |     | 1.96                | C          | 413.1 |
| 248           |    | 1.36                | D          | 370.0 |
| 249           |   | 1.63                | C          | 422.1 |
| 250           |   | 1.52                | C          | 384.1 |
| 251           |  | 1.45                | C          | 402.3 |

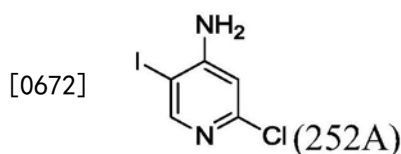
[0668] 实施例252

[0669] 1-(5-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡啶-5-甲腈

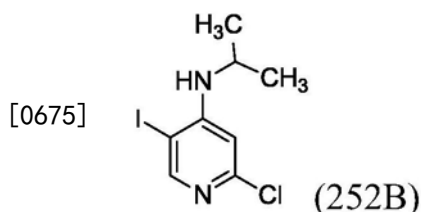


[0671] 中间体252A:2-氯-5-碘吡啶-4-胺



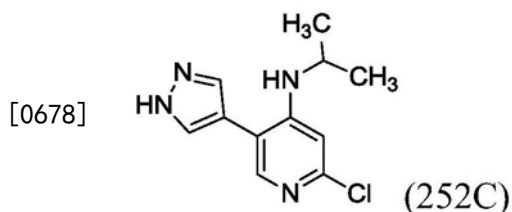
[0673] 向搅拌的2-氯吡啶-4-胺 (5g, 39mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液添加NIS (8.75g, 39mmol)。接着反应混合物在80℃加热3小时。混合物冷却且真空移除DMF。残余物分配于EtOAc与水之间且分离各层。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。产物经由柱色谱法 (10% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到2-氯-5-碘吡啶-4-胺 (4g, 39% 产率)。LCMS: 254.8 (M<sup>+</sup>)。用12% EtOAc/石油醚进一步洗脱, 得到2-氯-3-碘吡啶-4-胺 (4g, 39% 产率)。

[0674] 中间体252B:2-氯-5-碘-N-异丙基吡啶-4-胺



[0676] 在0℃向搅拌的2-氯-5-碘吡啶-4-胺 (4g, 15.7mmol) 于DMF (40mL) 中的溶液添加NaH (2.26g, 47.2mmol)。使混合物温热至室温, 接着在80℃加热。逐滴添加含2-碘丙烷 (3.14mL, 31.4mmol) 的4mL DMF且继续加热4小时。混合物冷却至室温且用碎冰淬灭。产物用DCM (2×20mL) 萃取且有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。经由柱色谱法 (10% EA/石油醚) 纯化, 得到呈无色液体状的2-氯-5-碘-N-异丙基吡啶-4-胺 (2.8g, 60% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 1.32-1.27 (m, 6H); LC/MS: 296.6 (M<sup>+</sup>)。

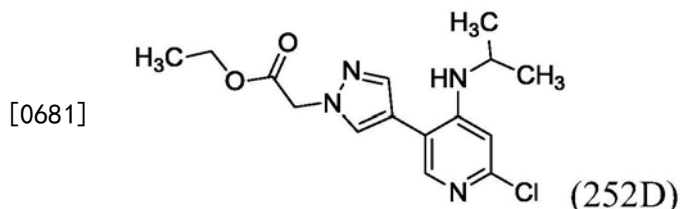
[0677] 中间体252C:2-氯-N-异丙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺



[0679] 向2-氯-5-碘-N-异丙基吡啶-4-胺 (500mg, 1.7mmol) 于DMF (10mL) 及水 (1mL) 中的搅拌溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (496mg, 1.7mmol) 及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (700mg, 5.06mmol)。混合物经由氮气鼓泡脱气2分钟且添加第二代Xphos前催化剂 (133mg, 0.169mmol) 且再继续脱气2分钟。将混合物密封且在100℃加热3小

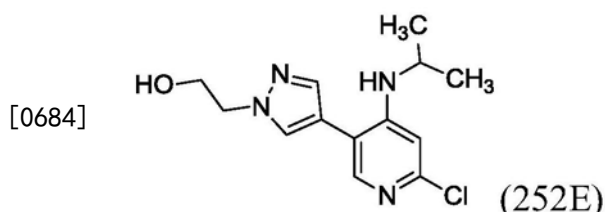
时。反应混合物冷却且浓缩。添加EtOAc (150mL) 且有机层用冰冷水 (2×20mL) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩。产物经由柱色谱法 (30% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到2-氯-N-异丙基-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-胺 (250mg, 63% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.14 (br s, 1H) 7.94-8.03 (m, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.70 (s, 1H) 6.61 (s, 1H) 5.76 (s, 1H) 5.29 (d, J=8.53Hz, 3H) 3.74 (dq, J=14.37, 6.42Hz, 1H) 1.01-1.35 (m, 6H); LC/MS: 236.9 (M<sup>+</sup>)。

[0680] 中间体252D: 2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙酸乙酯



[0682] 向2-氯-N-异丙基-5-(1H-吡唑-4-基) 吡啶-4-胺 (150mg, 0.63mmol) 于DMF (2mL) 中的搅拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (310mg, 0.95mmol) 及溴乙酸乙酯 (0.085mL, 0.76mmol)。反应混合物在密封管中在100℃加热15小时。反应混合物冷却且移除DMF。残余物用50mL乙酸乙酯稀释且用水 (2×20mL) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。残余物经由柱色谱法 (25% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙酸乙酯 (140mg, 68% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.06 (s, 1H) 7.81-7.87 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 6.64 (s, 1H) 5.17-5.24 (m, 1H) 5.12 (s, 2H) 4.12-4.25 (m, 2H) 3.76 (dq, J=14.49, 6.38Hz, 1H) 1.20-1.29 (m, 3H) 1.12-1.18 (m, 6H); LC/MS: 322.7 (M<sup>+</sup>)。

[0683] 中间体252E: 2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙醇



[0685] 在0℃向搅拌的2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙酸乙酯 (140mg, 0.43mmol) 于THF (6mL) 中的溶液逐滴添加LAH/THF (0.88mL, 0.88mmol)。使反应混合物温热至室温且搅拌1小时。反应混合物用饱和硫酸钠溶液淬灭, 经硅藻土过滤, 且用乙酸乙酯洗涤。蒸发滤液, 得到2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙醇 (100mg, 82% 产率), 其直接用于下一步中。

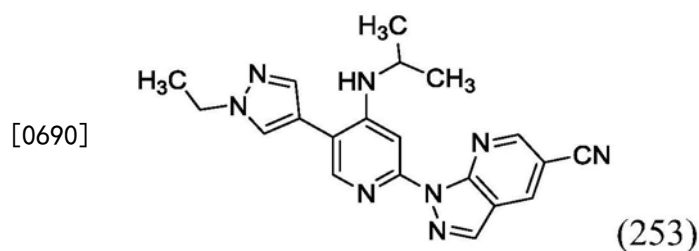
[0686] 实施例252:

[0687] 搅拌的2-(4-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基) 乙醇 (50mg, 0.18mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (25.7mg, 0.18mmol)、XANTPHOS (30.9mg, 0.05mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (73.8mg, 0.534mmol)、LiCl (7.6mg, 0.18mmol) 及ZnCl<sub>2</sub> (7.3mg, 0.05mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用N<sub>2</sub>脱气5分钟, 接着添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (50mg, 0.053mmol)。反应混合物进一步脱气5分钟, 接着在密封管中在120℃加热20小时。反应混合物冷却至室温且经具有EtOAc的硅藻土过滤。将EtOAc洗涤物用20mL 1.5N HCl洗涤且用DCM (2×20mL) 萃取。水层用NaHCO<sub>3</sub>溶液碱化且用10% MeOH/氯仿 (4×50mL) 萃取且有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。化合物通过制备型HPLC进一步纯化且冻干, 得到呈灰白色固体状的1-(5-(1-(2-羟基

乙基)-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(3mg, 4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ8.97(d, J=2.01Hz, 1H) 8.84(d, J=2.01Hz, 1H) 8.53(s, 1H) 8.02-8.10(m, 1H) 7.96(s, 1H) 7.73-7.78(m, 1H) 7.62(br s, 1H) 4.31-4.39(m, 2H) 3.96-4.02(m, 2H) 3.90(dt, J=12.93, 6.34Hz, 1H) 1.28-1.36(m, 6H); LC/MS: 389.2 (M+H); HPLC rt 2.59min, 条件E。

[0688] 实施例253

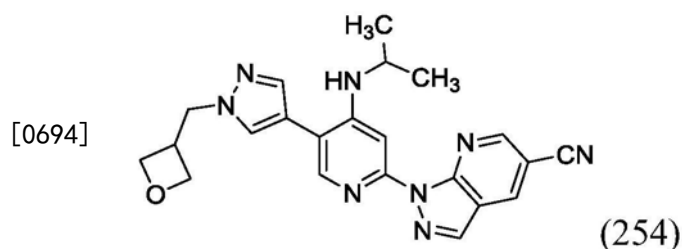
[0689] 1-(5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0691] 将1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg, 0.025mmol)、(1-乙基-1H-吡唑-4-基)硼酸(3.5mg, 0.025mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.8mg, 0.003mmol)及K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>于二噁烷(1mL)中的混合物用N<sub>2</sub>净化且在密封微波小瓶在125℃加热45分钟。混合物冷却至室温且经由制备型HPLC直接纯化, 得到1-(5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(4.3mg, 46%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.97(d, J=11.4Hz, 2H), 8.58(s, 1H), 8.06(d, J=3.1Hz, 2H), 7.73(s, 1H), 7.17(s, 1H), 5.36(d, J=7.8Hz, 1H), 4.20(q, J=7.2Hz, 2H), 1.43(t, J=7.3Hz, 3H), 1.21(d, J=6.3Hz, 6H); LC/MS: 373.2 (M+H); HPLC rt 1.60min, 条件C。

[0692] 实施例254

[0693] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

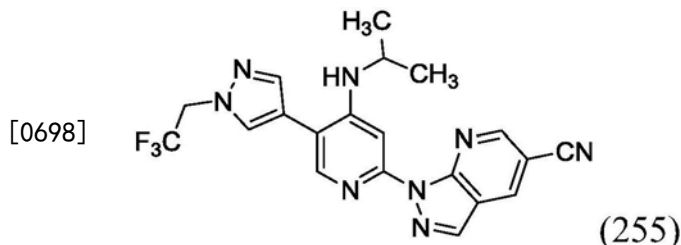


[0695] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(4.8mg, 0.0255mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.3mg, 0.074mmol)及3-(溴甲基)氧杂环丁烷(7.47mg, 0.05mmol)。混合物用N<sub>2</sub>净化, 密封, 且在80℃加热3小时。反应混合物通过LC-MS检查, 证实硼酸酯烷基化。接着向混合物添加1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg, 0.025mmol)及Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.8mg, 2.5μmol), 用N<sub>2</sub>净化, 且在90℃加热2小时。接着混合物冷却至室温且经由制备型HPLC直接纯化, 得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.6mg, 6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.04(s, 2H), 8.75-8.58(m, 1H), 8.11(s, 2H), 7.80(s, 1H), 7.44-7.29(m, 1H), 5.17-4.96(m, 1H), 4.59-4.32(m, 4H), 4.29-

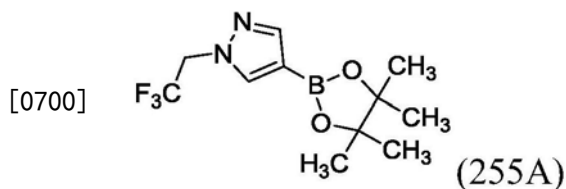
3.94 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 1H), 1.24 (d, J=6.2Hz, 6H); LC/MS: 415.1 (M+H); HPLC rt 1.42min, 条件C。

[0696] 实施例255

[0697] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

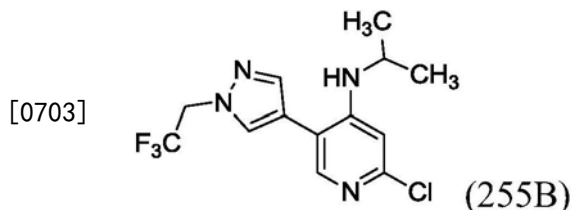


[0699] 中间体255A: 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑



[0701] 向搅拌的4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑 (400mg, 2.06mmol) 于DMF (2mL) 中的溶液添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.0g, 3.1mmol) 及三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯 (0.58mL, 4.1mmol)。混合物在100℃加热2小时。冷却后, 混合物浓缩至干, 接着分配于EtOAc与水之间。分离各层且有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩, 得到粗物质, 其直接用于下一步中。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 4.64-4.76 (m, 2H), 1.32 (s, 12H)。

[0702] 中间体255B: 2-氯-N-异丙基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺



[0704] 向搅拌的5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺 (300mg, 1.202mmol) 于DMF (10mL) 及水 (1mL) 中的溶液添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑 (498mg, 1.8mmol) 及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (498mg, 3.6mmol)。混合物通过氮气鼓泡来脱气2分钟。添加第2代Xphos前催化剂 (95mg, 0.12mmol) 且混合物进一步脱气2分钟。将混合物密封且在100℃加热3小时。冷却后, 混合物浓缩至干, 接着分配于EtOAc (150mL) 与冰水 (20mL) 之间。分离各层且有机层再用冷水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。产物经由柱色谱法 (30% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到2-氯-N-异丙基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺 (170mg, 44% 产率)。LCMS: 319.3 (M+H)。

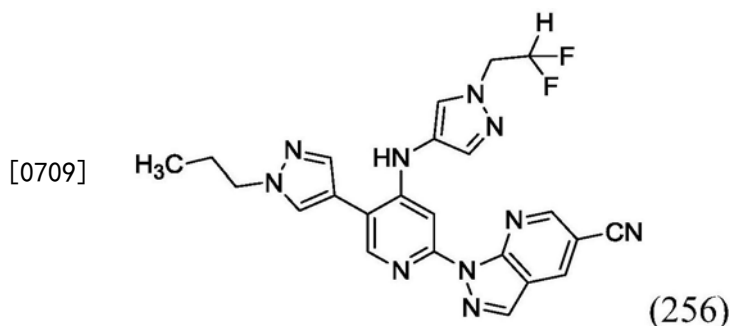
[0705] 实施例255:

[0706] 搅拌的2-氯-N-异丙基-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺 (40mg, 0.13mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (18.1mg, 0.13mmol)、Xantphos (73mg,

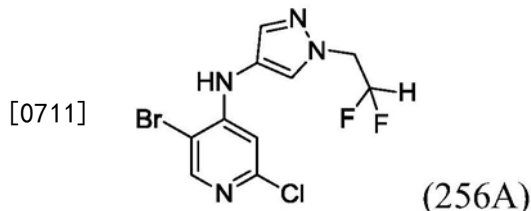
0.13mmol)、 $K_2CO_3$  (52mg, 0.38mmol)、LiCl (5.3mg, 0.13mmol) 及  $ZnCl_2$  (5.1mg, 0.04mmol) 于1, 4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用  $N_2$  脱气5分钟。添加  $Pd_2(dba)_3$  (58mg, 0.063mmol) 且混合物再用  $N_2$  脱气5分钟, 接着在密封管中在120℃加热20小时。反应混合物冷却且经硅藻土垫过滤。将硅藻土用50mL EtOAc淋洗且浓缩的有机滤液经由制备型HPLC纯化, 得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (6mg, 11%产率)。 $^1H$  NMR: (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.08-8.96 (m, 2H), 8.62 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d,  $J=10.5$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.38 (d,  $J=8.0$ Hz, 1H), 5.28-5.14 (m, 2H), 3.77 (dq,  $J=13.4, 6.6$ Hz, 1H), 1.29-1.18 (m, 6H); LCMS 427.3 (M+H); HPLC rt 1.60min, 条件E。

[0707] 实施例256

[0708] 1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

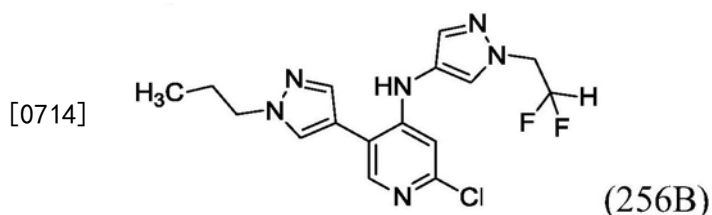


[0710] 中间体256A: 5-溴-2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺



[0712] 向搅拌的5-溴-2,4-二氯吡啶 (1g, 4.41mmol) 于DMA (10mL) 中的溶液添加1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-胺 (0.648g, 4.41mmol) 及DIPEA (3.08mL, 17.6mmol)。将反应混合物在120℃加热14小时。冷却后, 混合物浓缩至干, 接着分配于EtOAc及水之间。分离各层且有机层经  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 且浓缩。产物经由柱色谱法 (15% EtOAc/石油醚) 纯化, 得到5-溴-2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺 (0.55g, 35%产率)。 $^1H$  NMR: (300MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.12-8.28 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 6.13-6.66 (m, 2H) 4.64 (td,  $J=15.11, 3.40$ Hz, 2H); LCMS 338.9 (M+2)。

[0713] 中间体256B: 2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺



[0715] 向搅拌的5-溴-2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺(500mg, 1.481mmol)于DMF(10mL)及水(1mL)中的溶液添加1-丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1H-吡唑(350mg, 1.481mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(614mg, 4.44mmol)。混合物通过氮气鼓泡来脱气2分钟。添加第2代Xphos前催化剂(117mg, 0.15mmol)且混合物进一步脱气2分钟。混合物密封且在100℃加热6小时。冷却后,混合物浓缩至干,接着分配于EtOAc(150mL)与冰水(20mL)之间。分离各层且有机层再用冷水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且浓缩。产物经由柱色谱法(30%EtOAc/石油醚)纯化,得到2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺(155mg, 27%产率)。<sup>1</sup>H NMR: (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.92-7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 6.51-6.19 (m, 2H), 4.63 (td, J=15.11, 3.78Hz, 2H), 4.05-4.19 (m, 2H), 1.84 (sxt, J=7.25Hz, 2H), 0.80-0.96 (m, 3H); LCMS: 367.2 (M+H)。

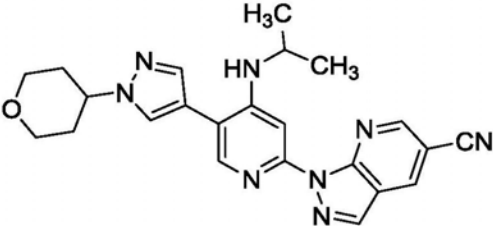
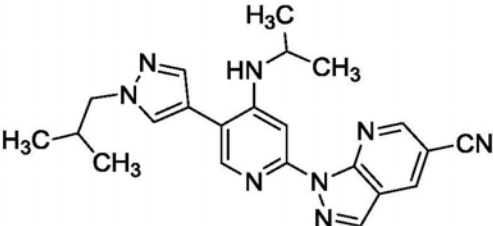
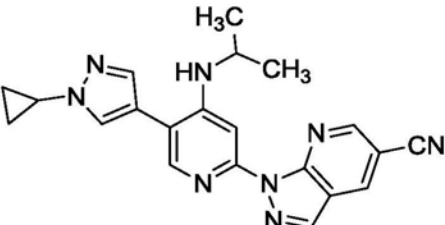
[0716] 实施例256:

[0717] 搅拌的2-氯-N-(1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-4-胺(50mg, 0.136mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg, 0.14mmol)、Xantphos(47mg, 0.08mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(57mg, 0.41mmol)、LiCl(5.8mg, 0.14mmol)及ZnCl<sub>2</sub>(5.6mg, 0.04mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液用N<sub>2</sub>脱气5分钟。添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(37mg, 0.04mmol)且混合物再用N<sub>2</sub>脱气5分钟,接着在密封管中在120℃加热20小时。反应混合物冷却且经硅藻土垫过滤。将硅藻土用50mL EtOAc淋洗且浓缩的有机滤液经由制备型HPLC纯化,得到1-(4-((1-(2,2-二氟乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)-5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg, 30%产率)。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.00 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 6.54-6.19 (m, 1H), 4.64 (td, J=15.2, 3.5Hz, 2H), 4.19-4.08 (m, 2H), 1.95-1.78 (m, 2H), 0.98-0.84 (m, 3H); LCMS 475.2 (M+H); HPLC rt 1.66min, 条件E。

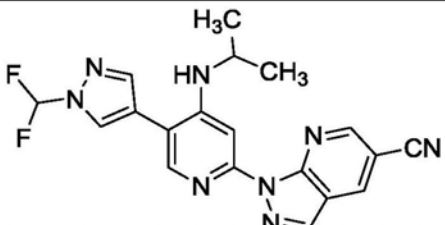
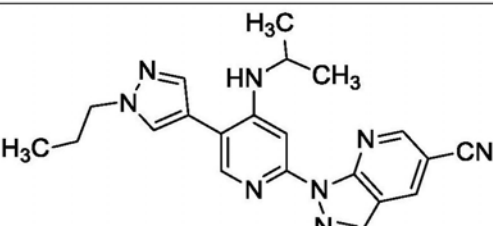
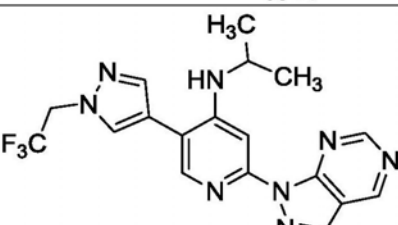
[0718] 表16中的实施例使用针对实施例256所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0719] 表16

[0720]

| 实施例编号 | 结构                                                                                 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 257   |   | 1.82                | E          | 429.2 |
| 258   |   | 1.88                | C          | 398.8 |
| 259   |  | 1.58                | C          | 385.2 |

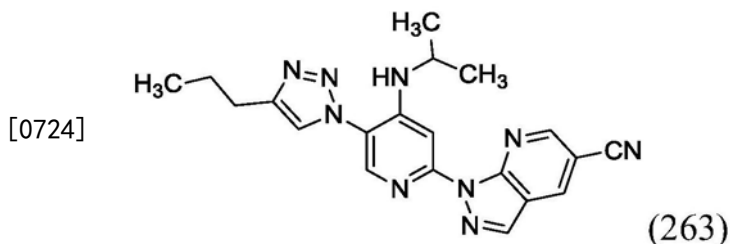
[0721]

| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 260   |  | 1.59                | C          | 395.1 |
| 261   |  | 1.64                | C          | 387.2 |
| 262   |  | 1.35                | E          | 403.3 |

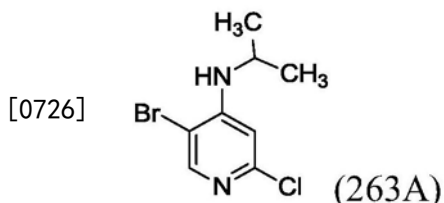
[0722] 实施例263

[0723] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并

[3,4-b]吡啶-5-甲腈

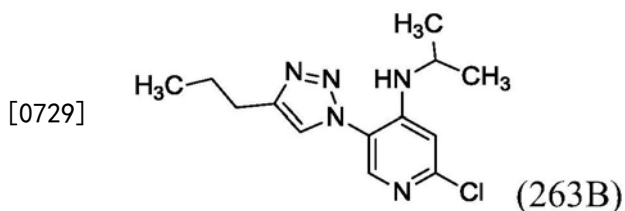


[0725] 中间体263A:5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺



[0727] 在室温向搅拌的5-溴-2,4-二氯吡啶(3.0g,13.22mmol)、异丙基胺(1.7mL,19.83mmol)及许尼希碱(11.6mL,66.1mmol)于DMF(5mL)中的溶液,接着在防护罩后在120℃加热4小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯稀释且用10%LiCl(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到粗物质。产物通过柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到呈无色油状的5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺(1.29g,37%产率)。LCMS m/z 249.0 (M+H)。

