



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103237803 A

(43) 申请公布日 2013. 08. 07

(21) 申请号 201180057674. X

代理人 柳春琦 贺卫国

(22) 申请日 2011. 12. 05

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006. 01)

10194014. 6 2010. 12. 07 EP

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 25/00 (2006. 01)

2013. 05. 30

A61P 35/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 3/10 (2006. 01)

PCT/EP2011/071685 2011. 12. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02012/076430 EN 2012. 06. 14

(71) 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 亚历山大·弗洛尔 罗卡·戈比

卡特里·格勒布科茨宾登

马蒂亚斯·克尔纳

延斯 - 乌韦·彼得斯

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

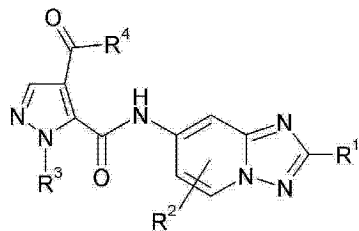
权利要求书12页 说明书137页

(54) 发明名称

三唑并吡啶化合物

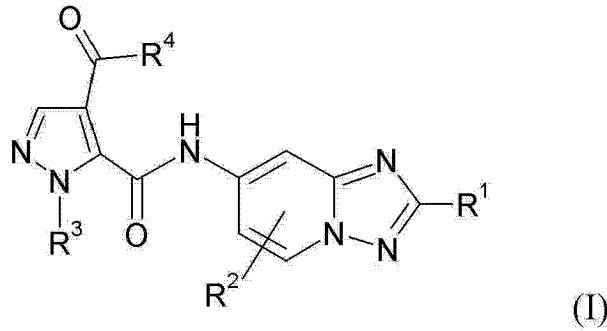
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的三唑并吡啶化合物, 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>如在说明书和权利要求中所限定, 以及其生理学可接受的盐。这些化合物抑制 PDE10A 并且可以被用作药物。



(I)

## 1. 一种式 (I) 的化合物



其中

$R^1$  为卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、芳基、杂芳基或  $NR^7R^8$ ，其中，所述芳基和所述杂芳基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级卤代烷基和低级卤代烷氧基；

$R^2$  为氢、卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基；

$R^3$  为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基；

$R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基或杂环基，或者  $R^5$  和 / 或  