[0728] 中间体263B:2-氯-N-异丙基-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺



[0730] 在室温氮气向搅拌的5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺(100mg,0.401mmol)、叠氮化钠(52.1mg,0.801mmol)、抗坏血酸钠(7.94mg,0.040mmol)、N1,N2-二甲基乙-1,2-二胺(10.60mg,0.120mmol)于乙醇(1.4ml)及H<sub>2</sub>O(0.600ml)中的悬浮液中鼓泡5分钟,接着添加碘化亚铜(I)(15.26mg,0.080mmol)及戊-1-炔(136mg,2.0mmol)。反应混合物在90℃加热2小时,冷却至25℃且添加如上另一组试剂。继续加热16小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物用乙酸乙酯(2mL)稀释,过滤,且真空浓缩。通过MPLC(己烷/EtOAc)纯化,得到2-氯-N-异丙基-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺(46mg,37%产率)。LCMS 252.2 (M-N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>。

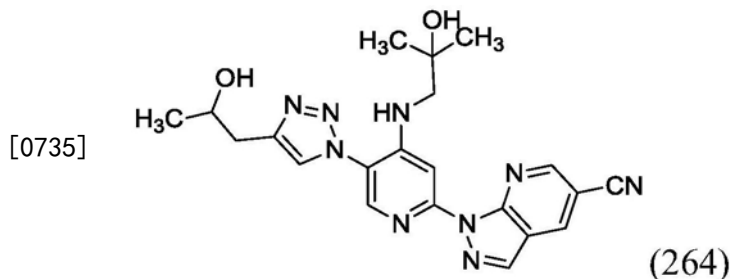
[0731] 实施例263:

[0732] 在20mL微波小瓶中,2-氯-N-异丙基-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺(24mg,0.086mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(18.55mg,0.129mmol)及磷酸三钾(54.6mg,0.257mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的四甲基t-BuXphos(9.07mg,0.019mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(7.86mg,8.58μmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.5mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在90℃加热18小时,此刻,通

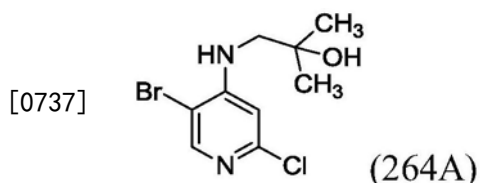
过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯(2mL)稀释,过滤,且真空浓缩。产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA(15mg,34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05(s,1H),9.01(s,1H),8.66(br.s.,1H),8.38(s,1H),8.32(br.s.,1H),7.50(br.s.,1H),6.58(d,J=7.3Hz,1H),3.87-3.76(m,1H),2.72(t,J=7.5Hz,2H),1.72(sxt,J=7.4Hz,2H),1.23(d,J=6.3Hz,6H),0.99(t,J=7.3Hz,3H)。LCMS 388.3(M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.65min,条件C。

[0733] 实施例264

[0734] 1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

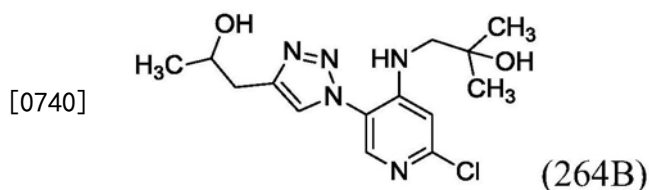


[0736] 中间体264A:1-((5-溴-2-氯吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇



[0738] 接着在室温搅拌的5-溴-2,4-二氯吡啶(500mg,2.20mmol)、1-氨基-2-甲基丙-2-醇(196mg,2.20mmol)及许尼希碱(1.155mL,6.61mmol)于DMA(10mL)中的溶液在防护罩后在100℃加热2小时。反应混合物冷却且用乙酸乙酯稀释且用10%LiCl(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到呈琥珀色油状的1-((5-溴-2-氯吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(650mg,1.744mmol,79%产率)。LCMS m/z 278.8(M+H)。

[0739] 中间体264B:1-((2-氯-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇



[0741] 在室温氮气向搅拌的1-((5-溴-2-氯吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(400mg,1.43mmol)、叠氮化钠(98mg,1.50mmol)、抗坏血酸钠(28.3mg,0.14mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(30.5mg,0.22mmol)于DMSO(10ml)及H<sub>2</sub>O(2ml)中的悬浮液中鼓泡5分钟,接着在室温在搅拌下碘化亚铜(I)(27.2mg,0.14mmol)及戊-4-炔-2-醇(120mg,1.43mmol)混合在一起。氮气鼓泡通过混合物5分钟且接着在70℃加热16小时。反应混合物冷却至25℃且如上加另一组试剂。继续在70℃加热16小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且用水(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓

缩,得到1-((2-氯-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(74mg,11%产率)。LCMS 326.0 (M+H)<sup>+</sup>。

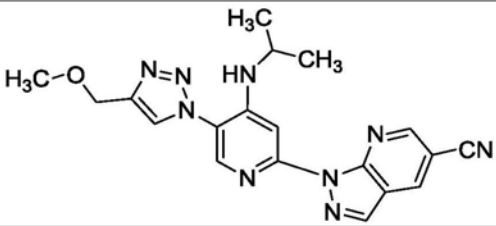
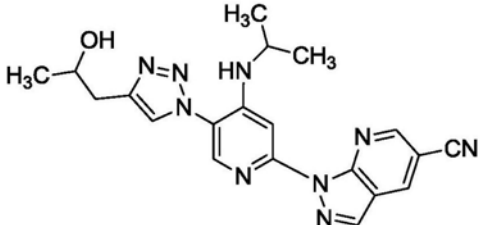
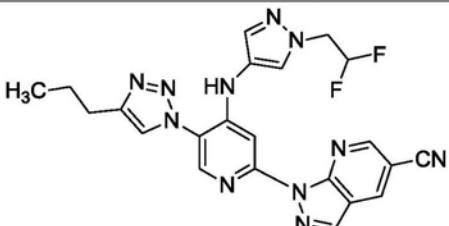
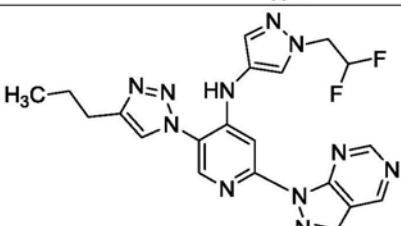
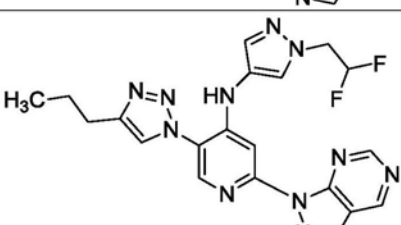
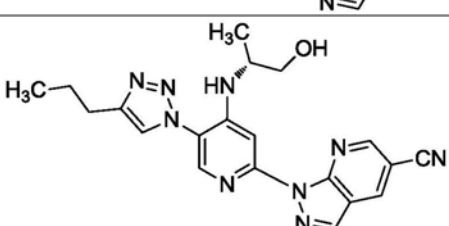
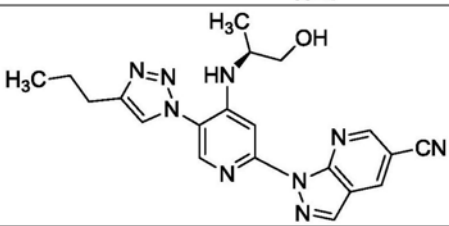
[0742] 实施例264:

[0743] 在20mL微波小瓶中,1-((2-氯-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-基)氨基)-2-甲基丙-2-醇(60mg,0.184mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(26.5mg,0.184mmol)及磷酸三钾(117mg,0.552mmol)于二噁烷(1mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的四甲基t-BuXphos(19.48mg,0.041mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(16.86mg,0.018mmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.5mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在90℃加热18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯(2mL)稀释,过滤,且真空浓缩。产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(4-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈TFA(15mg,13%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.06(d,J=18.0Hz,2H),8.67(br.s.,1H),8.46(s,1H),8.41(br.s.,1H),7.53(br.s.,1H),6.87(br.s.,1H),4.05-3.95(m,1H),3.21(d,J=5.2Hz,2H),2.93-2.70(m,3H),2.55(s,2H),1.16(s,9H)。LCMS 434.2 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.02min,条件C。

[0744] 表17中的实施例使用以上概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0745] 表17

| 实施例编号          | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|----------------|----|---------------------|------------|-------|
| 265<br>单一对映异构体 |    | 1.22                | C          | 404.2 |
| 266            |    | 1.85                | C          | 414.1 |

| 实施例编号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 267   |    | 1.39                | C          | 390.2 |
| 268   |    | 1.22                | C          | 404.2 |
| 269   |    | 1.40                | C          | 476.2 |
| 270   |    | 1.22                | C          | 452.2 |
| 271   |   | 1.34                | C          | 452.0 |
| 272   |  | 1.28                | C          | 404.2 |
| 273   |  | 1.28                | C          | 404.0 |

[0747]

| 实施例编号              | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|--------------------|----|---------------------|------------|-------|
| 274<br>单一对映<br>异构体 |    | 1.02                | G          | 402.1 |
| 275<br>单一对映<br>异构体 |    | 0.52                | D          | 402.1 |
| 276                |    | 1.29                | C          | 402.0 |
| [0748]<br>277      |    | 1.4                 | C          | 402.2 |
| 278                |    | 1.98                | C          | 388.2 |
| 279                |    | 1.39                | C          | 379.3 |
| 280                |    | 1.53                | C          | 403.3 |

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 281   |    | 1.21                | C          | 417.3 |
| 282   |    | 1.92                | C          | 397.1 |
| 283   |    | 1.46                | C          | 430.1 |
| 284   |    | 1.40                | C          | 390.2 |
| 285   |    | 1.43                | C          | 404.1 |
| 286   |    | 1.43                | C          | 404.2 |
| 287   |    | 1.38                | C          | 418.0 |

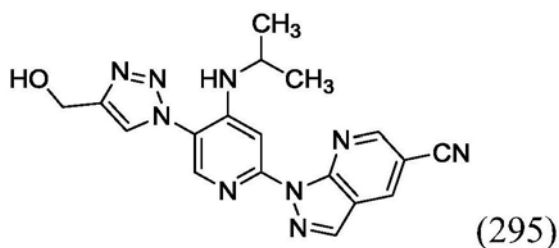
[0749]

| 实施例编号                     | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------------------|----|---------------------|------------|-------|
| 288                       |    | 1.35                | C          | 404.2 |
| 289<br>单一对映<br>异构体        |    | 1.53                | C          | 406.1 |
| 290<br>单一对映<br>异构体        |    | 1.62                | C          | 406.1 |
| [0750] 291<br>单一对映<br>异构体 |    | 1.53                | C          | 406.1 |
| 292<br>单一对映<br>异构体        |    | 1.62                | C          | 406.1 |
| 293<br>单一对映<br>异构体        |    | 1.24                | C          | 397.2 |
| 294                       |    | 1.65                | C          | 403.3 |

[0751] 实施例295

[0752] 1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0753]



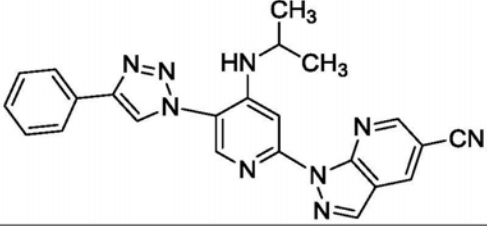
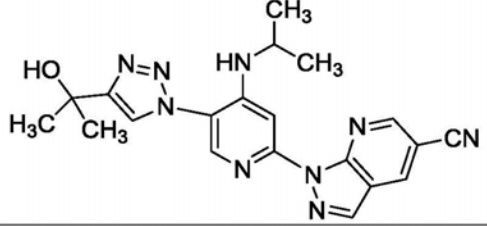
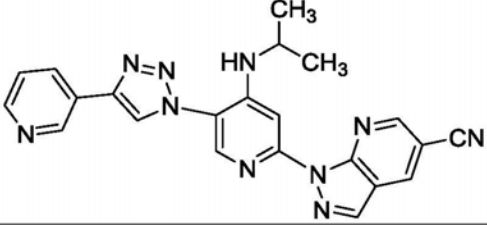
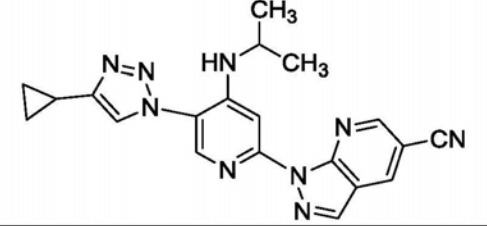
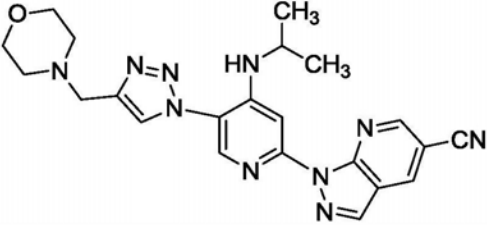
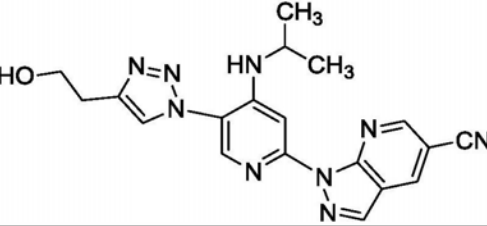
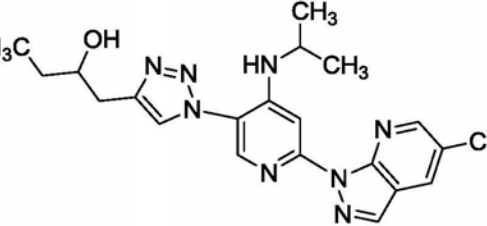
[0754] 在室温氮气向搅拌的1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,0.124mmol)、叠氮化钠(8.44mg,0.130mmol)、抗坏血酸钠(2.450mg,0.012mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(2.64mg,0.019mmol)于DMSO(2ml)及H<sub>2</sub>O(0.400ml)中的悬浮液中鼓泡5分钟,接着添加碘化亚铜(I)(2.356mg,0.012mmol)及丙-2-炔-1-醇(6.93mg,0.124)。将反应混合物在室温搅拌60小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯(2mL)稀释,过滤,且真空浓缩。产物经由柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg,19%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.03(d,J=18.3Hz,2H),8.65(s,1H),8.46(s,1H),8.29(s,1H),7.48(s,1H),6.48(d,J=7.4Hz,1H),5.45(d,J=5.2Hz,1H),4.65(d,J=5.4Hz,2H),3.87-3.75(m,1H),1.21(d,J=6.3Hz,6H)。LCMS 376.2(M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.13min,条件C。

[0755] 表18中的实施例使用针对实施例295所概述的方法,使用适当起始物质制备。

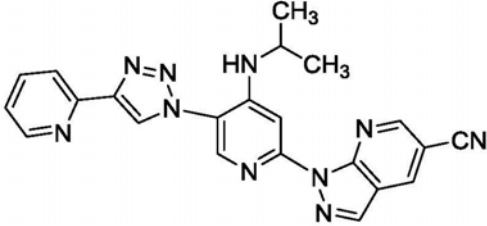
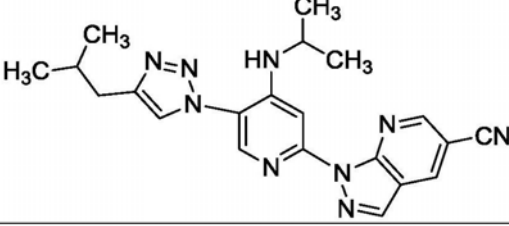
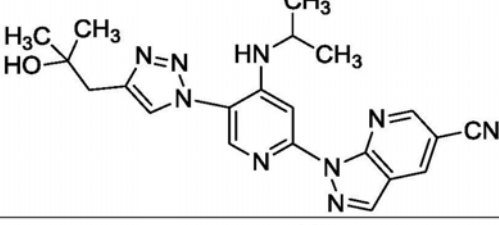
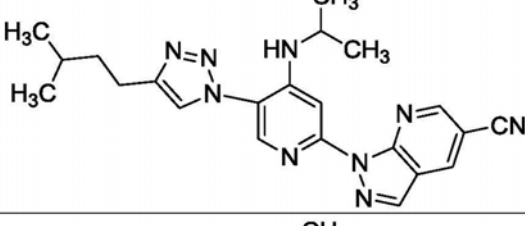
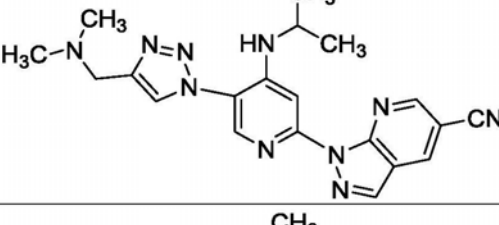
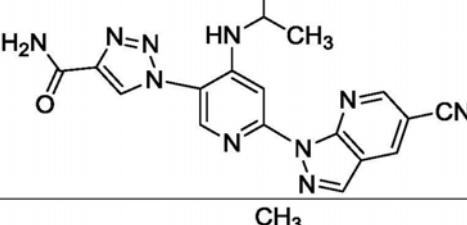
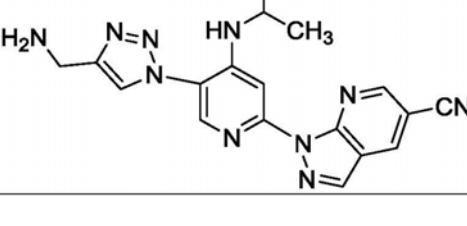
[0756] 表18

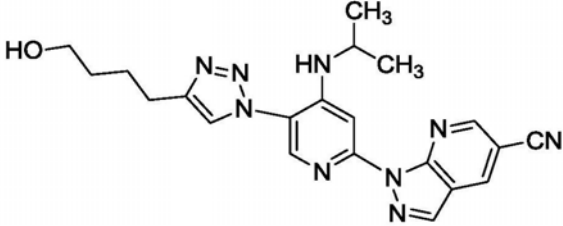
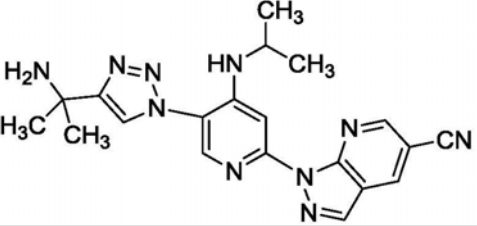
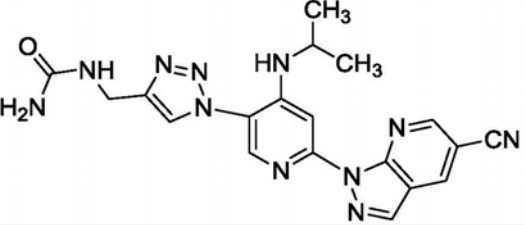
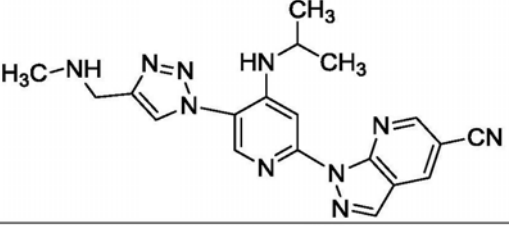
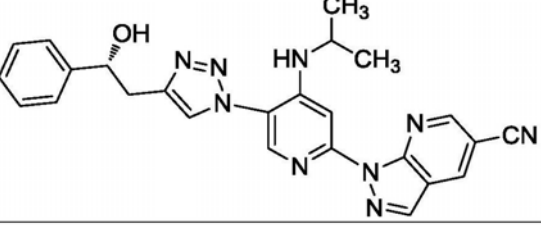
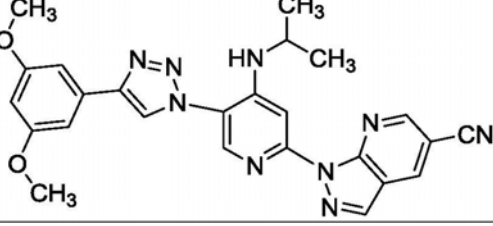
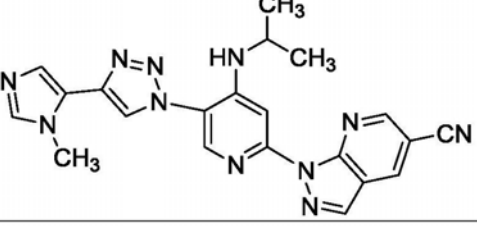
[0757]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | HPLC rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|-------|
| 296           | <p>Chemical structure of compound 296 is a complex molecule featuring a central pyridine ring. It is substituted with a 1-((4-cyano-1H-benzotriazol-2-yl)amino)-2-isopropyl-1H-benzotriazol-4-yl group at the 2-position and a 1-((4-cyano-1H-benzotriazol-2-yl)amino)-2-isopropyl-1H-benzotriazol-4-yl group at the 4-position. The molecule also contains a hydroxymethyl group attached to one of the triazole rings.</p> | 1.22             | C          | 404.2 |

| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC rt (min) | HPLC 条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------|
| 297   |    | 1.77          | D       | 421.9 |
| 298   |    | 1.17          | D       | 404.2 |
| 299   |    | 1.48          | C       | 423.1 |
| 300   |  | 1.42          | D       | 386.1 |
| 301   |  | 1.25          | C       | 445.1 |
| 302   |  | 1.13          | C       | 390.2 |
| 303   |  | 1.47          | C       | 418.3 |

[0758]

| 实施例编号         | 结构                                                                                   | HPLC rt (min) | HPLC 条件 | LCMS  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------|
| 304           |     | 1.54          | C       | 423.0 |
| 305           |     | 1.60          | D       | 402.1 |
| 306           |    | 1.29          | C       | 418.1 |
| [0759]<br>307 |  | 2.08          | C       | 416.3 |
| 308           |   | 0.96          | D       | 403.3 |
| 309           |   | 1.29          | C       | 389.2 |
| 310           |   | 1.21          | C       | 375.2 |

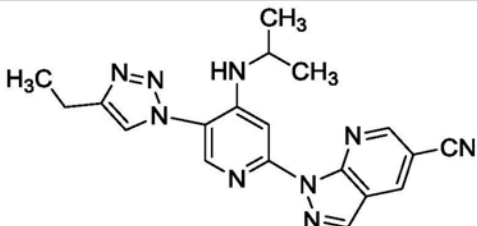
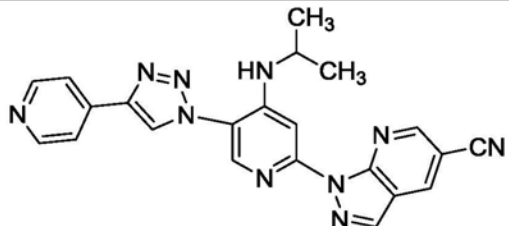
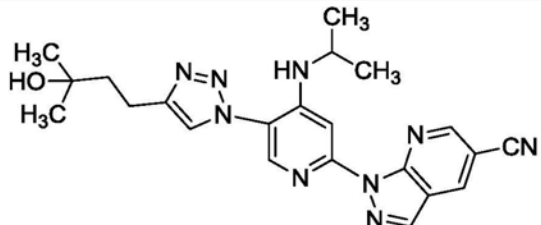
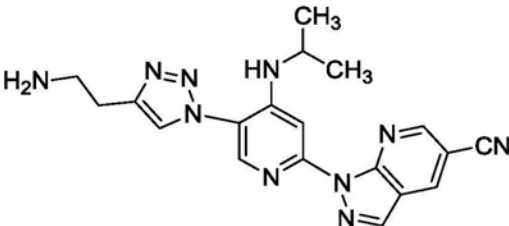
| 实施例编号 | 结构                                                                                   | HPLC rt (min) | HPLC 条件 | LCMS  |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------|-------|
| 311   |    | 1.60          | C       | 418.2 |
| 312   |     | 1.03          | C       | 403.1 |
| 313   |   | 0.95          | D       | 418.2 |
| 314   |  | 0.97          | C       | 389.0 |
| 315   |  | 1.39          | D       | 466.1 |
| 316   |   | 1.89          | C       | 482.1 |
| 317   |   | 1.32          | C       | 426.0 |

[0760]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构 | HPLC rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|----|------------------|------------|-------|
| 318           |    | 1.51             | C          | 432.3 |
| 319           |    | 2.00             | C          | 450.3 |
| 320           |    | 1.84             | C          | 402.1 |
| 321           |    | 1.34             | C          | 399.0 |
| 322           |    | 1.43             | C          | 418.0 |
| 323           |    | 1.54             | C          | 413.2 |
| 324           |    | 1.12             | D          | 431.1 |

[0761]

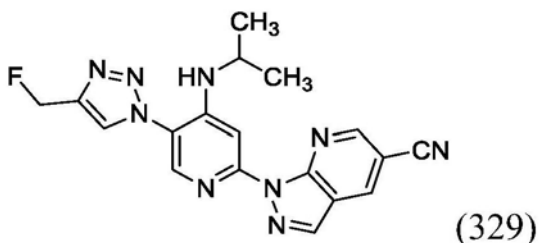
[0762]

| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                  | HPLC rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|-------|
| 325           |    | 1.32             | D          | 374.0 |
| 326           |    | 1.56             | C          | 423.2 |
| 327           |   | 1.43             | C          | 432.0 |
| 328           |  | 0.91             | D          | 389.2 |

[0763] 实施例329

[0764] 1-(5-(4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0765]

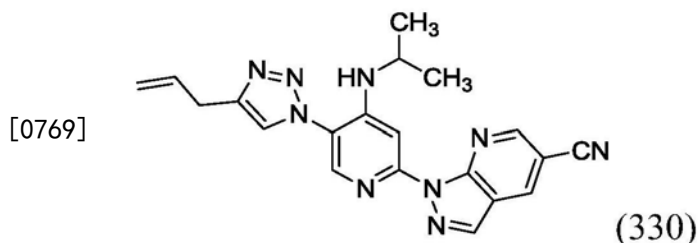


[0766] 搅拌的1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(8mg, 0.021mmol)于无水二氯甲烷(10mL)中的悬浮液在氮气下冷却至-78℃且用DAST(0.08mL, 0.61mmol)处理。将反应混合物在-78℃搅拌1小时,接着在室温搅拌5小时,此刻,通过LCMS判断其完成。小心添加甲醇以淬灭反应混合物且接着浓缩内容物。产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(5-(4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(3.2mg, 38%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.04 (d, J=16.4Hz, 2H), 8.78 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (s,

1H), 7.48 (s, 1H), 6.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.68-5.50 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.3Hz, 6H)。LCMS 378.0 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.46min, 条件C。

[0767] 实施例330

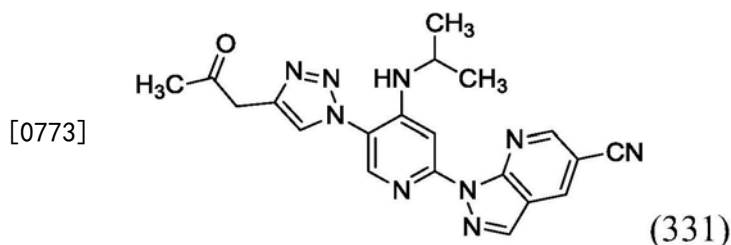
[0768] 1-(5-(4-烯丙基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0770] 搅拌的1-(5-(4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(8mg, 0.021mmol)于无水二氯甲烷(10mL)中的悬浮液在氮气下冷却至-78℃且用DAST(0.080mL, 0.609mmol)处理。将反应混合物在-78℃搅拌1小时,接着在室温搅拌5小时,此刻,通过LCMS判断其完成。小心添加甲醇以淬灭反应混合物且接着浓缩内容物。产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(5-(4-(氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(3.2mg, 38%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.04 (d, J=16.4Hz, 2H), 8.78 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.68-5.50 (m, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.3Hz, 6H)。LCMS 378.0 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.46min, 条件C。

[0771] 实施例331

[0772] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

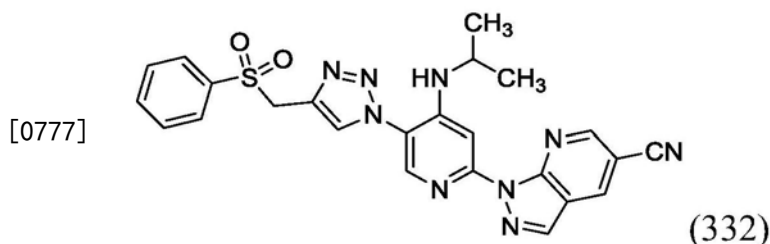


[0774] 在2打兰小瓶中,搅拌的1-(5-(4-(2-羟基丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(110mg, 0.273mmol)于二氯甲烷(5mL)中的悬浮液用Dess-Martin高碘烷(173mg, 0.409mmol)处理。小瓶充满氮气,密封,且将反应混合物在室温搅拌1小时。添加饱和碳酸氢钠(0.5mL)且搅拌混合物直至气体停止放出。分离各层,且水相用二氯甲烷(3次)萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(110mg, 100%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.03 (d, J=18.0Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.50 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86-3.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.2Hz, 6H)。LCMS 402.2 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.37min, 条件C。

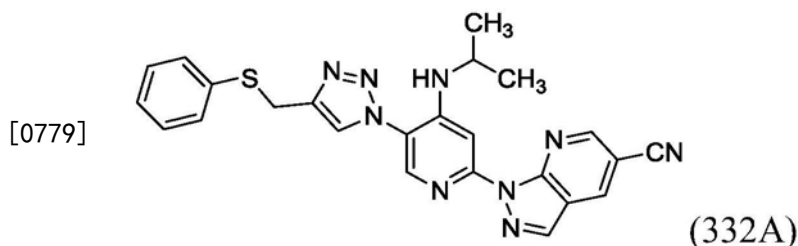
[0775] 实施例332

[0776] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基磺酰基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0778] 中间体332A:1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基硫基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0780] 在室温向搅拌的1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,0.124mmol)、叠氮化钠(8.44mg,0.130mmol)、抗坏血酸钠(2.45mg,0.012mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(2.64mg,0.019mmol)于DMSO(2mL)及H<sub>2</sub>O(0.4mL)中的悬浮液中鼓泡氮气5分钟,接着在室温在搅拌下将碘化亚铜(I)(2.36mg,0.012mmol)及苯基(丙-2-炔-1-基)硫烷(18.34mg,0.124mmol)混合在一起。氮气鼓泡通过混合物5分钟且在室温继续搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释且用水(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基硫基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,78%产率)。LCMS 468.0 (M+H)<sup>+</sup>。

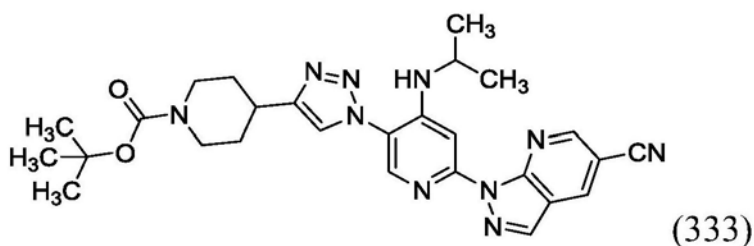
[0781] 实施例332:

[0782] 向在室温、接着冷却至0℃的搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基硫基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg,0.107mmol)于MeOH(7mL)中的悬浮液中添加过硫酸氢钾(131mg,0.214mmol)及水(3mL)。将混合物在室温搅拌1小时,接着如下添加额外过硫酸氢钾制剂(131mg,0.214mmol)。反应混合物在室温1小时,此刻,通过LCMS判断其完成。收集固体且用甲醇淋洗且弃去。浓缩滤液,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-((苯基磺酰基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(15mg,28%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.04(d,J=17.2Hz,2H),8.66(s,1H),8.43(s,1H),8.19(s,1H),7.82(d,J=7.7Hz,2H),7.79-7.73(m,1H),7.68-7.61(m,2H),7.49(s,1H),6.30(d,J=7.5Hz,1H),4.93(s,2H),3.78(dd,J=13.0,6.5Hz,1H),1.19(d,J=6.2Hz,6H)。LCMS 499.9 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.77min,条件C。

[0783] 实施例333

[0784] 4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0785]

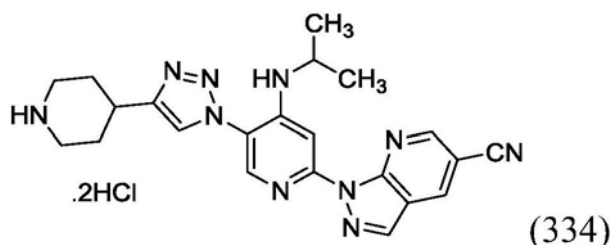


[0786] 搅拌的1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(500mg, 1.237mmol)、叠氮化钠(84mg, 1.3mmol)、抗坏血酸钠(24.5mg, 0.124mmol)、(1S, 2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(26.4mg, 0.186mmol)于DMSO(6mL)及H<sub>2</sub>O(1.2mL)中的悬浮液在室温鼓泡氮气5分钟,接着添加碘化亚铜(I)(23.56mg, 0.124mmol)及4-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯(259mg, 1.237mmol)。将混合物在室温搅拌20小时,此刻通过LCMS判断其未完成。添加另一组试剂且将反应混合物在室温搅拌60小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。添加乙酸乙酯且固体通过过滤移除。滤液用乙酸乙酯稀释且用水(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,得到粗物质,其通过柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(165mg, 23%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05(d, J=12.6Hz, 2H), 8.66(br.s., 1H), 8.47(br.s., 1H), 8.35(br.s., 1H), 7.50(br.s., 1H), 6.61(br.s., 1H), 5.76(d, J=2.4Hz, 1H), 3.99(br.s., 2H), 3.81(d, J=7.0Hz, 1H), 3.30, 2.97(br.s., 2H), 2.02(d, J=11.7Hz, 2H), 1.57(d, J=13.1Hz, 2H), 1.42(d, J=2.4Hz, 9H), 1.24(br.s., 6H)。LCMS 529.2(M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.61min, 条件G。

[0787] 实施例334

[0788] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl

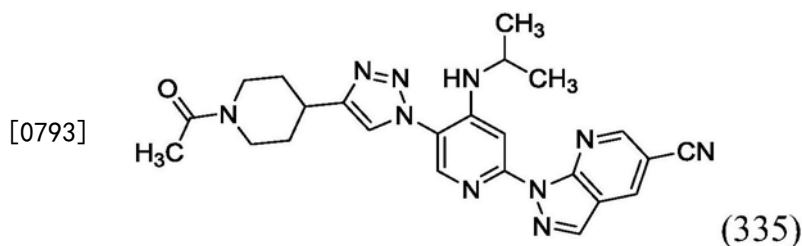
[0789]



[0790] 向搅拌的4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160mg, 0.303mmol)于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的室温溶液添加4N HCl的二噁烷溶液(0.757mL, 3.03mmol)。4小时后,浓缩反应混合物,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl(150mg, 89%产率)。LCMS 429.1(M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 0.47min, 条件D。

[0791] 实施例335

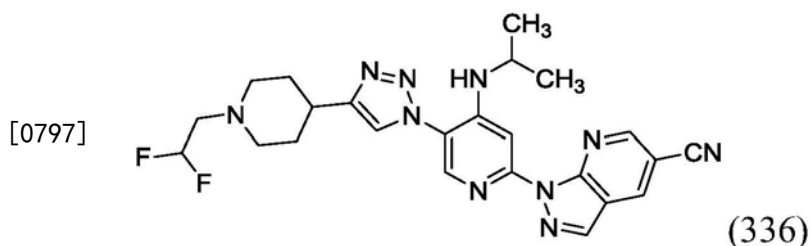
[0792] 1-(5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0794] 向搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (20mg, 0.040mmol) 于DMF (2mL) 中的悬浮液中添加三乙胺 (0.017mL, 0.120mmol), 接着添加乙酸酐 (4.14μl, 0.044mmol)。将混合物在室温搅拌1小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。反应混合物用乙酸乙酯 (2mL) 稀释, 过滤, 且真空浓缩。产物通过制备型HPLC纯化, 得到1-(5-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (13mg, 65% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (d, J=15.3Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.61 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.40 (d, J=12.7Hz, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.22 (t, J=11.7Hz, 1H), 3.07 (t, J=11.4Hz, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.23 (d, J=6.3Hz, 6H)。LCMS 471.2 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.59min, 条件C。

[0795] 实施例336

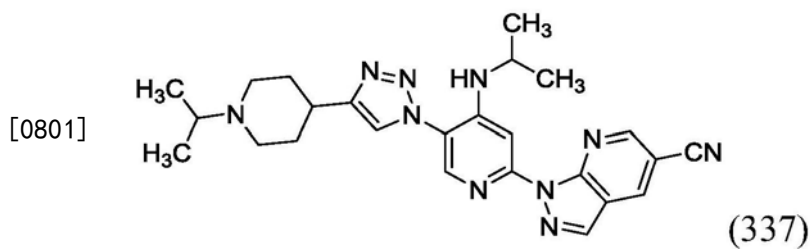
[0796] 1-(5-(4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0798] 在室温向搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (20mg, 0.040mmol) 于DMF (2mL) 中的悬浮液中添加碳酸钾 (5.51mg, 0.040mmol), 接着添加1,1-二氟-2-碘乙烷 (7.66mg, 0.040mmol)。搅拌1小时后, 反应混合物在100℃加热1小时且接着在室温搅拌60小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。产物通过制备型HPLC纯化, 得到1-(5-(4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (3.9mg, 19% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (d, J=15.7Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.63 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.29-6.00 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.45 (br. s., 1H), 2.98 (d, J=10.9Hz, 2H), 2.83-2.70 (m, 2H), 2.32 (t, J=11.1Hz, 2H), 2.00 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.3Hz, 6H)。LCMS 493.3 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.72min, 条件C。

[0799] 实施例337

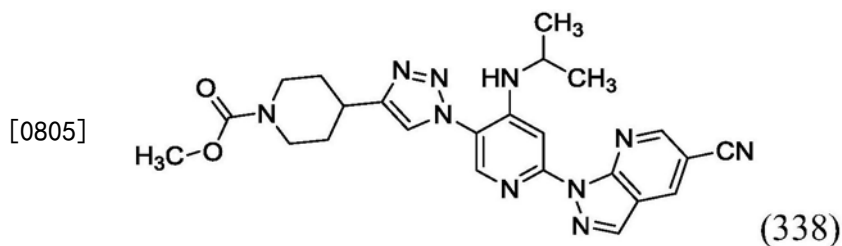
[0800] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0802] 在室温向搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (20mg, 0.040mmol) 的悬浮液中添加乙炔(0.012mL, 0.160mmol)、乙酸钠(9.82mg, 0.120mmol)、氰基硼氢化钠(5.01mg, 0.080mmol)及甲醇(1mL)。将混合物在室温搅拌3小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。添加1N NaOH(几滴)且搅拌混合物5分钟。反应混合物过滤, 浓缩, 且通过制备型HPLC纯化, 得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(19mg, 100%产率)。LCMS 471.1 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.09min, 条件D。

[0803] 实施例338

[0804] 4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸甲酯



[0806] 在室温向搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (20mg, 0.040mmol) 于THF (5mL) 中的悬浮液中添加三乙胺(0.011mL, 0.080mmol), 接着添加氯甲酸甲酯(3.09μl, 0.040mmol)。反应混合物过滤, 浓缩, 且通过制备型HPLC纯化, 得到4-(1-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)哌啶-1-羧酸甲酯(12mg, 62%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.11-8.98 (m, 2H), 8.66 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 6.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.03 (br. s., 3H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.04 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.59 (qd, J=12.2, 4.1Hz, 2H), 1.23 (d, J=6.4Hz, 6H)。LCMS 487.2 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.61min, 条件C。

[0807] 表19中的实施例使用以上概述的方法, 使用适当起始物质制备。

[0808] 表19

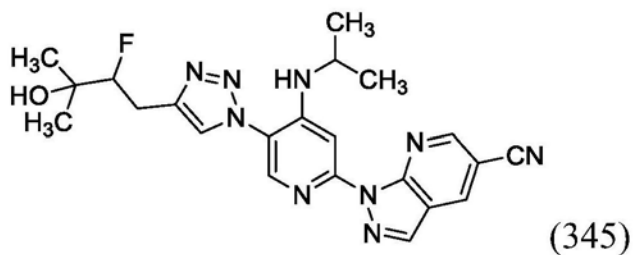
[0809]

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 339   |    | 1.25                | C          | 443.1 |
| 340   |    | 0.5                 | D          | 443.1 |
| 341   |    | 1.41                | C          | 485.0 |
| 342   |    | 1.62                | G          | 543.2 |
| 343   |    | 1.24                | C          | 485.1 |
| 344   |    | 1.61                | C          | 501.0 |

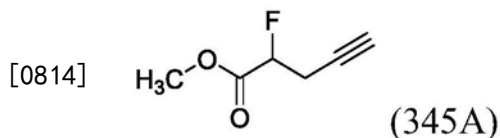
[0810] 实施例345

[0811] (±)-1-(5-(4-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(外消旋)

[0812]

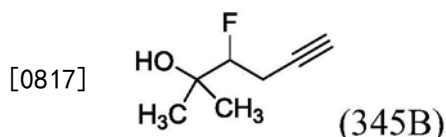


[0813] 中间体345A:2-氟戊-4-炔酸甲酯



[0815] 在20mL微波小瓶中,在室温在搅拌下2-氟丙二酸二甲酯(900mg,6.0mmol)于DMA(5mL)中的混合物通过在0℃缓慢添加氢化钠(240mg,6mmol,60%)进行处理。将混合物搅拌10分钟,接着添加3-溴丙-1-炔(743mg,5.0mmol,80%于二甲苯中)且在25℃剧烈搅拌混合物1.5小时。TLC显示溴化物耗尽。注射器针头穿过隔膜放置以放气,接着混合物在90℃加热20小时。通过在氮气下小心添加饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(0.5mL)淬灭反应混合物,且用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。合并的萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,得到几毫升棕色油状物作为粗产物。粗物质溶于乙酸乙酯中且用10%LiCl淋洗3次以移除DMA。有机层经硫酸钠干燥,且接着浓缩,得到琥珀色油状物,其经硅胶,以9:1至3:1己烷/EtOAc纯化,得到2-氟戊-4-炔酸甲酯(600mg,69%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 3.84(s,3H),2.92-2.74(m,2H),2.14-2.00(m,1H),1.27(d,J=5.3Hz,1H)。LCMS 130.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0816] 中间体345B:3-氟-2-甲基己-5-炔-2-醇



[0818] 在室温在搅拌下在氮气下2-氟戊-4-炔酸甲酯(350mg,2.7mmol)溶于THF(5mL)中。接着反应混合物冷却至0℃且经10分钟逐滴添加3M氯化甲基镁的THF溶液(1.97mL,5.9mmol)。使混合物缓慢温热且在室温搅拌1小时。在氮气下用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液小心淬灭反应混合物,接着用二氯甲烷萃取两次。有机层合并,经硫酸钠干燥且浓缩,得到呈淡琥珀色油状的3-氟-2-甲基己-5-炔-2-醇(350mg,50%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ 5.29(s,1H),3.78-3.68(m,2H),2.67-2.51(m,1H),1.88-1.78(m,3H),1.29-1.19(m,3H)。LCMS 130.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0819] 实施例345:

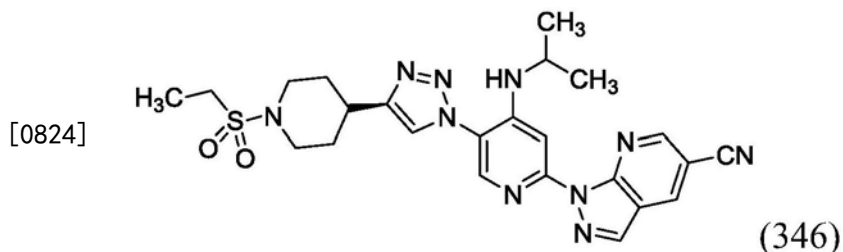
[0820] 在室温在搅拌下搅拌的1-(5-碘-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(155mg,0.38mmol)、叠氮化钠(26mg,0.40mmol)、抗坏血酸钠(7.61mg,0.04mmol)及(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(8.2mg,0.06mmol)的悬浮液在DMSO(4mL)及H<sub>2</sub>O(0.8mL)中混合。氮气鼓泡至混合物5分钟,接着添加碘化亚铜(I)(7.32mg,0.038mmol)及3-氟-2-甲基己-5-炔-2-醇(50mg,0.38mmol)。将混合物在室温搅拌20小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。添加乙酸乙酯且固体通过过滤来移除。滤液用乙酸乙酯稀释且用水(3次)洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且浓缩,得到粗物质,其通过柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到(±)-1-(5-(4-(2-氟-3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(45mg,23%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 9.07(d,J=2.0Hz,1H),9.04(d,J=2.0Hz,1H),8.67(s,1H),8.47(s,1H),8.34(s,1H),7.50(s,1H),6.55(d,J=7.9Hz,1H),4.87(s,1H),4.72-4.42(m,2H),3.83(dd,J=13.6,6.5Hz,2H),1.27-1.18(m,12H)。LCMS 450.0(M+H)<sup>+</sup>。

[0821] 个别对映异构体经由制备型手性超临界流体色谱法分离。第二洗脱对映异构体,

实施例345, 异构体2:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.96 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.58 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.71 (dd,  $J=9.9, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.59 (dd,  $J=8.3, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 3.91 (dq,  $J=12.9, 6.3\text{Hz}$ , 1H), 3.39–3.28 (m, 1H), 3.29–3.14 (m, 2H), 1.41–1.31 (m, 12H)。LCMS 450.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[0822] 实施例346

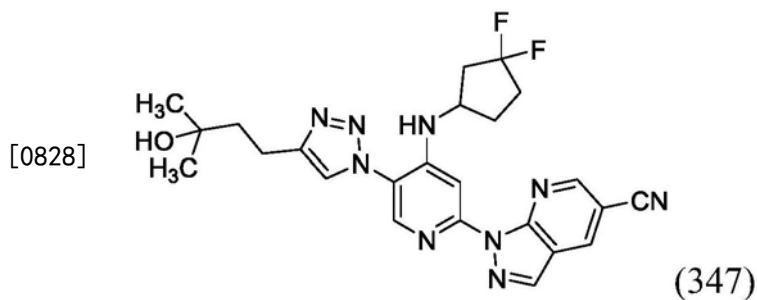
[0823] 1-(5-(4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



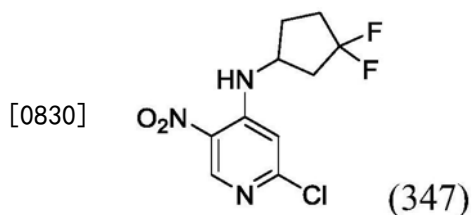
[0825] 搅拌的1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈2HCl (30mg, 0.06mmol) 及三乙胺 (80 $\mu\text{L}$ , 0.55mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液用乙烷磺酰氯 (7.7mg, 0.06mmol) 处理。将反应混合物搅拌1小时, 此刻, 通过LCMS判断其完成。反应混合物过滤且通过制备型HPLC纯化, 得到1-(5-(4-(1-(乙基磺酰基)哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (6.2mg, 19% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.57 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.68–3.56 (m, 3H), 3.10–2.91 (m, 5H), 2.12 (d,  $J=12.2\text{Hz}$ , 2H), 1.76–1.63 (m, 2H), 1.26–1.17 (m, 9H)。LCMS 520.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。HPLC rt 1.60min, 条件C。

[0826] 实施例347

[0827] 1-(4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



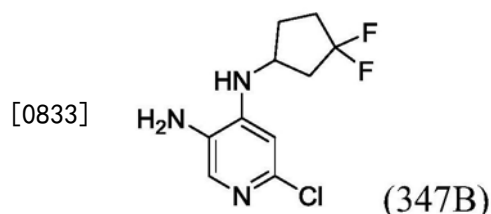
[0829] 中间体347A: 2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)-5-硝基吡啶-4-胺



[0831] 在室温向搅拌的2,4-二氯-5-硝基吡啶 (1g, 5.2mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液添加3,3-二氟环戊胺 (0.63g, 5.2mmol) 及DIPEA (2.71mL, 15.6mmol) 且搅拌3小时。反应混合物蒸

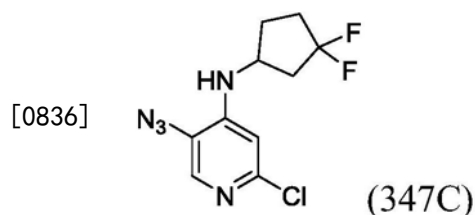
发至干且萃取于乙酸乙酯与水之间。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤且浓缩成油状物。粗残余物通过硅胶柱色谱法(10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈淡黄色固体状的2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.2g,82%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.86-8.92(m,1H),8.27(d, $J$ =8.7Hz,1H),7.24(s,1H),4.28-4.48(m,1H),2.57-2.76(m,1H),1.75-2.40(m,5H);LCMS  $m/z$  279.3(M+H)。

[0832] 中间体347B:6-氯-N4-(3,3-二氟环戊基)吡啶-3,4-二胺



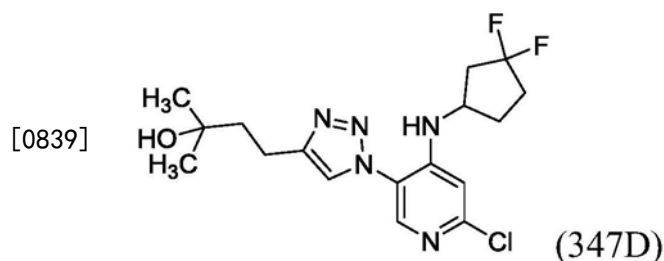
[0834] 向2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)-5-硝基吡啶-4-胺(1.8g,6.5mmol)于乙酸乙酯(20mL)中的溶液添加氧化铂(II)(1.37g,6.5mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌14小时。反应混合物经硅藻土过滤且蒸发,得到呈棕色液体状的6-氯-N4-(3,3-二氟环戊基)吡啶-3,4-二胺(1.5g,74%产率),其未经纯化即用于下一步。LCMS  $m/z$  248.3(M+H)。

[0835] 中间体347C:5-叠氮基-2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)吡啶-4-胺



[0837] 向6-氯-N4-(3,3-二氟环戊基)吡啶-3,4-二胺(1.5g,6.1mmol)于乙腈(20mL)中的溶液添加DMAP(1.1g,9.1mmol),接着添加2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐(3.45g,12.1mmol)于乙腈(10mL)中的溶液。将反应混合物搅拌3小时。反应混合物通过添加饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液来淬灭且萃取于30%乙酸乙酯与水之间。有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,且蒸发,得到呈棕色液体状的5-叠氮基-2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)吡啶-4-胺(1.3g,37%产率),其未经进一步纯化即使用。LCMS  $m/z$  246.3(M- $\text{N}_2$ )。

[0838] 中间体347D:4-(1-(6-氯-4-((3,3-二氟环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇



[0840] 向搅拌的5-叠氮基-2-氯-N-(3,3-二氟环戊基)吡啶-4-胺(1.3g,4.8mmol)于t-BuOH(10mL)及水(10mL)中的悬浮液中添加2-甲基己-5-炔-2-醇(0.64g,5.7mmol)、硫酸铜(II)(0.174g,1.1mmol)及抗坏血酸钠(0.38g,1.9mmol)。继续搅拌14小时,此时反应混合物经硅藻土过滤且浓缩。粗残余物用水稀释且用乙酸乙酯萃取且合并的有机萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$

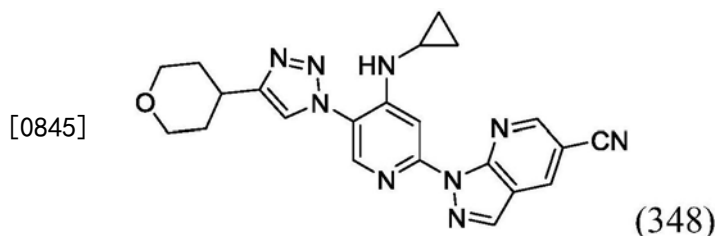
干燥,过滤且蒸发。产物通过硅胶色谱法(5%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈黑色固体状的4-(1-(6-氯-4-((3,3-二氟环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(1g,55%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.23(s,1H),8.04(s,1H),7.01(s,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),4.15-4.26(m,1H),2.69-2.82(m,2H),2.56-2.66(m,1H),1.91-2.36(m,4H),1.63-1.84(m,2H),1.52-1.61(m,1H),1.02-1.20(m,6H);LCMS m/z 386.4(M+H)。

[0841] 实施例347:

[0842] 向压力管中4-(1-(6-氯-4-((3,3-二氟环戊基)氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(120mg,0.31mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(45mg,0.31mmol)、Xantphos(180mg,0.31mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(129mg,0.93mmol)、氯化锂(13.2mg,0.31mmol)及氯化锌(12.7mg,0.093mmol)。混合物通过氮气鼓泡来脱气5分钟。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(142mg,0.156mmol)添加至反应混合物且再继续脱气5分钟。将反应管密封且在120℃加热20小时。冷却至室温后,反应混合物经硅藻土过滤且滤床用50mL乙酸乙酯洗涤。滤液浓缩且产物通过硅胶,使用2%甲醇/氯仿纯化以分离部分纯的产物。产物进一步经由制备型HPLC纯化,得到(±)-1-(4-((3,3-二氟环戊基)氨基)-5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈。对映异构体使用手性SFC分离得到所需对映异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.06(dd,J=13.1,2.0Hz,2H),8.68(s,1H),8.33(d,J=11.0Hz,2H),7.54(s,1H),6.86(d,J=7.5Hz,1H),4.33(s,1H),4.26-4.13(m,1H),2.89-2.76(m,2H),2.63(d,J=8.0Hz,1H),2.32-2.05(m,5H),1.89-1.76(m,4H),1.19(s,6H);LCMS m/z 494.3(M+H)。

[0843] 实施例348

[0844] 1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

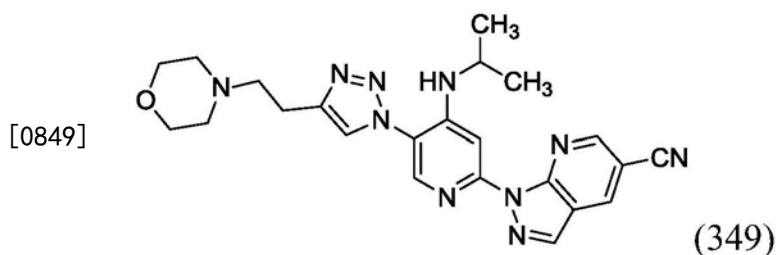


[0846] 在20mL微波小瓶中,2-氯-N-环丙基-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺(100mg,0.31mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(45.1mg,0.31mmol)及磷酸三钾(199mg,0.94mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(14.3mg,0.016mmol)及四甲基t-BuXphos(18.0mg,0.038mmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.2mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在80℃加热18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物过滤且产物通过制备型HPLC纯化,得到1-(4-(环丙基氨基)-5-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(14.2mg,7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.12-9.06(m,1H),9.04(s,1H),8.98-8.97(m,1H),8.68(br s,1H),8.35(s,1H),8.29(br s,1H),7.84(br s,1H),7.10(s,1H),3.94(d,J=10.2Hz,2H),3.53-3.44(m,1H),3.09-2.96(m,1H),1.96(d,J=14.1Hz,2H),1.80-1.67(m,2H),0.82(d,J=5.4Hz,2H),0.58(br s.,2H)。

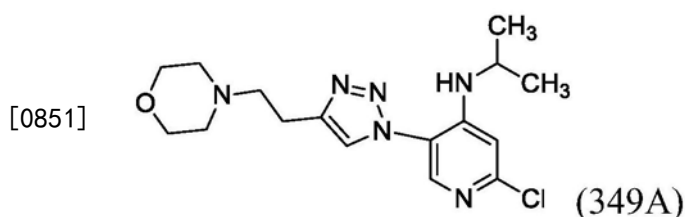
LCMS 428.3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC rt 1.42min, 条件C。

[0847] 实施例349

[0848] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0850] 中间体349A: 2-氯-N-异丙基-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺



[0852] 在20mL微波小瓶中, 5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺 (200mg, 0.80mmol)、叠氮化钠 (54.7mg, 0.84mmol)、抗坏血酸钠 (16mg, 0.08mmol)、碘化亚铜(I) (15.3mg, 0.08mmol)、(1S, 2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺 (17.1mg, 0.12mmol) 及4-(丁-3-炔-1-基)吗啉 (112mg, 0.80mmol) 于DMSO (20mL) 及H<sub>2</sub>O (4mL) 中的混合物在70℃加热24小时。冷却至室温后, 反应混合物过滤且滤液吸收于乙酸乙酯 (15mL) 中。浑浊溶液用水 (3次) 洗涤, 接着经硫酸钠干燥且浓缩。产物通过柱色谱法 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到2-氯-N-异丙基-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺 (64mg, 17% 产率)。LCMS 351.0 (M+H)<sup>+</sup>。

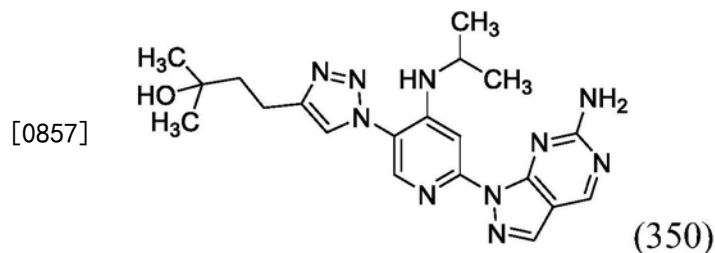
[0853] 实施例348:

[0854] 在20mL微波小瓶中, 2-氯-N-异丙基-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-4-胺 (30mg, 0.09mmol)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (12.3mg, 0.09mmol) 及磷酸三钾 (54.5mg, 0.26mmol) 于二噁烷 (2mL) 中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中, 搅拌的四甲基t-BuXphos (4.5mg, 9.4μmol) 及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (3.9mg, 4.3μmol) 于5:1甲苯/二噁烷 (0.2mL) 中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后, 其添加至含有反应混合物的小瓶中, 且密封小瓶。在防护罩后反应混合物在搅拌下在80℃加热18小时。反应混合物过滤且通过制备型HPLC纯化, 得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(4-(2-吗啉代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (6.1mg, 14% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (d, J=1.8Hz, 1H), 9.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 7.49 (s, 1H), 6.53 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.82 (dq, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 3.61 (br. s., 4H), 2.93 (br. s., 2H), 2.67 (d, J=2.0Hz, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.23 (d, J=6.4Hz, 6H)。LCMS 459.3 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC rt 1.27min, 条件C。

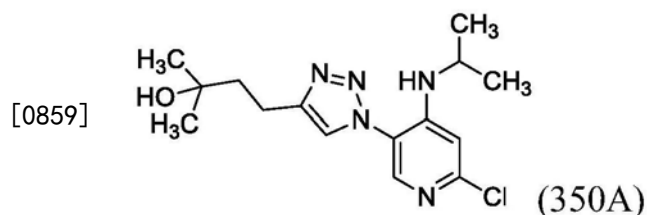
[0855] 实施例350

[0856] 4-(1-(6-(6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-

1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇



[0858] 中间体350A:4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇



[0860] 在20mL微波小瓶中,在室温在搅拌下5-溴-2-氯-N-异丙基吡啶-4-胺(2.00g, 8.0mmol)、叠氮化钠(0.547g, 8.4mmol)、抗坏血酸钠(0.159g, 0.80mmol)、碘化亚铜(I)(0.153g, 0.80mmol)、(1S,2S)-N1,N2-二甲基环己-1,2-二胺(0.171g, 1.20mmol)及2-甲基己-5-炔-2-醇(0.899g, 8.0mmol)的混合物在DMSO(20mL)及H<sub>2</sub>O(4mL)中混合。氮气鼓泡通过混合物5分钟。接着在防护罩后反应混合物在70℃加热16小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。冷却至室温后,反应混合物分配于水(500mL)与乙酸乙酯(500mL)之间。混合物过滤以移除固体且分离各层。有机层再用水淋洗三次。有机层经硫酸钠干燥且真空浓缩。产物通过柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(1.8g, 69%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.05(s, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.51-6.43(m, 1H), 3.77-3.63(m, 1H), 2.99-2.90(m, 2H), 2.01-1.93(m, 2H), 1.34(s, 6H), 1.30-1.25(m, 7H)。LCMS 324.3 (M+H)<sup>+</sup>。

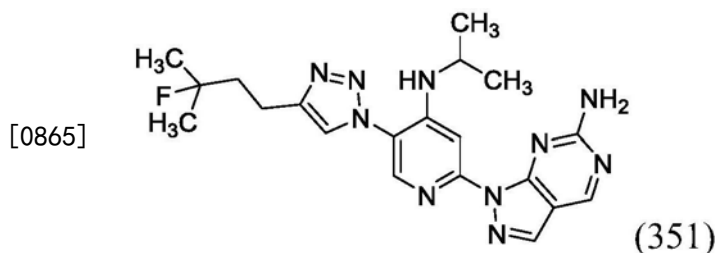
[0861] 实施例350:

[0862] 在20mL微波小瓶中,4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(40mg, 0.12mmol)、9H-嘌呤-2-胺(16.7mg, 0.12mmol)及磷酸三钾(79mg, 0.37mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的四甲基t-BuXphos(6.5mg, 0.014mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5.7mg, 6.18μmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.2mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在80℃加热18小时,此刻,通过LCMS判断其完成。反应混合物过滤且通过制备型HPLC纯化,得到4-(1-(6-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(29mg, 51%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.76(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.08(s, 1H), 6.52(d, J=7.7Hz, 1H), 3.92(dq, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 3.50(br. s., 1H), 2.81-2.73(m, 2H), 1.83-1.74(m, 2H), 1.24(d, J=6.3Hz, 7H), 1.16(s, 7H)。LCMS 422.9 (M+H)<sup>+</sup>。

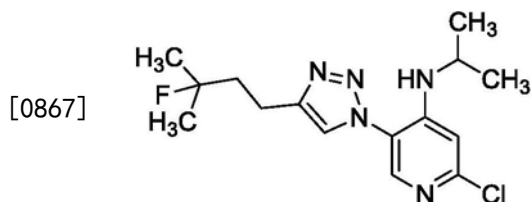
[0863] 实施例351

[0864] 1-(5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-

基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-胺



[0866] 中间体351A:2-氯-5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-异丙基吡啶-4-胺



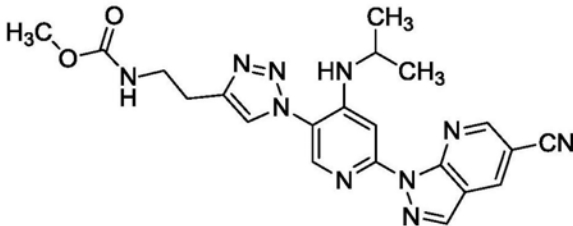
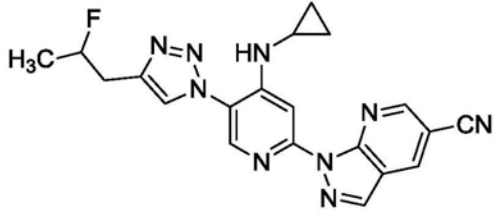
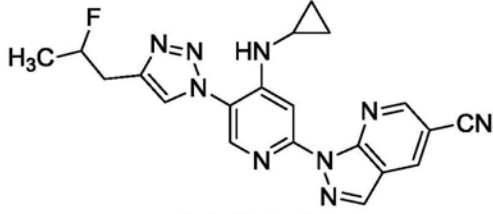
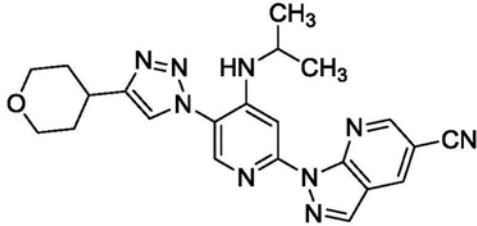
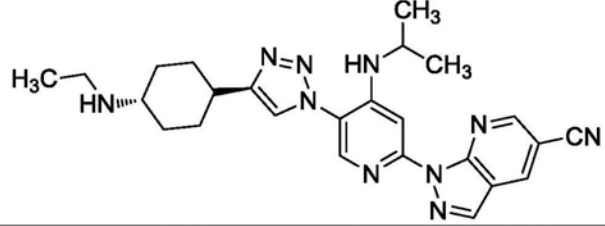
[0868] 搅拌的4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(500mg,1.54mmol)于无水二氯甲烷(10mL)中的悬浮液在氮气下冷却至-78℃且用DAST(0.20mL,1.54mmol)处理。将反应混合物在-78℃搅拌1小时,接着在室温搅拌5小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。小心添加甲醇以淬灭反应混合物且接着浓缩内容物。残余物通过柱色谱法(己烷/EtOAc)纯化,得到2-氯-5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(254mg,45%产率)。LCMS 326.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0869] 实施例351:

[0870] 在20mL微波小瓶中,2-氯-5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(40mg,0.123mmol)、9H-嘌呤-2-胺(16.6mg,0.123mmol)及磷酸三钾(78mg,0.37mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。在另一小瓶中,搅拌的四甲基t-BuXphos(6.5mg,0.014mmol)及Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(5.6mg,6.14μmol)于5:1甲苯/二噁烷(0.2mL)中的脱气混合物在120℃加热3分钟。该混合物冷却至室温后,其添加至含有反应混合物的小瓶中,且密封小瓶。反应混合物在搅拌下在80℃加热18小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物过滤且产物通过制备型HPLC纯化,得到2-氯-5-(4-(3-氟-3-甲基丁基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-异丙基吡啶-4-胺(26mg,51%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.76(s,1H),8.71(s,1H),8.36(s,1H),8.20(s,1H),8.11(s,1H),6.80(br.s.,2H),6.50(d,J=7.7Hz,1H),3.99-3.84(m,1H),2.86-2.78(m,2H),2.10-1.97(m,2H),1.44-1.35(m,6H),1.25(d,J=6.3Hz,6H)。LCMS 424.9 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC rt 1.59min,条件C。

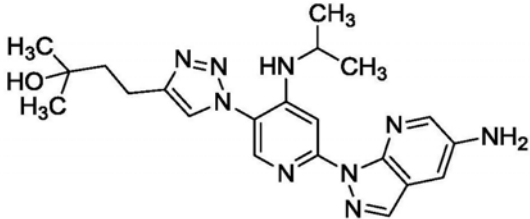
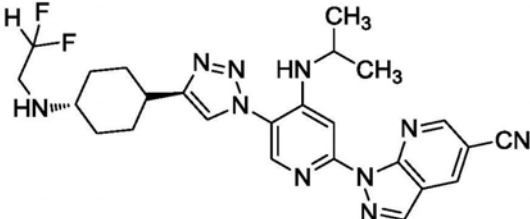
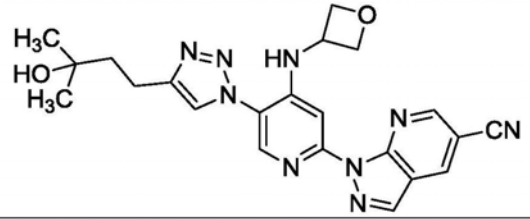
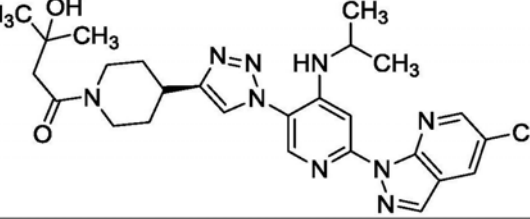
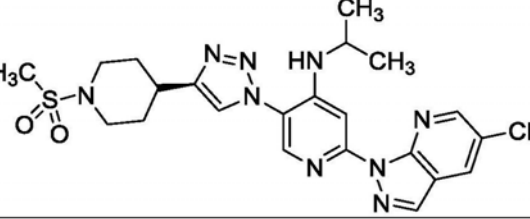
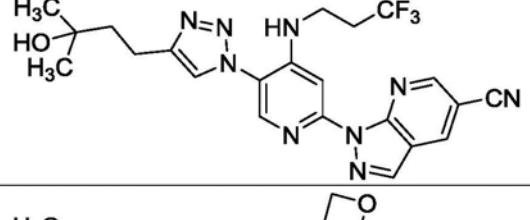
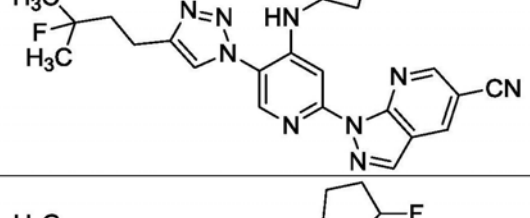
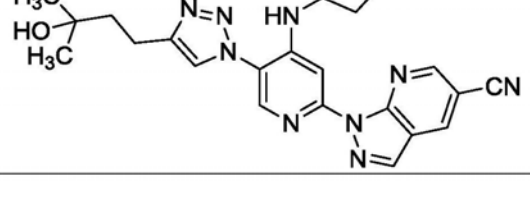
[0871] 表20中的实施例使用针对实施例345-350所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0872] 表20

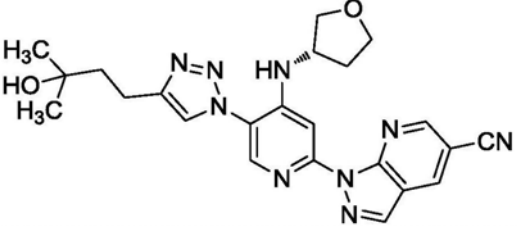
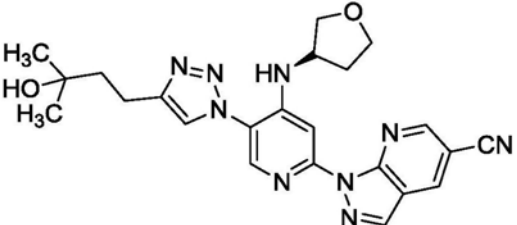
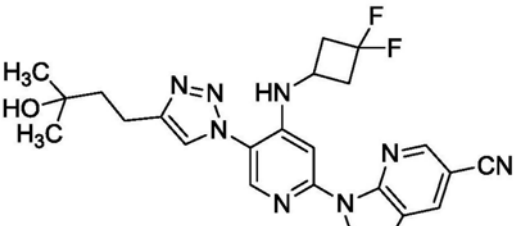
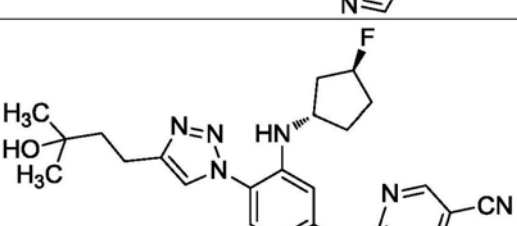
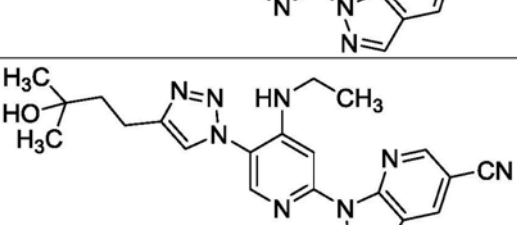
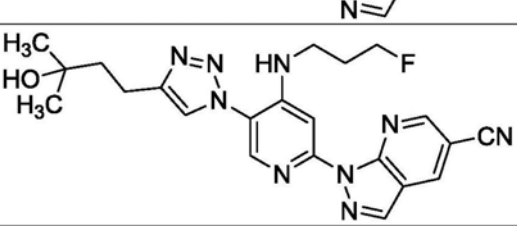
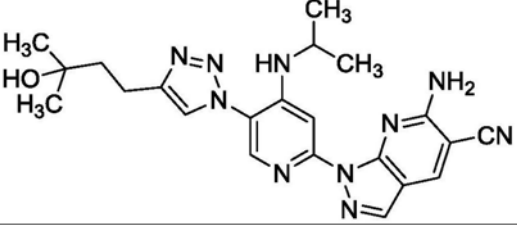
| 实施例编号 | 结构                                                                                           | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 352   |            | 1.37                | C          | 447.2 |
| 353   | <br>对映异构体1  | 1.5                 | C          | 404   |
| 354   | <br>对映异构体2 | 1.49                | C          | 404.2 |
| 355   |           | 0.81                | D          | 430.6 |
| 356   |          | 1.19                | C          | 471.1 |

[0873]

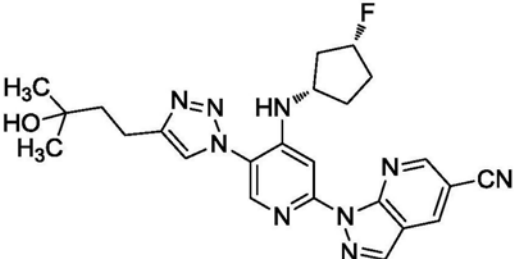
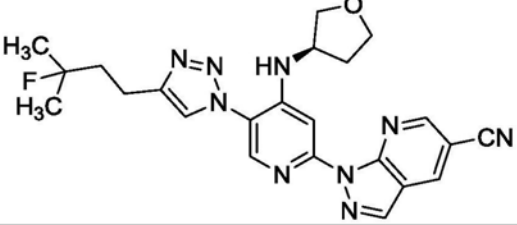
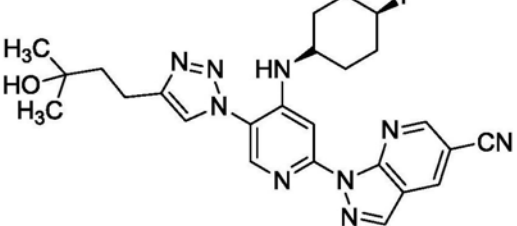
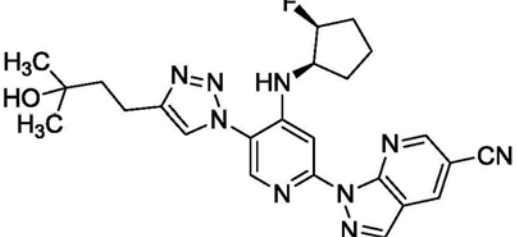
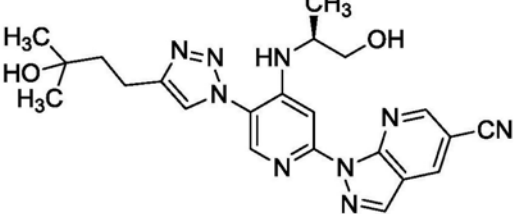
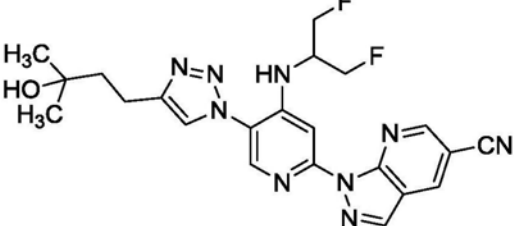
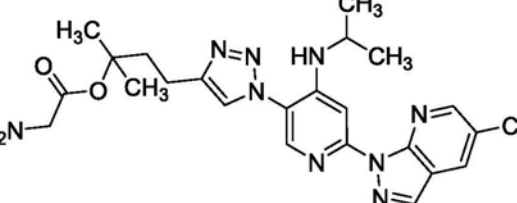
[0874]

|     |                                                                                     |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 357 |    | 1.19 | C | 471.1 |
| 358 |    | 1.21 | C | 422.1 |
| 359 |    | 1.66 | C | 507.3 |
| 360 |   | 1.12 | C | 446.3 |
| 361 |  | 1.34 | C | 507.3 |
| 362 |  | 1.53 | F | 486.2 |
| 363 |  | 1.4  | C | 447.9 |
| 364 |  | 1.64 | F | 476.2 |

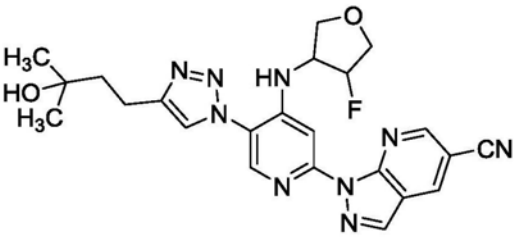
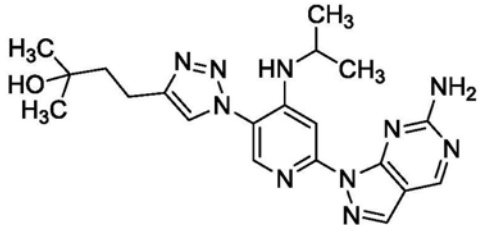
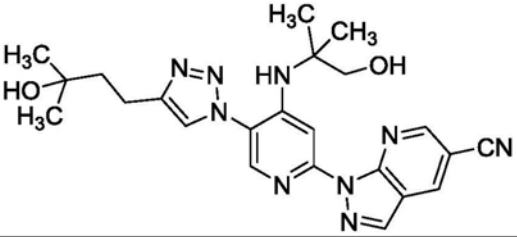
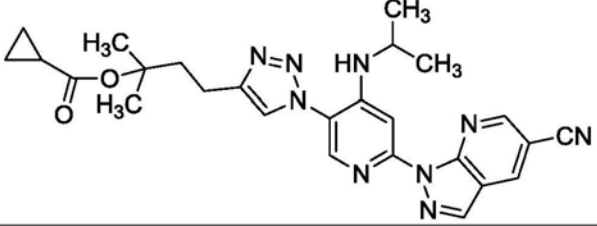
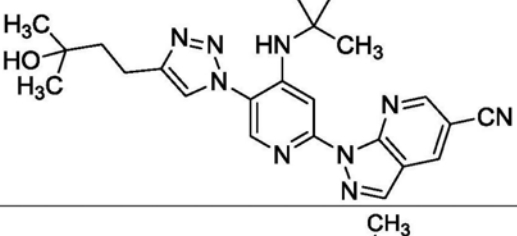
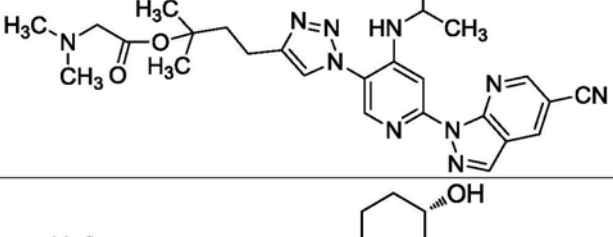
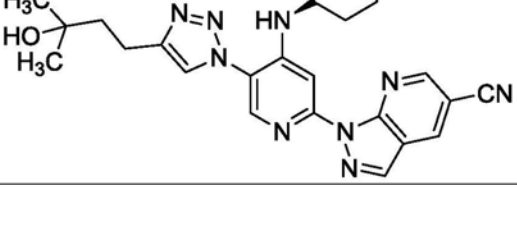
[0875]

|     | 对映异构体1                                                                              |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 365 |    | 1.22 | C | 460   |
| 366 |    | 1.22 | C | 460.3 |
| 367 |    | 1.68 | F | 480.2 |
| 368 |   | 1.64 | F | 476.2 |
| 369 |  | 1.41 | F | 418.2 |
| 370 |  | 1.44 | C | 450.3 |
| 371 |  | 1.57 | C | 447.3 |

[0876]

|     |                                                                                     |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 372 |    | 1.39 | F | 476.3 |
| 373 |    | 1.58 | C | 462.1 |
| 374 |    | 1.60 | E | 490.1 |
| 375 |   | 1.61 | F | 476.1 |
| 376 |  | 1.41 | F | 450.1 |
| 377 |  | 1.43 | F | 468.1 |
| 378 |  | 1.35 | C | 489.2 |

[0877]

|     |                                                                                                 |      |   |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| 379 |  <p>对映异构体1</p> | 1.36 | F | 478.2 |
| 380 |                | 1.19 | C | 423.1 |
| 381 |                | 1.33 | F | 462.2 |
| 382 |              | 2.00 | C | 500.2 |
| 383 |              | 1.53 | F | 444.2 |
| 384 |             | 1.71 | C | 517.3 |
| 385 |              | 1.13 | F | 488.2 |

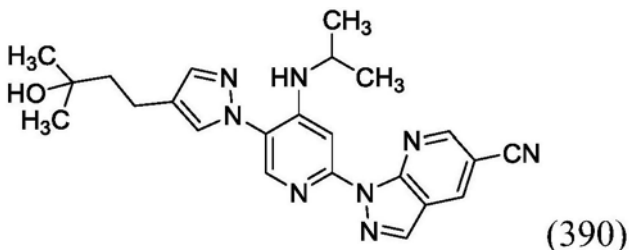
[0878]

|     |  |      |   |       |
|-----|--|------|---|-------|
| 386 |  | 1.81 | C | 525.3 |
| 387 |  | 1.34 | C | 448.3 |
| 388 |  | 1.34 | C | 448.3 |
| 389 |  | 1.58 | C | 432.2 |

[0879] 实施例390

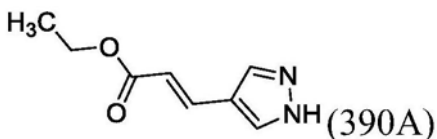
[0880] 1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0881]



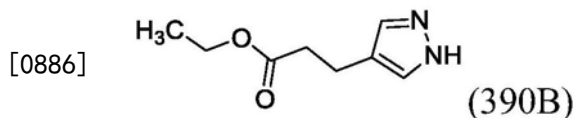
[0882] 中间体390A: (E)-3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯

[0883]



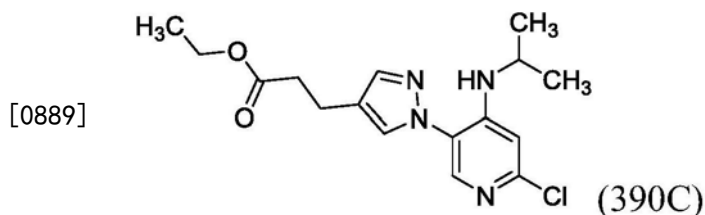
[0884] 向搅拌的1H-吡唑-4-甲醛(2g, 20.8mmol)于THF(30mL)中的溶液添加(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基膦(8g, 22.9mmol)。接着反应混合物在70℃加热14小时。反应混合物冷却至室温且浓缩。残余物通过硅胶色谱法(3%甲醇/氯仿)纯化以分离3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(2.5g, 73%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ13.14(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.57(d, J=15.6Hz, 1H), 6.32(d, J=16.1Hz, 1H), 4.15(q, J=7.0Hz, 2H), 1.24(t, J=7.3Hz, 3H); LCMS m/z 165(M-H)。

[0885] 中间体390B:3-(1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯



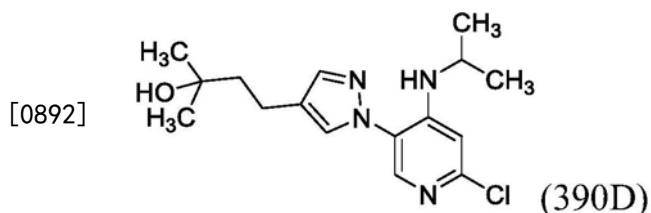
[0887] 向搅拌的3-(1H-吡唑-4-基)丙烯酸乙酯(2.3g,13.8mmol)于甲醇(30mL)中的溶液添加钨/炭10%(430mg,4.0mmol)。将反应混合物在氢气气氛下搅拌14小时。反应混合物经硅藻土过滤且硅藻土垫用额外甲醇(50mL)洗涤。蒸发滤液,得到3-(1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯,其未经进一步纯化即使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ12.53(br s,1H),7.40(br s,2H),4.05(q,J=7.0Hz,2H),2.63-2.78(m,2H),2.53-2.58(m,2H),1.13-1.23(m,3H);LCMS m/z 169.3(M+H)。

[0888] 中间体390C:3-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯



[0890] 向压力管中搅拌的2-氯-5-碘-N-异丙基吡啶-4-胺(700mg,2.36mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液添加3-(1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯(397mg,2.36mmol)、碘化亚铜(I)(90mg,0.47mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(652mg,4.72mmol)及反式-N,N'-二甲基环己-1,2-二胺(201mg,1.42mmol)。将管密封且在110℃加热14小时。冷却至室温后,混合物经硅藻土过滤且硅藻土垫用乙酸乙酯(150mL)洗涤。滤液浓缩且产物通过硅胶色谱法(10%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到3-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯(450mg,57%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.06-8.15(m,1H),7.74(s,1H),7.25-7.55(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),6.82(s,1H),3.99-4.17(m,2H),3.79(dd,J=6.2,13.8Hz,1H),2.57-2.83(m,4H),1.06-1.25(m,9H);LCMS m/z 337.4(M+H)。

[0891] 中间体390D:4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇



[0893] 在0℃向搅拌的3-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)丙酸乙酯(450mg,1.336mmol)于THF(30mL)中的溶液添加甲基氯化镁(2.23mL,6.68mmol)。将反应混合物搅拌2小时,接着用NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取,合并的有机萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法(50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以分离4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(310mg,72%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.03-8.17(m,1H),7.50(br s,1H),7.31(br s,1H),7.17(d,J=7.5Hz,1H),6.80(s,1H),4.23(s,1H),3.78(m,1H),2.52-2.76(m,2H),1.63-1.77(m,2H),1.08-1.26(m,12H);LCMS m/z 323.2(M+H)。

[0894] 实施例390:

[0895] 向压力管中4-(1-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-甲基丁-2-醇(150mg, 0.47mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(67mg, 0.47mmol)、Xantphos(269mg, 0.47mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(193mg, 1.4mmol)、氯化锂(19.7mg, 0.47mmol)及氯化锌(19mg, 0.14mmol)。混合物通过氮气鼓泡进行脱气5分钟。添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(213mg, 0.23mmol)且再脱气5分钟。将反应管密封且在120℃加热20小时。冷却后,混合物经硅藻土过滤且滤液浓缩,接着通过硅胶柱色谱法,使用3%甲醇/氯仿纯化。产物进一步通过制备型HPLC纯化,得到1-(5-(4-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡唑-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(22mg, 11%产率)。<sup>1</sup>H NMR: (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.03 (dd, J=11.5, 2.0Hz, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.80 (dd, J=13.2, 6.4Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 6H); LCMS m/z 431.3 (M+H)。

[0896] 表21中的实施例使用针对实施例149-162所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0897] 表21

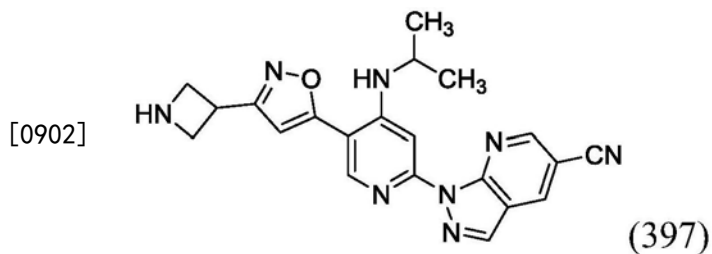
[0898]

| 实施 | 结构 | HPLC | HPLC | LCMS |
|----|----|------|------|------|
|----|----|------|------|------|

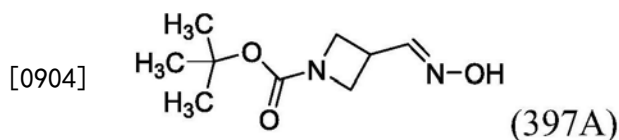
| 例编号        |  | rt<br>(min) | 条件 |       |
|------------|--|-------------|----|-------|
| 392        |  | 1.04        | D  | 443.3 |
| 393        |  | 1.44        | D  | 501.3 |
| [0899] 394 |  | 1.11        | D  | 507.4 |
| 395        |  | 1.61        | D  | 515.4 |
| 396        |  | 6.73        | A  | 404.1 |

[0900] 实施例397

[0901] 1-(5-(3-(氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

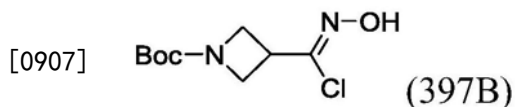


[0903] 中间体397A: 3-((羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



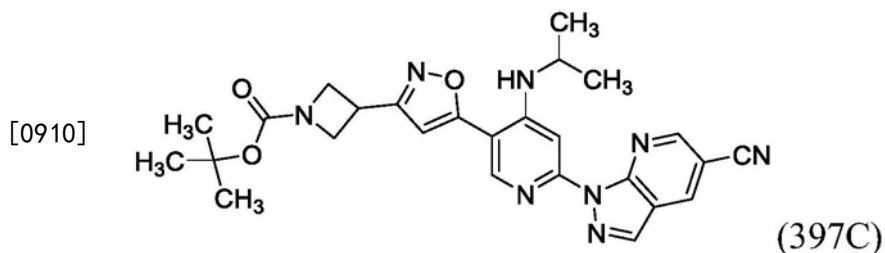
[0905] 在50mL圆底烧瓶中,搅拌的3-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.518g, 2.8mmol)、碳酸钾(0.271g,1.96mmol)及羟胺盐酸盐(0.292g,4.2mmol)于THF(5mL)中的混合物用水(3mL)处理。将反应混合物在室温在氮气气氛下搅拌18小时,此刻,通过TLC判断其完成(1:1EtOAc/hex,KMnO<sub>4</sub>)。混合物用乙酸乙酯(5mL)萃取三次,且合并的有机相用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,接着经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到呈无色固体状的3-((羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(535mg,96%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.77(br.s.,0.4H),7.61(d,J=6.6Hz,0.6H),7.53(br.s.,0.6H),7.00(d,J=5.3Hz,0.4H),4.28-4.20(m,0.8H),4.18-4.11(m,1.2H),3.97(dd,J=8.8,5.9Hz,1.2H),3.92-3.86(m,0.8H),3.86-3.75(m,0.4H),3.38(tq,J=8.6,6.1Hz,0.6H),1.47(s,9H)。

[0906] 中间体397B:3-(氯(羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0908] 在40mL小瓶中,3-((羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(142mg, 0.71mmol)于无水DMF(2mL)中的溶液用新结晶的N-氯琥珀酰亚胺(95mg,0.71mmol)处理。小瓶充满氮气且密封,且将反应混合物在50℃搅拌2小时。使混合物达到室温且用乙醚(25mL)稀释,且浑浊溶液用10%氯化锂洗涤三次且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,得到呈无色固体状的3-(氯(羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(158mg,95%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ9.13(s,1H),4.47-3.99(m,4H),3.58(dt,J=14.7,7.3Hz,1H),1.47(s,9H)。

[0909] 中间体397C:3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



[0911] 在2打兰小瓶中,搅拌的3-(氯(羟基亚氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(155mg,0.660mmol)及1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(119mg,0.394mmol)于二氯乙烷(3mL)中的混合物用三乙胺(0.219mL,1.574mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在75℃搅拌75分钟,此刻,通过LCMS判断反应完成。混合物用二氯甲烷(1mL)稀释,且用水洗涤两次,用pH 8氨水溶液洗涤一次,且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,且残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用2%至10%甲醇/二氯甲烷梯度洗脱11倍柱体积进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基

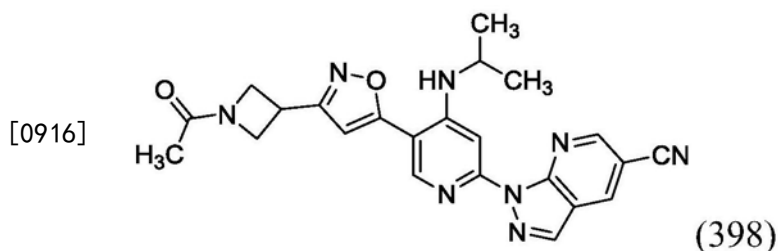
氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(135mg,69%产率)。LCMS (ES<sup>+</sup>) 检测501.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0912] 实施例397:

[0913] 将3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(30mg,0.060mmol)于二氯甲烷/TFA(2:1)(3mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌30分钟,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷(10mL)浓缩三次以移除残余TFA。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经15分钟5-100%B,接着3分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(3-(氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(20mg,71%产率)。LCMS (ES<sup>+</sup>) 检测401.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.03 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.99 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.21 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.03 (t, J=8.6Hz, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0914] 实施例398

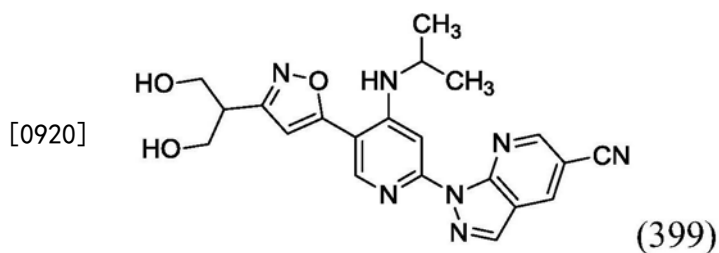
[0915] 1-(5-(3-(1-乙酰基氮杂环丁烷-3-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0917] 将3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(31mg,0.062mmol)于二氯甲烷/TFA(2:1)(3mL)中的溶液在氮气气氛下搅拌20分钟,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷(10mL)浓缩三次以移除残余TFA。残余物吸收于二氯甲烷(1mL)中,且先后用TEA(0.043mL,0.310mmol)及乙酸酐(6.43μL,0.068mmol)处理。将反应混合物在氮气气氛下搅拌20分钟,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物用几滴甲醇处理且搅拌5分钟以淬灭任何残余乙酸酐,接着混合物真空浓缩。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟15-100%B,接着3分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到标题化合物(23mg,80%产率)。LCMS (ES<sup>+</sup>) 检测443.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.06 (d, J=1.7Hz, 1H), 9.02 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.25 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.37-4.21 (m, 2H), 4.11-3.97 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.3Hz, 6H)。

[0918] 实施例399

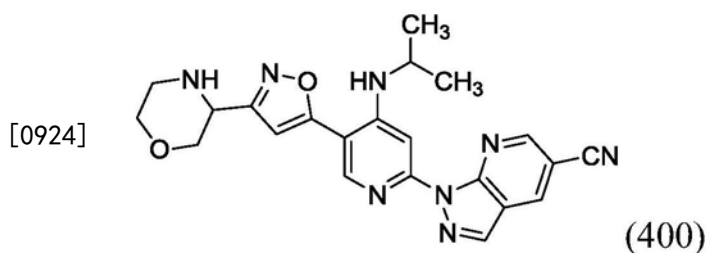
[0919] 1-(5-(3-(1,3-二羟基丙-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



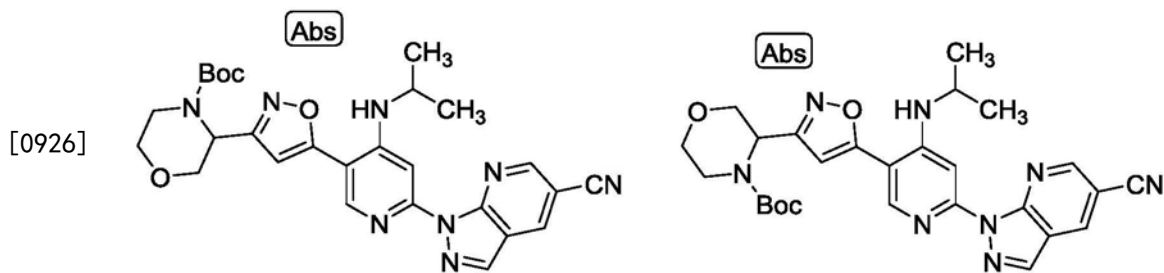
[0921] 在2打兰小瓶中,搅拌的N-羟基氧杂环丁烷-3-亚氨代甲酰氯(71mg,0.314mmol)(使用前述方法由氧杂环丁烷-3-甲醛制备)及1-(5-乙炔基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(28mg,0.093mmol)于二氯乙烷(1mL)中的混合物用TEA(0.09mL,0.65mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在70℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。溶剂与氮气流一起蒸发,且粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:Xbridge C18,19×200mm,5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;流动相B:95:5乙腈:水,含0.1%三氟乙酸;梯度:经30分钟15-55%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并并且经由离心蒸发干燥,得到1-(5-(3-(1,3-二羟基丙-2-基)异噁唑-5-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(12mg,30%产率)。LCMS(ES<sup>+</sup>)检测420.0(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δ9.06(br.s.,1H),9.01(s,1H),8.67(br.s.,1H),7.58-7.34(m,1H),7.26(br.s.,1H),7.16(br.s.,1H),6.30-6.14(m,1H),5.04-4.90(m,1H),4.79(t,J=6.3Hz,1H),4.44(quin,J=7.5Hz,1H),3.95-3.80(m,1H),3.80-3.67(m,1H),3.06(t,J=6.3Hz,1H),1.30(d,J=5.9Hz,6H)。

[0922] 实施例400异构体1及2

[0923] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(3-(吗啉-3-基)异噁唑-5-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(异构体1及2)



[0925] 中间体400A(异构体1及2):3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯



[0927] 在2打兰小瓶中,搅拌的3-(氯(羟基亚氨基)甲基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(144mg,0.54mmol)(使用前面公开的方法由3-甲酰基吗啉-4-羧酸叔丁酯制备)及1-(5-乙炔基-4-

(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(98mg, 0.324mmol)于氯仿(3mL)中的混合物用TEA(0.181mL, 1.3mmol)处理。将小瓶密封,且将反应混合物在60℃搅拌2小时,此刻,通过LCMS判断反应完成。混合物用二氯甲烷(10mL)稀释,且用水洗涤两次,且用盐水洗涤一次。有机相经硫酸钠干燥且真空浓缩,且残余物经由MPLC,在40g硅胶柱上,以40mL/min用1%、接着1.5%、接着2%甲醇/二氯甲烷洗脱进行色谱纯化。将含有所需产物的馏分汇集且真空浓缩,得到呈无色固体状的3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(85mg, 49%产率)。LCMS (ES<sup>+</sup>)检测531.3 (M+H)<sup>+</sup>。通过手性HPLC,使用以下所示条件,拆分出两种对映异构体,得到3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,异构体1(38mg, 89%产率),LCMS (ES<sup>+</sup>)检测531.3 (M+H)<sup>+</sup>;及3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,异构体2(37mg, 87%产率),LCMS (ES<sup>+</sup>)检测531.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0928] 制备条件:第一次通过;制备型柱:AD-H(3×25cm, 5μm, #122090) BPR压力:100巴;温度:35℃;流速:150mL/min;流动相:CO<sub>2</sub>/MeOH, 含0.1%NH<sub>4</sub>OH(60/40);检测器波长:254nm;分离程序:单次注射;注射:2.5mL,循环时间:8mins。样品制备:78mg/6mL MeOH:DCM(2:1), 13mg/mL。

[0929] 实施例400异构体1:

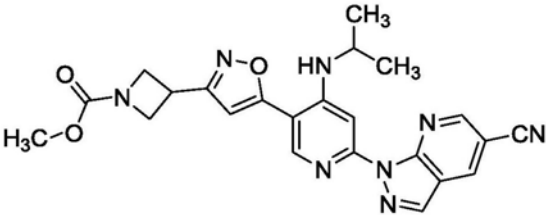
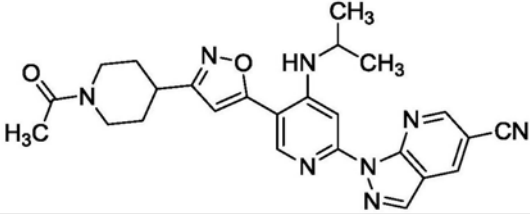
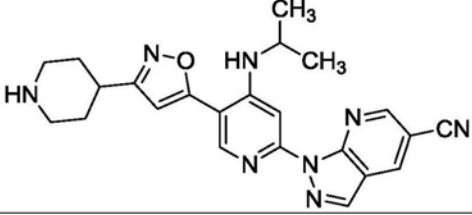
[0930] 3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯,异构体1(37mg, 0.070mmol)于氯仿(1mL)中的溶液冷却至室温且用TFA(1mL, 12.98mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌30分钟,此刻,通过LCMS判断反应完成。反应混合物真空浓缩,且残余物由二氯甲烷浓缩两次以移除残余TFA。粗物质经由制备型LC/MS,使用以下条件纯化:柱:XBridge C18, 19×200mm, 5μm粒子;流动相A:5:95乙腈:水,含10mM乙酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含10mM乙酸铵;梯度:经20分钟15-55%B,接着5分钟保持在100%B下;流速:20mL/min。含有所需产物的馏分合并且经由离心蒸发干燥,得到标题化合物(24mg, 0.06mmol, 76%产率)。LCMS (ES<sup>+</sup>)检测430.9 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.19 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.03 (dd, J=9.3, 2.7Hz, 1H), 3.92 (dd, J=11.0, 2.3Hz, 1H), 3.86 (dd, J=13.0, 6.6Hz, 1H), 3.74 (d, J=10.9Hz, 1H), 3.55 (t, J=10.5Hz, 1H), 2.88 (br. s., 2H), 1.30 (d, J=5.7Hz, 6H)。

[0931] 实施例400,异构体2:

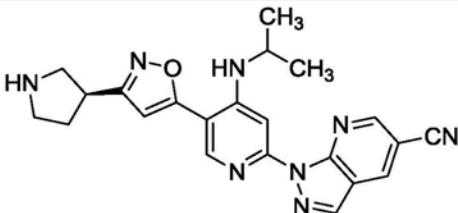
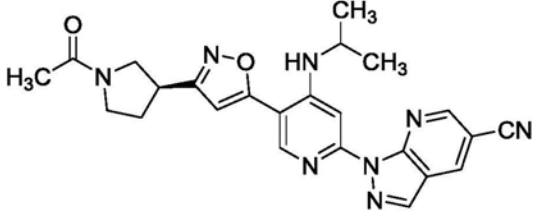
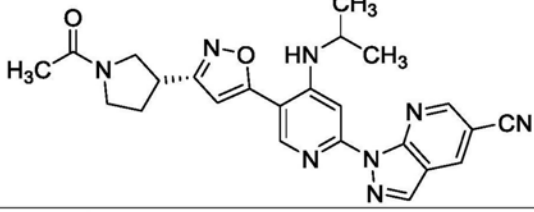
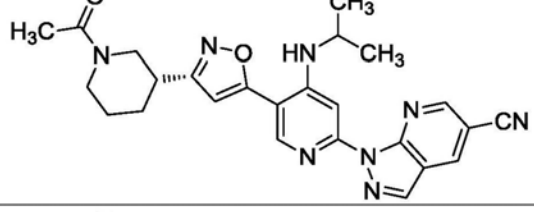
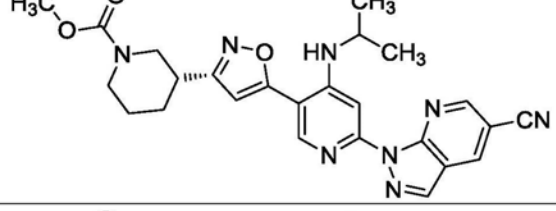
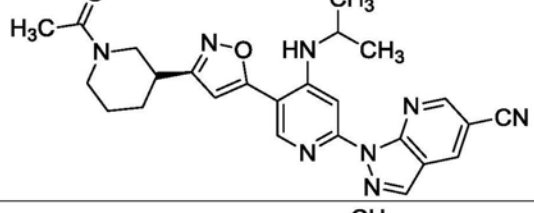
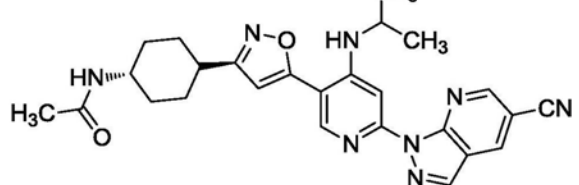
[0932] 实施例400异构体2由3-(5-(6-(5-氰基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-3-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯异构体2,使用针对实施例400异构体1制备所述的方法制备。LCMS (ES<sup>+</sup>)检测431.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.03 (dd, J=9.1, 2.9Hz, 1H), 3.92 (dd, J=10.9, 2.8Hz, 1H), 3.86 (dd, J=13.0, 6.5Hz, 1H), 3.75 (d, J=11.0Hz, 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.88 (d, J=4.6Hz, 2H), 1.30 (d, J=5.9Hz, 6H)。

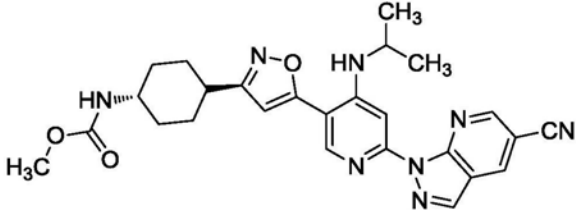
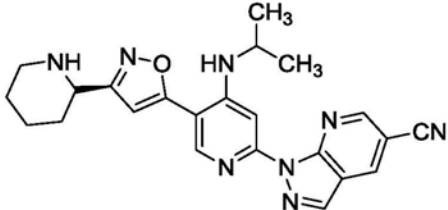
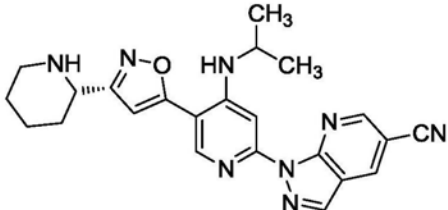
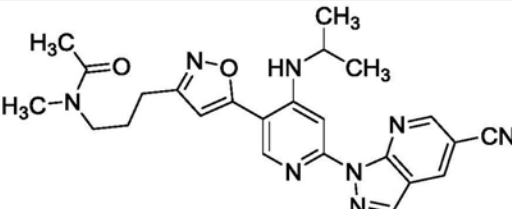
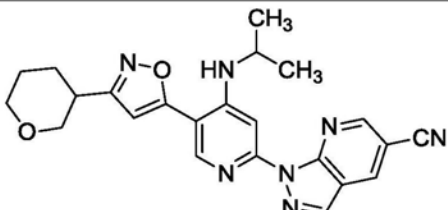
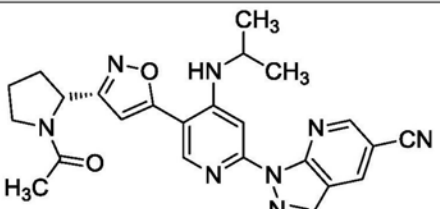
[0933] 表22中的实施例使用针对实施例397-400所概述的方法,使用适当起始物质制备。

[0934] 表22

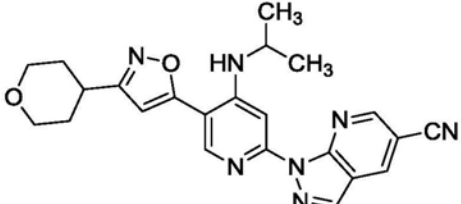
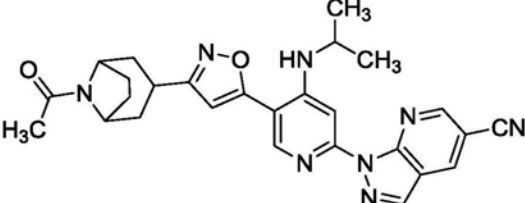
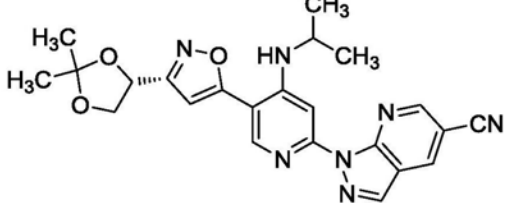
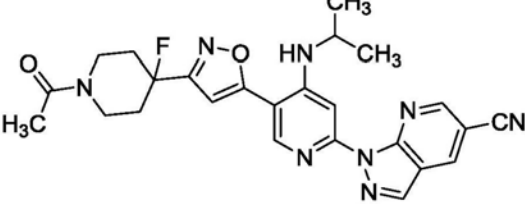
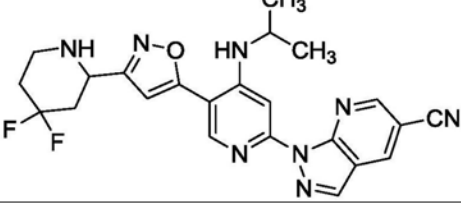
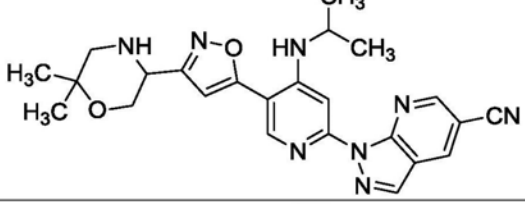
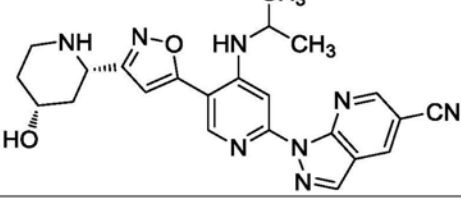
| 实施例编号 | 结构                                                                                 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 401   |  | 1.34                | D          | 459   |
| 402   |   | 1.28                | D          | 471.4 |
| 403   |   | 1.01                | D          | 429.1 |

[0935]

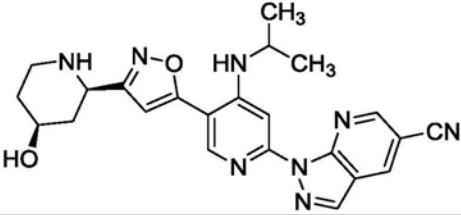
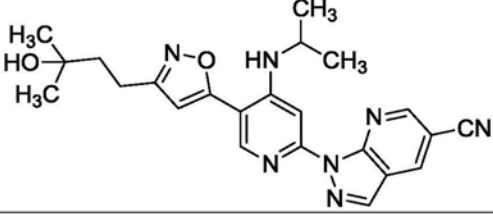
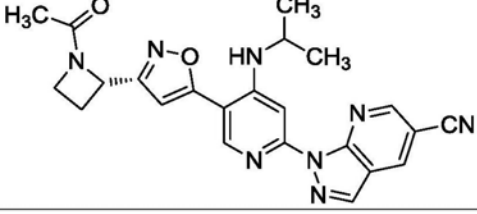
| 实施<br>例编<br>号 | 结构                                                                                   | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 404           |     | 0.96                | D          | 415.0 |
| 405           |    | 1.18                | D          | 457.0 |
| 406           |    | 1.18                | D          | 456.9 |
| 407           |   | 1.34                | D          | 471.4 |
| 408           |  | 1.55                | D          | 487.1 |
| 409           |  | 1.33                | D          | 471.2 |
| 410           |  | 1.32                | D          | 485.4 |

| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 411   |   | 1.50                | D          | 501.2 |
| 412   |    | 1.05                | D          | 429.0 |
| 413   |    | 1.05                | D          | 429.2 |
| 414   |   | 0.96                | D          | 417.0 |
| 415   |  | 1.21                | D          | 459.1 |
| 416   |  | 1.36                | D          | 429.9 |
| 417   |  | 1.17                | D          | 457.0 |

[0937]

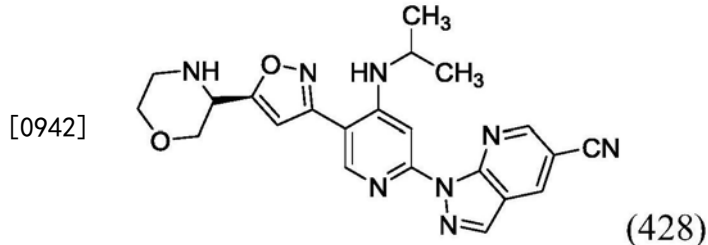
| 实施例编号 | 结构                                                                                  | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 418   |    | 1.27                | D          | 430.1 |
| 419   |    | 1.34                | D          | 497.1 |
| 420   |    | 1.45                | D          | 446.0 |
| 421   |   | 1.31                | D          | 489.2 |
| 422   |  | 1.34                | D          | 465.0 |
| 423   |  | 1.28                | D          | 459.2 |
| 424   |  | 0.93                | D          | 445.3 |

[0938]

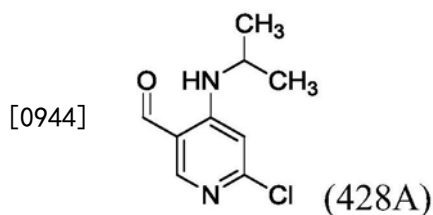
| 实施例编号 | 结构                                                                                | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 425   |  | 0.92                | D          | 445.2 |
| 426   |  | 1.40                | D          | 432.0 |
| 427   |  | 1.24                | D          | 443.0 |

[0940] 实施例428

[0941] (S)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-3-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

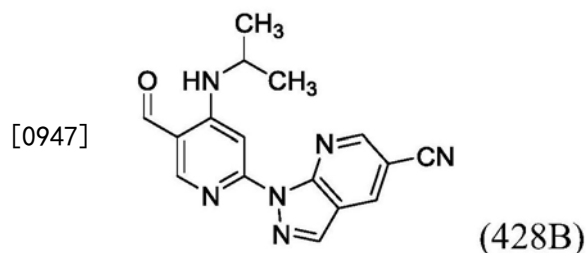


[0943] 中间体428A:6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛



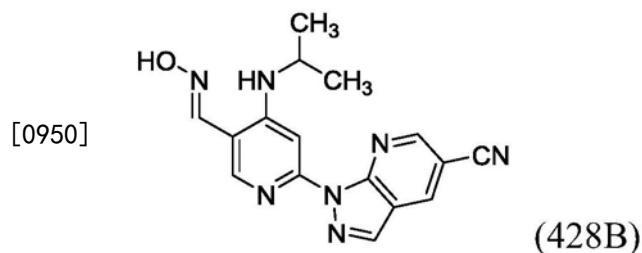
[0945] 在0℃向(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)甲醇(8g,40mmol)于DCM(10mL)中的溶液添加Dess-Martin高碘烷(25.4g,60mmol)。将反应混合物搅拌12小时。反应混合物用石油醚稀释且经硅藻土过滤。滤饼用15%乙酸乙酯/石油醚彻底洗涤且合并的滤液用10%NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。通过硅胶柱色谱法,使用0-15%乙酸乙酯/石油醚纯化,得到呈淡黄色浆状的6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛(7.2g,91%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.85(d,J=0.76Hz,1H),8.34-8.53(m,2H),6.90(s,1H),3.90(td,J=6.42,7.93Hz,1H),1.08-1.27(m,6H);LCMS:m/z 199(M+H)。

[0946] 中间体428B: 1-(5-甲酰基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



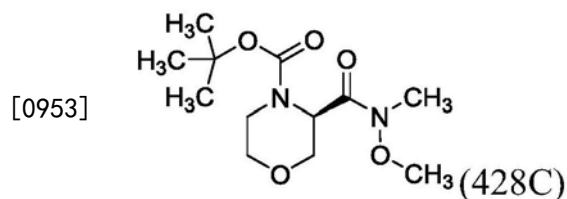
[0948] 向35mL压力管中6-氯-4-(异丙基氨基)烟醛(2.2g, 11.1mmol)及1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.60g, 11.1mmol)于二噁烷(12mL)中的溶液中添加Xantphos(1.28g, 2.22mmol)、氯化锂(0.47g, 11.1mmol)、氯化锌(0.30g, 2.22mmol)及K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.6g, 33mmol)。混合物脱气10分钟,接着添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.01g, 1.1mmol)且再脱气5分钟。压力管闭合且在110℃加热16小时。反应混合物过滤且浓缩成深色残余物。产物通过硅胶柱色谱法,使用0-2%甲醇/CHCl<sub>3</sub>纯化,得到呈灰白色固体状的1-(5-甲酰基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(700mg, 21%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.94(s, 1H), 8.99-9.15(m, 2H), 8.69(s, 2H), 8.59(br. s., 1H), 7.49(s, 1H), 3.80-4.05(m, 1H), 1.30(d, J=6.42Hz, 6H); LCMS m/z 307.2 (M+H)。

[0949] 中间体428B: (E)-1-(5-((羟基亚氨基)甲基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0951] 向搅拌的1-(5-甲酰基-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(700mg, 2.29mmol)于乙醇(10mL)中的溶液添加羟胺盐酸盐(191mg, 2.74mmol)及吡啶(0.554mL, 6.86mmol)。将混合物搅拌12小时,接着过滤且真空干燥,得到呈白色固体状的(E)-1-(5-((羟基亚氨基)甲基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(300mg, 41%产率)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ11.40(s, 1H), 8.96-9.10(m, 2H), 8.61-8.76(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.93(d, J=7.2Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 3.86(dd, J=6.6, 12.7Hz, 1H), 1.18-1.38(m, 6H); LCMS m/z 322 (M+H)。

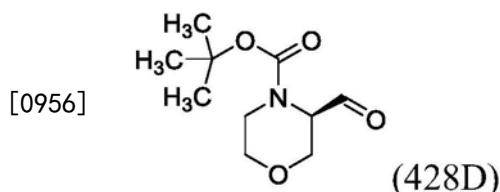
[0952] 中间体428C: (R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯



[0954] 向搅拌的4-boc-3(R)-吗啉羧酸(2.0g, 8.65mmol)于DCM(30mL)中的悬浮液中添加N,N-二甲基羟胺盐酸盐(2.53g, 26mmol)。将混合物搅拌5分钟,接着在0℃经5分钟逐滴添加

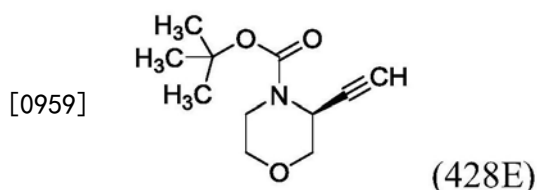
丙基磷酸酐 (11.01g, 17.3mmol)。使反应混合物达到室温且搅拌16小时。通过添加NaHCO<sub>3</sub>溶液来淬灭反应混合物且分离有机层。水层进一步用DCM (2×50mL) 萃取且合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓缩。产物通过硅胶柱色谱法, 使用40%乙酸乙酯/石油醚纯化, 得到(R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (1.3g, 52%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ4.76 (br s, 1H), 4.27 (d, J=10.95Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.59-3.83 (m, 6H), 3.41-3.59 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.48 (s, 9H)。

[0955] 中间体428D: (R)-3-甲酰基吗啉-4-羧酸叔丁酯



[0957] 在-10℃经10分钟向搅拌的(R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吗啉-4-羧酸叔丁酯 (1.3g, 4.74mmol) 于无水THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加LiAlH<sub>4</sub> (4.74mL, 4.74mmol) 溶液且在相同温度搅拌30分钟。在0℃通过饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液添加来淬灭反应混合物且用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓缩。产物通过硅胶柱色谱法, 使用20%乙酸乙酯/石油醚纯化, 得到(R)-3-甲酰基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (320mg, 31%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.66 (br s, 1H), 4.21-4.57 (m, 2H), 3.59-3.99 (m, 3H), 3.37-3.59 (m, 2H), 3.00-3.31 (m, 1H), 1.47 (br. s., 9H)。

[0958] 中间体428E: (S)-3-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯



[0960] 向搅拌的(R)-3-甲酰基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (250mg, 1.16mmol)、(1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯 (335mg, 1.74mmol) 于甲醇 (15mL) 中的溶液添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (642mg, 4.65mmol)。将混合物搅拌16小时且接着浓缩。残余物用水稀释且用乙酸乙酯 (2×10mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶柱, 使用10%乙酸乙酯/石油醚纯化, 得到(S)-3-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (98mg, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ4.76 (br. s., 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 3.68-3.80 (m, 1H), 3.62 (dd, J=3.0, 11.3Hz, 1H), 3.41-3.55 (m, 1H), 3.19-3.41 (m, 1H), 2.32 (d, J=2.3Hz, 1H), 1.46-1.55 (m, 9H)。

[0961] 实施例428:

[0962] 在室温向搅拌的(E)-1-(5-((羟基亚氨基)甲基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈 (100mg, 0.31mmol) 及(S)-3-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (72mg, 0.34mmol) 于THF (3mL) 中的悬浮液中逐滴添加二(三正丁基锡)氧化物 (0.4mL, 0.78mmol) 且搅拌5分钟。该透明溶液冷却至0℃且逐份添加NBS (166mg, 0.93mmol), 接着添加(S)-3-乙炔基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (72.3mg, 0.342mmol)。反应混合物经硅藻土垫过滤且用乙酸乙酯 (10mL) 彻底洗涤。滤液浓缩, 得到粗(R)-3-(3-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]

吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)异噁唑-5-基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(180mg),其悬浮于DCM(15mL)中且用TFA(1.1mL,14.1mmol)处理。搅拌3小时后,反应混合物浓缩且残余物通过制备型HPLC纯化,得到(R)-1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-3-基)异噁唑-3-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(2.3mg,1.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.98-9.11(m,2H),8.77(s,1H),8.60-8.71(m,1H),7.62(d,J=7.3Hz,1H),7.45(s,1H),7.22-7.32(m,1H),4.17-4.30(m,1H),3.85-4.02(m,1H),3.08-3.21(m,1H),2.76-2.93(m,1H),1.98-2.14(m,1H),1.79-1.93(m,1H),1.63-1.77(m,1H),1.45-1.62(m,2H),1.26-1.39(m,6H);LCMS m/z 431.1(M+H)。

[0963] 表23中的实施例使用针对实施例428所概述的方法,使用适当起始物质制备。

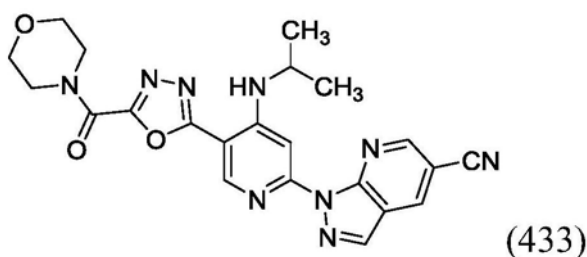
[0964] 表23

| 实施例编号 | 结构 | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|----|---------------------|------------|-------|
| 429   |    | 1.64                | F          | 432.2 |
| 430   |    | 1.13                | F          | 415.2 |
| 431   |    | 1.11                | F          | 459.3 |
| 432   |    | 1.78                | F          | 507   |

[0966] 实施例433

[0967] 1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(吗啉-4-羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

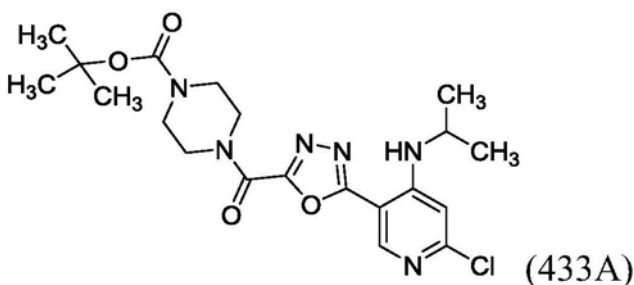
[0968]



(433)

[0969] 中间体433A:4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0970]

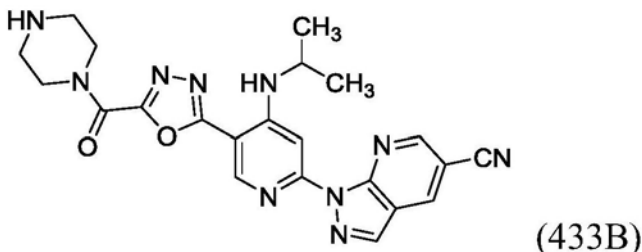


(433A)

[0971] 向5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸甲酯(0.2g, 0.67mmol)于甲醇(15mL)中的溶液添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.25g, 1.35mmol)。反应混合物在75℃加热6小时且接着冷却至室温。反应混合物浓缩且粗残余物通过硅胶柱色谱法(50%乙酸乙酯/石油醚)纯化,得到呈无色粘性固体状的4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。LCMS  $m/z$  451.2 (M+H)。

[0972] 中间体433B:1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(哌嗪-1-羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈

[0973]



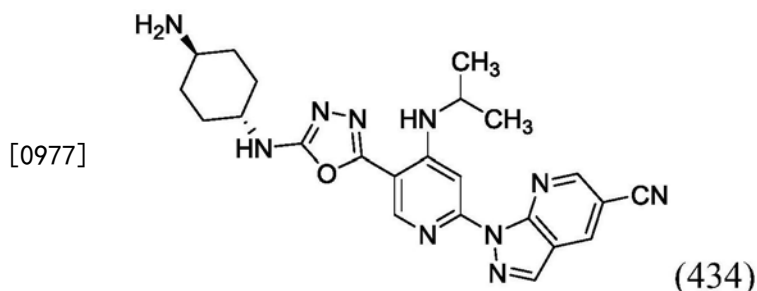
(433B)

[0974] 向15mL压力管中4-(5-(6-氯-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.1g, 0.22mmol)中添加1,4-二噁烷(10mL)、1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(0.032g, 0.22mmol)、Xantphos(0.051g, 0.09mmol)及碳酸铯(0.289g, 0.89mmol)。混合物经由氮气鼓泡进行脱气10分钟,接着添加 $Pd_2(dba)_3$ (0.081g, 0.09mmol)。混合物再次脱气,接着密封且在115℃加热16小时。冷却后,反应混合物经硅藻土过滤且浓缩,得到粗物质,其通过硅胶色谱法(4%甲醇/氯仿)纯化,得到4-(5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯,淡黄色固体。固体物质溶于DCM(10mL)中且用TFA(5mL)处理。搅拌3小时后,反应混合物浓缩且与氯仿(10mL)共蒸发,得到粗化合物,其通过制备型HPLC纯化,得到1-(4-(异丙基氨基)-5-(5-(哌嗪-1-羰基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(7mg)。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.10 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 9.05 (d,  $J=2.0$ Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.99 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 3.94-4.10 (m, 1H), 3.49-

3.79 (m, 4H), 2.03 (dd, J=7.5, 15.1Hz, 4H), 1.38 (d, J=6.5Hz, 6H); LCMS m/z 459.2 (M+H)。

[0975] 实施例434

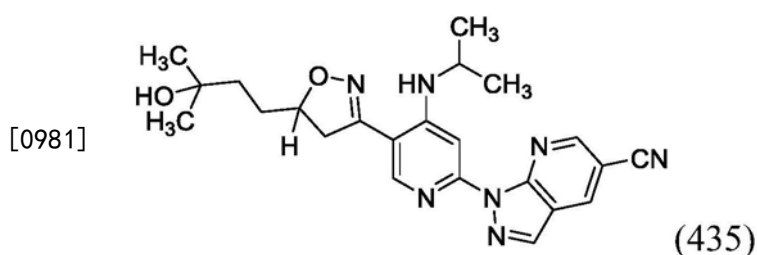
[0976] 1-(5-(5-(((1R,4R)-4-氨基环己基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈



[0978] ((1R,4R)-4-((5-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.179mmol)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中且添加TFA(0.041mL, 0.537mmol)。将反应混合物搅拌3小时,接着浓缩且与氯仿共沸4次,得到1-(5-(5-(((1R,4R)-4-氨基环己基)氨基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(1.3mg, 2%产率)。HPLC rt 1.46min, 条件E; LCMS 459.2 (M+H)。

[0979] 实施例435

[0980] 1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(对映异构体1及2)

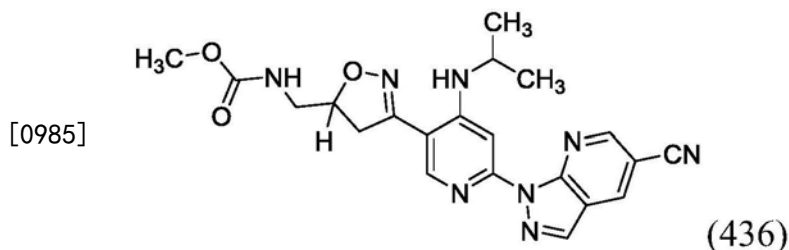


[0982] 向搅拌的1-(5-((羟基亚氨基)甲基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(100mg, 0.31mmol)于THF(2mL)中的悬浮液中添加二(三正丁基锡)氧化物(371mg, 0.62mmol)。将混合物搅拌5分钟且添加NBS(166mg, 0.93mmol),接着添加2-甲基己-5-烯-2-醇(107mg, 0.93mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物浓缩且残余物通过制备型HPLC纯化,得到外消旋1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(60mg)。对映异构体经由制备型手性SFC分离,得到对映异构体1:1-(5-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(10mg, 6.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (dd, J=2.0, 11.6Hz, 2H), 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.67 (dd, J=10.3, 16.8Hz, 1H), 3.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.38-1.57 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 6H), 1.10 (s, 6H); LCMS m/z 434 (M+H)。

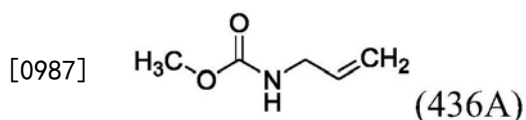
[0983] 实施例436

[0984] ((3-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-4,

5-二氢异噻唑-5-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯



[0986] 中间体436A: 烯丙基氨基甲酸甲酯



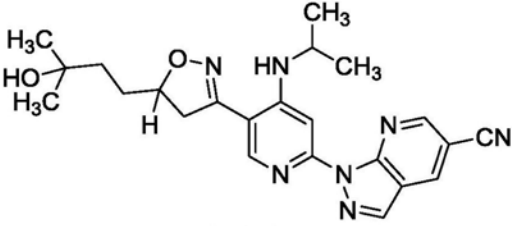
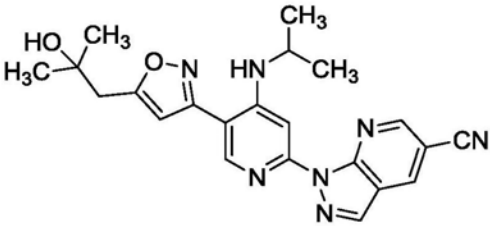
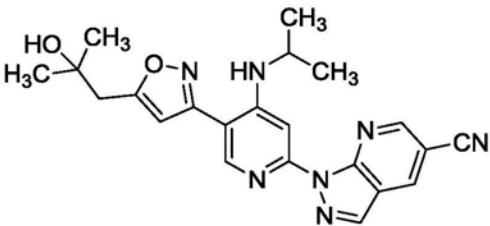
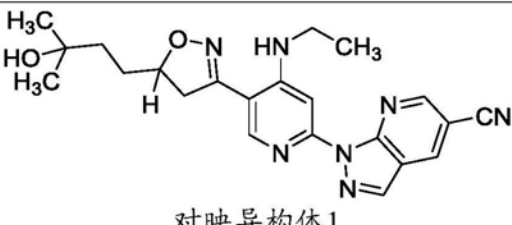
[0988] 在0℃向搅拌的丙-2-烯-1-胺(0.5g, 8.8mmol)于DCM(20mL)中的溶液添加DIPEA(4.6mL, 26.3mmol), 接着添加氯甲酸甲酯(0.83g, 8.8mmol)。在室温继续搅拌1小时。接着反应混合物蒸发至干且萃取于DCM与水之间。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且浓缩, 得到烯丙基氨基甲酸甲酯(0.4g, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.29(br s, 1H), 5.63-5.90(m, 1H), 4.93-5.21(m, 2H), 3.58-3.63(m, 2H), 3.53(s, 3H)。

[0989] 实施例436:

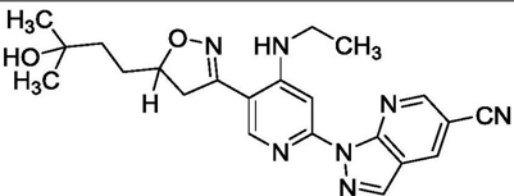
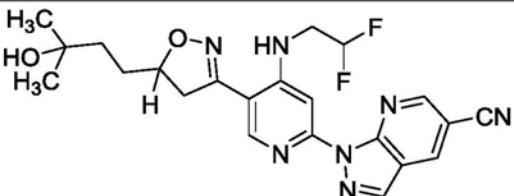
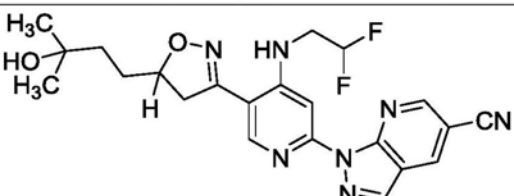
[0990] 在0℃向搅拌的(E)-1-(5-((羟基亚氨基)甲基)-4-(异丙基氨基)吡啶-2-基)-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲腈(50mg, 0.16mmol)于THF(12mL)中的溶液添加二(三正丁基锡)氧化物(139mg, 0.23mmol)。搅拌5分钟后, 添加NBS(83mg, 0.47mmol)及烯丙基氨基甲酸甲酯(17.9mg, 0.16mmol)且将反应混合物在室温搅拌14小时。粗化合物经硅藻土过滤且浓缩。该物质用乙酸乙酯稀释且用NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且浓缩。粗残余物通过硅胶柱色谱法, 使用5%甲醇/氯仿纯化, 得到所需化合物, 呈对映异构体的混合物形式, 其通过制备型-HPLC再纯化以提高纯度。通过SFC手性分离, 得到所需对映异构体((3-(6-(5-氰基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-1-基)-4-(异丙基氨基)吡啶-3-基)-4,5-二氢异噻唑-5-基)甲基)氨基甲酸甲酯(2.9mg, 4.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ9.04(dd, J=11.5, 2.0Hz, 1H), 8.66(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.83(d, J=7.5Hz, 1H), 7.46-7.38(m, 2H), 4.76-4.68(m, 2H), 3.90(dt, J=12.8, 6.7Hz, 2H), 3.67(dd, J=16.6, 10.5Hz, 2H), 3.56(s, 2H), 3.23(d, J=4.0Hz, 2H), 1.31-1.21(m, 6H); LCMS m/z 494.4(M+H)。

[0991] 表24中的实施例使用针对实施例435-436所概述的方法, 使用适当起始物质制备。

[0992] 表24

| 实施例编号 | 结构                                                                                            | HPLC<br>rt<br>(min) | HPLC<br>条件 | LCMS  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-------|
| 437   | <br>外消旋体     | 1.56                | F          | 434.2 |
| 438   | <br>对映异构体1   | 8.09                | B          | 420.2 |
| 439   | <br>对映异构体2  | 8.07                | B          | 420.2 |
| 440   | <br>对映异构体1 | 6.55                | A          | 420.2 |

[0993]

|        |     |                                                                                                 |      |   |       |
|--------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-------|
| [0994] | 441 |  <p>对映异构体2</p> | 6.55 | A | 420.2 |
|        | 442 |  <p>对映异构体1</p> | 7.26 | A | 456.2 |
|        | 443 |  <p>对映异构体2</p> | 7.26 | A | 456.2 |

[0995] 生物学测定

[0996] 本发明化合物的药理学性质可通过多种生物学测定证实。已对本发明化合物进行下文所例示的生物学测定。

[0997] IRAK4抑制测定

[0998] 测定在U形底384孔板中进行。最终测定体积为30 $\mu$ L,由测定缓冲液(20mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.015%Brij 35及4mM DTT)中酶及底物(荧光化肽及ATP)及测试化合物的15 $\mu$ L添加物制备。反应通过IRAK4与底物及测试化合物的组合开始。反应混合物在室温孵育60分钟,且通过添加45 $\mu$ L 35mM EDTA至各样品而终止。在Caliper **LABCHIP®** 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) 上通过电泳分离荧光底物及磷酸化产物来对反应混合物进行测定。通过与100%抑制的无酶对照反应混合物及0%抑制的仅媒介物反应混合物进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为ATP, 500 $\mu$ M; FL-IPTSPITTTYFFFKKK肽1.5 $\mu$ M; IRAK4, 0.6nM; 以及DMSO, 1.6%。

[0999] Caco-2渗透性测定

[1000] 在测定前13天至27天, Caco-2细胞以 $1.45 \times 10^5$ 个细胞/cm<sup>2</sup> (约每孔 $4.8 \times 10^4$ 个细胞)的密度接种至24孔Transwell板中经胶原涂覆的聚碳酸酯滤膜上。细胞在由补充有10%胎牛血清、10mM HEPES、1%非必需氨基酸、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素-G及100 $\mu$ g/mL链霉素的DMEM组成的培养基中生长。培养基每3天替换且细胞在37℃保持在95%相对湿度及5%CO<sub>2</sub>气氛中。在即将测定时,评价细胞的紧密连接形成。测试化合物在100%DMSO中溶解至10mM且在测定缓冲液中稀释至3 $\mu$ M。渗透性研究通过添加200 $\mu$ L测定缓冲液加上/减去化合物至顶部Transwell隔室及600 $\mu$ L测定缓冲液加上/减去化合物至24孔Transwell低结合组板的底外侧隔室来开始。对于顶部至底外侧(A至B)渗透性(吸收方向),含有化合物的缓冲液置于顶部隔室(供体孔)中,而单独缓冲液置于相应的底外侧隔室(接受孔)中。对于底外侧至顶部(B至A)的渗透性(分泌方向),含有化合物的缓冲液置于底外侧隔室(供体孔)

中,而单独缓冲液置于相应的顶部隔室(接收孔)中。接着在轻微振摇下,Transwell在95%相对湿度及5%CO<sub>2</sub>气氛中在37℃孵育2小时。孵育后,由各顶部及底外侧隔室移除100μL,且转移至先前负载有100μL/孔的含有250nM普萘洛尔、250nM双氯芬酸及500nM甲苯磺丁脲作为内标的乙腈的96孔低结合板。随后通过LC-MS/MS分析样品以确定化合物浓度。

[1001] IRAK4全血测定

[1002] 含有抗凝血剂ACD-A的人类全血接种于384孔板(25μL/孔)中且与化合物在5%CO<sub>2</sub>培养箱中在37℃一起培养60分钟。在5%CO<sub>2</sub>培养箱中血液用25μL RPMI (Gibco) 中的TLR2激动剂10μg/mL最终浓度的脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA) 刺激5小时。在培养结束时,板在2300rpm离心5分钟。收集上清液且通过流式细胞计量术珠粒测定(BD Biosciences, San Jose, CA) 分析IL-6水平。

[1003] PBMC TLR2诱导的IL-6测定

[1004] 外周血单核细胞(PBMC)由含有抗凝血剂EDTA(2.5mM)的人类血液通过在Ficoll梯度上离心分离。PBMC(250000个细胞/孔)在测定培养基(具有10%热失活FCS的RPMI)中与化合物在37℃在5%CO<sub>2</sub>培养箱中一起培养30分钟。用化合物预处理后,细胞用TLR2激动剂10μg/mL脂磷壁酸(Invivogen, San Diego, CA) 刺激5小时。在培养结束时,板在1800rpm离心10分钟以使细胞成团。收集上清液且通过ELISA(BD Biosciences, San Jose, CA) 分析IL-6水平。

[1005] 下表列出在IRAK4抑制测定、IRAK4全血测定及Caco-2渗透性测定中测量的本发明的以下实施例的IRAK4IC<sub>50</sub>值、全血EC<sub>50</sub>值及Caco-2渗透性值。如以下实施例所例示的本发明化合物显示小于0.6μM的IRAK IC<sub>50</sub>抑制值。

[1006] 表25

[1007] IRAK4抑制数据

[1008]

| 实施例编号 | IRAK4<br>IC <sub>50</sub> (μM) | 全血<br>EC <sub>50</sub> (μM) | Caco-2渗透性<br>(nm/s) |
|-------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 1     | 0.007                          | 0.83                        | -                   |
| 2     | 0.001                          | 10.00                       | -                   |
| 3     | 0.002                          | 0.56                        | 330                 |
| 4     | 0.003                          | 2.53                        | <15                 |
| 5     | 0.003                          | 2.13                        | -                   |
| 6     | 0.005                          | 1.45                        | 17                  |
| 7     | 0.007                          | 4.12                        | 39                  |
| 8     | 0.007                          | -                           | -                   |
| 9     | 0.003                          | -                           | -                   |
| 10    | 0.003                          | 0.40                        | 55                  |
| 11    | 0.011                          | 1.95                        | 28                  |
| 12    | 0.004                          | 0.31                        | 234                 |
| 13    | 0.003                          | 0.27                        | 229                 |
| 14    | 0.003                          | 0.49                        | 41                  |
| 15    | 0.007                          | -                           | -                   |
| 16    | 0.005                          | 0.85                        | 140                 |
| 17    | 0.005                          | 1.97                        | -                   |
| 18    | 0.017                          | -                           | -                   |
| 19    | 0.001                          | -                           | -                   |
| 20    | 0.007                          | 20.00                       | -                   |
| 21    | 0.004                          | 0.32                        | 42                  |
| 22    | 0.004                          | 0.49                        | -                   |
| 23    | 0.096                          | -                           | -                   |
| 24    | 0.003                          | -                           | -                   |
| 25    | 0.002                          | 0.80                        | 49                  |
| 26    | 0.027                          | -                           | -                   |
| 27    | 0.016                          | -                           | -                   |
| 28    | 0.006                          | 1.91                        | -                   |
| 29    | 0.004                          | 0.38                        | <15                 |
| 30    | 0.004                          | 0.16                        | 225                 |
| 31    | 0.007                          | 1.97                        | 159                 |
| 32    | 0.005                          | 0.37                        | 162                 |
| 33    | 0.003                          | 3.72                        | 167                 |
| 34    | 0.004                          | 0.66                        | 481                 |
| 35    | 0.003                          | 0.46                        | 237                 |
| 36    | 0.011                          | -                           | -                   |
| 37    | 0.005                          | 0.16                        | 339                 |
| 38    | 0.010                          | -                           | -                   |
| 39    | 0.014                          | 4.30                        | -                   |
| 40    | 0.003                          | -                           | 278                 |
| 41    | 0.004                          | 0.32                        | 278                 |

[1009]

|    |       |      |     |
|----|-------|------|-----|
| 42 | 0.005 | -    | 57  |
| 43 | 0.006 | -    | -   |
| 44 | 0.007 | 0.63 | -   |
| 45 | 0.008 | -    | -   |
| 46 | 0.014 | 0.49 | -   |
| 47 | 0.016 | -    | -   |
| 48 | 0.004 | 0.92 | 300 |
| 49 | 0.004 | 0.58 | 288 |
| 50 | 0.005 | -    | -   |
| 51 | 0.003 | -    | -   |
| 52 | 0.003 | 0.43 | 34  |
| 53 | 0.002 | 0.10 | 267 |
| 54 | 0.009 | 1.18 | 408 |
| 55 | 0.008 | -    | -   |
| 56 | 0.003 | 0.18 | 72  |
| 57 | 0.003 | 0.61 | -   |
| 58 | 0.093 | -    | -   |
| 59 | 0.005 | -    | 200 |
| 60 | 0.002 | 0.25 | 119 |
| 61 | 0.007 |      |     |
| 62 | 0.004 | 0.14 | 321 |
| 63 | 0.014 | 0.90 | 78  |
| 64 | 0.005 | -    | 148 |
| 65 | 0.009 | 0.42 |     |
| 66 | 0.016 | -    | 59  |
| 67 | 0.032 | -    | -   |
| 68 | 0.014 | -    | -   |
| 69 | 0.010 | 1.37 | -   |
| 70 | 0.005 | 3.96 | -   |
| 71 | 0.040 | -    | -   |
| 72 | 0.052 | -    | -   |
| 73 | 0.005 | 0.50 | -   |
| 74 | 0.007 | -    | -   |
| 75 | 0.004 | 0.39 | 16  |
| 76 | 0.007 | -    | -   |
| 77 | 0.021 | -    | -   |
| 78 | 0.043 | -    | -   |
| 79 | 0.026 | -    | -   |
| 80 | 0.003 | 0.59 | -   |
| 81 | 0.004 | 1.54 | -   |
| 82 | 0.005 | 1.66 | -   |
| 83 | 0.005 | 0.86 | -   |
| 84 | 0.005 | 0.53 | -   |
| 85 | 0.005 | 0.31 | 69  |
| 86 | 0.018 | 1.77 | -   |
| 87 | 0.009 | 4.53 | -   |
| 88 | 0.005 | 1.29 | 71  |
| 89 | 0.007 | 0.93 | -   |
| 90 | 0.004 | 0.17 | 101 |
| 91 | 0.005 | 1.92 | -   |

[1010]

|     |       |       |     |
|-----|-------|-------|-----|
| 92  | 0.011 | 1.12  | 124 |
| 93  | 0.010 | 0.28  | 115 |
| 94  | 0.021 | -     | -   |
| 95  | 0.016 | -     | -   |
| 96  | 0.007 | 5.56  | 57  |
| 97  | 0.008 | 1.44  | <15 |
| 98  | 0.002 | -     | -   |
| 99  | 0.008 | 3.37  | -   |
| 100 | 0.235 | -     | -   |
| 101 | 0.005 | -     | -   |
| 102 | 0.004 | 1.11  | <15 |
| 103 | 0.172 | -     | -   |
| 104 | 0.399 | -     | -   |
| 105 | 0.055 | -     | -   |
| 106 | 0.321 | -     | -   |
| 107 | 0.015 | -     | -   |
| 108 | 0.035 | -     | -   |
| 109 | 0.217 | -     | -   |
| 110 | 0.075 | -     | -   |
| 111 | 0.013 | -     | -   |
| 112 | 0.076 | -     | -   |
| 113 | 0.013 | 1.86  | -   |
| 114 | 0.003 | 0.87  | -   |
| 115 | 0.033 | -     | -   |
| 116 | 0.003 | 0.21  | -   |
| 117 | 0.004 | 1.19  | 101 |
| 118 | 0.003 | 1.09  | -   |
| 119 | 0.002 | 0.43  | 50  |
| 120 | 0.001 | 0.20  | 74  |
| 121 | 0.006 | 1.74  | -   |
| 122 | 0.006 | 0.59  | 322 |
| 123 | 0.005 | 0.24  | 244 |
| 124 | 0.002 | 0.29  | 29  |
| 125 | 0.003 | 1.76  | -   |
| 126 | 0.004 | 0.39  | -   |
| 127 | 0.010 | 2.95  | -   |
| 128 | 0.001 | 0.34  | 50  |
| 129 | 0.007 | 0.83  | -   |
| 130 | 0.005 | 10.71 | -   |
| 131 | 0.012 | 1.08  | -   |
| 132 | 0.051 | -     | -   |
| 133 | 0.010 | 0.98  | -   |
| 134 | 0.006 | 0.55  | -   |
| 135 | 0.004 | 1.19  | -   |
| 136 | 0.027 | -     | -   |
| 137 | 0.008 | 1.69  | -   |
| 138 | 0.025 | -     | -   |
| 139 | 0.004 | 1.09  | -   |
| 140 | 0.003 | 0.36  | <15 |
| 141 | 0.008 | 0.96  | -   |

[1011]

|     |       |      |     |
|-----|-------|------|-----|
| 142 | 0.005 | 0.56 | -   |
| 143 | 0.008 | 0.97 | -   |
| 144 | 0.004 | 0.49 | -   |
| 145 | 0.004 | 0.74 | -   |
| 146 | 0.003 | 1.09 | -   |
| 147 | 0.005 | 1.06 | -   |
| 148 | 0.005 | 1.90 | -   |
| 149 | 0.002 | 0.73 | -   |
| 150 | 0.002 | 0.45 | 91  |
| 151 | 0.002 | 1.61 | -   |
| 152 | 0.004 | 0.75 | 158 |
| 153 | 0.002 | 0.27 | 179 |
| 154 | 0.004 | 0.15 | <15 |
| 155 | 0.006 | -    | -   |
| 156 | 0.003 | 0.66 | -   |
| 157 | 0.006 | 0.28 | <15 |
| 158 | 0.002 | 0.52 | -   |
| 159 | 0.004 | 0.13 | <15 |
| 160 | 0.001 | 0.29 | 18  |
| 161 | 0.002 | 0.25 | 35  |
| 162 | 0.004 | 0.44 | 171 |
| 163 | 0.002 | 0.60 | 195 |
| 164 | 0.008 | 0.60 | -   |
| 165 | 0.025 | -    | -   |
| 166 | 0.006 | 0.11 | 361 |
| 167 | 0.007 | 1.03 | -   |
| 168 | 0.024 | -    | -   |
| 169 | 0.017 | 2.14 | -   |
| 170 | 0.002 | 0.43 | 45  |
| 171 | 0.006 | 1.16 | -   |
| 172 | 0.018 | 0.95 | -   |
| 173 | 0.026 | -    | -   |
| 174 | 0.017 | -    | -   |
| 175 | 0.035 | -    | -   |
| 176 | 0.013 | 2.10 | -   |
| 177 | 0.013 | -    | <15 |
| 178 | 0.006 | 0.53 | <15 |
| 179 | 0.007 | 0.68 | 18  |
| 180 | 0.011 | 2.14 | 32  |
| 181 | 0.007 | 0.40 | <15 |
| 182 | 0.005 | 0.75 | -   |
| 183 | 0.010 | 0.52 | -   |
| 184 | 0.020 | -    | -   |
| 185 | 0.008 | 1.04 | -   |
| 186 | 0.016 | 1.78 | -   |
| 187 | 0.302 | -    | -   |
| 188 | 0.018 | 0.11 | <15 |
| 189 | 0.027 | -    | -   |
| 190 | 0.026 | -    | -   |
| 191 | 0.016 | 0.39 | <15 |

[1012]

|     |       |      |     |
|-----|-------|------|-----|
| 192 | 0.003 | 0.15 | <15 |
| 193 | 0.004 | -    | -   |
| 194 | 0.006 | 0.62 | -   |
| 195 | 0.002 | 0.45 | <15 |
| 196 | 0.004 | 1.21 | 47  |
| 197 | 0.003 | 0.17 | <15 |
| 199 | 0.004 | 0.55 | -   |
| 200 | 0.005 | -    | -   |
| 201 | 0.004 | -    | -   |
| 202 | 0.005 | 0.95 | -   |
| 203 | 0.004 | 0.72 | <15 |
| 204 | 0.006 | 0.71 | -   |
| 205 | 0.005 | -    | -   |
| 206 | 0.003 | 1.90 | 20  |
| 207 | 0.006 | 1.33 | <15 |
| 208 | 0.006 | 1.51 | 26  |
| 209 | 0.002 | 0.49 | 24  |
| 210 | 0.002 | 0.51 | 43  |
| 211 | 0.002 | 0.29 | 32  |
| 212 | 0.003 | 1.40 | -   |
| 213 | 0.005 | 1.75 | 193 |
| 214 | 0.007 | 0.92 | 136 |
| 215 | 0.008 | 1.31 | 104 |
| 216 | 0.002 | 1.65 | 73  |
| 217 | 0.006 | -    | -   |
| 218 | 0.009 | 2.09 | 125 |
| 219 | 0.010 | 1.48 | 318 |
| 220 | 0.105 | -    | -   |
| 221 | 0.012 | 2.21 | -   |
| 222 | 0.063 | -    | -   |
| 223 | 0.022 | -    | -   |
| 224 | 0.087 | -    | -   |
| 225 | 0.017 | 5.59 | -   |
| 226 | 0.016 | 1.48 | -   |
| 227 | 0.029 | -    | -   |
| 228 | 0.019 | -    | -   |
| 229 | 0.010 | 0.59 | -   |
| 230 | 0.027 | -    | -   |
| 231 | 0.021 | -    | -   |
| 232 | 0.022 | -    | -   |
| 233 | 0.004 | 0.53 | -   |
| 234 | 0.016 | 0.44 | -   |
| 235 | 0.030 | -    | -   |
| 236 | 0.011 | 0.99 | -   |
| 237 | 0.037 | -    | -   |
| 238 | 0.036 | -    | -   |
| 239 | 0.034 | -    | -   |
| 240 | 0.003 | 0.74 | 57  |
| 241 | 0.035 | -    | -   |
| 242 | 0.047 | -    | -   |

[1013]

|     |       |      |     |
|-----|-------|------|-----|
| 243 | 0.062 | -    | -   |
| 244 | 0.061 | -    | -   |
| 245 | 0.334 | -    | -   |
| 246 | 0.336 | -    | -   |
| 247 | 0.202 | -    | -   |
| 248 | 0.066 | -    | -   |
| 249 | 0.047 | -    | -   |
| 250 | 0.196 | -    | -   |
| 251 | 0.039 | -    | -   |
| 252 | 0.119 | -    | -   |
| 253 | 0.065 | -    | -   |
| 254 | 0.190 | -    | -   |
| 255 | 0.039 | -    | -   |
| 256 | 0.014 | 0.60 | -   |
| 257 | 0.020 | -    | -   |
| 258 | 0.052 | -    | -   |
| 259 | 0.153 | -    | -   |
| 260 | 0.146 | -    | -   |
| 261 | 0.029 | -    | -   |
| 262 | 0.288 | -    | -   |
| 263 | 0.015 | 0.33 | 78  |
| 264 | 0.008 | 0.33 | 225 |
| 265 | 0.005 | 0.41 | -   |
| 266 | 0.014 | 0.52 | -   |
| 267 | 0.083 | -    | -   |
| 268 | 0.038 | -    | -   |
| 269 | 0.004 | 0.39 | 38  |
| 270 | 0.006 | 1.17 | 372 |
| 271 | 0.108 | -    | -   |
| 272 | 0.529 | -    | -   |
| 273 | 0.078 | -    | -   |
| 274 | 0.023 | -    | -   |
| 275 | 0.030 | -    | -   |
| 276 | 0.017 | -    | -   |
| 277 | 0.087 | -    | -   |
| 278 | 0.015 | -    | 237 |
| 279 | 0.017 | -    | -   |
| 280 | 0.003 | 0.23 | 276 |
| 281 | 0.007 | 0.38 | -   |
| 282 | 0.013 | 2.26 | -   |
| 283 | 0.007 | 1.28 | -   |
| 284 | 0.085 | -    | -   |
| 285 | 0.017 | 6.40 | -   |
| 286 | 0.157 | -    | -   |
| 287 | 0.034 | -    | -   |
| 288 | 0.020 | -    | -   |
| 289 | 0.006 | 0.20 | 474 |
| 290 | 0.025 | -    | -   |
| 291 | 0.014 | 0.85 | -   |
| 292 | 0.029 | -    | -   |

[1014]

|     |       |      |     |
|-----|-------|------|-----|
| 293 | 0.028 | -    | -   |
| 294 | 0.004 | 1.71 | -   |
| 295 | 0.048 | -    | -   |
| 296 | 0.011 | 0.24 | 44  |
| 297 | 0.028 | -    | -   |
| 298 | 0.194 | -    | -   |
| 299 | 0.044 | -    | -   |
| 300 | 0.022 | -    | -   |
| 301 | 0.022 | -    | -   |
| 302 | 0.029 | -    | -   |
| 303 | 0.016 | 1.18 | -   |
| 304 | 0.115 | -    | -   |
| 305 | 0.010 | 0.55 | -   |
| 306 | 0.056 | -    | -   |
| 307 | 0.003 | 0.58 | -   |
| 308 | 0.080 | -    | -   |
| 309 | 0.304 | -    | -   |
| 310 | 0.108 | -    | -   |
| 311 | 0.006 | 0.12 | 64  |
| 312 | 0.213 | -    | -   |
| 313 | 0.115 | -    | -   |
| 314 | 0.093 | -    | -   |
| 315 | 0.005 | 1.78 | -   |
| 316 | 0.244 | -    | -   |
| 317 | 0.060 | -    | -   |
| 318 | 0.025 | 0.79 | 108 |
| 319 | 0.002 | 0.92 | -   |
| 320 | 0.003 | 0.93 | -   |
| 321 | 0.018 | 0.57 | -   |
| 322 | 0.039 | -    | -   |
| 323 | 0.006 | 1.31 | -   |
| 324 | 0.018 | 3.41 | -   |
| 325 | 0.016 | 0.99 | -   |
| 326 | 0.028 | -    | -   |
| 327 | 0.003 | 0.20 | 74  |
| 328 | 0.026 | -    | -   |
| 329 | 0.034 | -    | -   |
| 330 | 0.298 | -    | -   |
| 331 | 0.010 | 2.56 | 92  |
| 332 | 0.009 | 2.05 | -   |
| 333 | 0.014 | 4.70 | -   |
| 334 | 0.002 | 0.07 | <15 |
| 335 | 0.006 | 0.63 | -   |
| 336 | 0.007 | 0.22 | 250 |
| 337 | 0.006 | 0.28 | <15 |
| 338 | 0.006 | 0.38 | 179 |
| 339 | 0.005 | 0.39 | <15 |
| 340 | 0.004 | 0.81 | -   |
| 341 | 0.003 | 0.30 | <15 |
| 342 | 0.002 | 1.12 | -   |

[1015]

|           |       |      |     |
|-----------|-------|------|-----|
| 343       | 0.003 | 0.52 | -   |
| 344       | 0.003 | 0.65 | -   |
| 345, 外消旋  | 0.004 | 0.27 |     |
| 345, 异构体2 | 0.002 | 0.20 | 160 |
| 346       | 0.006 | 0.46 |     |
| 347       | 0.002 | 0.43 | 97  |
| 348       | 0.013 | 0.17 | 410 |
| 349       | 0.003 | 0.27 | 186 |
| 350       | 0.006 | 0.28 | 64  |
| 351       | 0.004 | 0.37 | 306 |
| 352       | 0.020 | 0.46 |     |
| 353       | 0.011 | 0.43 |     |
| 354       | 0.014 | 0.15 | 360 |
| 355       | 0.007 | 0.24 | 487 |
| 356       | 0.003 | 0.27 | <15 |
| 357       | 0.020 | 0.46 |     |
| 358       | 0.005 | 0.43 | 172 |
| 359       | 0.011 | 0.22 | <15 |
| 360       | 0.007 | 0.31 | 36  |
| 361       | 0.007 | 0.36 | 56  |
| 362       | 0.007 | 0.44 |     |
| 363       | 0.006 | 0.33 | 156 |
| 364       | 0.003 | 0.25 | 45  |
| 365       | 0.003 | 0.41 | <15 |
| 366       | 0.009 | 0.41 |     |
| 367       | 0.009 | 0.23 | 36  |
| 368       | 0.003 | 0.18 | 32  |
| 369       | 0.007 | 0.27 | 67  |
| 370       | 0.009 | 0.28 | 25  |
| 371       | 0.001 | 0.13 | <15 |
| 372       | 0.004 | 0.33 | 36  |
| 373       | 0.004 | 0.30 | 277 |
| 374       | 0.002 | 0.38 | 32  |
| 375       | 0.001 | 0.30 | 68  |
| 376       | 0.006 | 0.38 |     |
| 377       | 0.007 | 0.24 | <15 |
| 378       | 0.002 | 0.16 | <15 |
| 379       | 0.005 | 0.14 | <15 |
| 380       | 0.006 | 0.46 |     |
| 381       | 0.002 | 0.25 |     |
| 382       | 0.002 | 0.46 | 248 |
| 383       | 0.002 | 0.37 |     |
| 384       | 0.002 | 0.25 | 131 |
| 385       | 0.003 | 0.49 |     |
| 386       | 0.004 | 0.20 | 248 |
| 387       | 0.008 | 0.24 | <15 |
| 388       | 0.006 | 0.26 |     |
| 389       | 0.014 | 0.31 | 302 |
| 390       | 0.008 | 0.27 | 371 |
| 392       | 0.003 | 0.44 | <15 |

[1016]

|             |       |      |     |
|-------------|-------|------|-----|
| 393         | 0.002 | 0.33 | 106 |
| 394         | 0.002 | 0.25 | 91  |
| 395         | 0.001 | 0.29 | 94  |
| 396         | 0.002 | 0.10 | 267 |
| 397         | 0.005 | 0.46 |     |
| 398         | 0.004 | 0.30 | 69  |
| 399         | 0.010 | 0.14 | <15 |
| 400, 异构体1   | 0.003 | 0.23 | 224 |
| 400, 异构体2   | 0.006 | 0.27 | 530 |
| 401         | 0.004 | 0.38 | 280 |
| 402         | 0.002 | 0.25 | 192 |
| 403         | 0.004 | 0.23 | <15 |
| 404         | 0.003 | 0.23 | <15 |
| 405         | 0.004 | 0.26 | 125 |
| 406         | 0.003 | 0.47 | 163 |
| 407         | 0.001 | 0.29 | 250 |
| 408         | 0.002 | 0.49 |     |
| 409         | 0.002 | 0.47 | 302 |
| 410         | 0.002 | 0.30 | 148 |
| 411         | 0.003 | 0.43 | 269 |
| 412         | 0.004 | 0.40 | 139 |
| 413         | 0.005 | 0.30 | 139 |
| 414         | 0.007 | 0.25 | <15 |
| 415         | 0.003 | 0.26 | 183 |
| 416         | 0.002 | 0.48 |     |
| 417         | 0.007 | 0.34 | 292 |
| 418         | 0.003 | 0.49 |     |
| 419         | 0.002 | 0.43 | 199 |
| 420         | 0.006 | 0.35 | 438 |
| 421         | 0.003 | 0.20 | 322 |
| 422         | 0.003 | 0.48 | 317 |
| 423         | 0.002 | 0.16 | 394 |
| 424         | 0.010 | 0.18 | <15 |
| 425         | 0.009 | 0.14 | <15 |
| 426         | 0.001 | 0.34 |     |
| 427         | 0.015 | 0.25 | 80  |
| 428         | 0.004 | 0.46 | 263 |
| 429         | 0.002 | 0.45 |     |
| 430         | 0.007 | 0.47 |     |
| 431         | 0.002 | 0.44 | 218 |
| 432         | 0.001 | 0.37 |     |
| 433         | 0.011 | 0.20 | 17  |
| 434         | 0.004 | 0.33 |     |
| 435, 对映异构体1 | 0.002 | 0.42 |     |
| 435, 对映异构体2 | 0.002 | 0.48 | 264 |
| 436         | 0.002 | 0.29 | 319 |
| 437         | 0.002 | 0.21 |     |
| 438         | 0.005 | 0.23 | 273 |
| 439         | 0.004 | 0.25 | 310 |

[1017]

|     |       |      |     |
|-----|-------|------|-----|
| 440 | 0.004 | 0.28 | 316 |
| 441 | 0.002 | 0.26 | 317 |
| 442 | 0.004 | 0.41 |     |
| 443 | 0.002 | 0.39 | 141 |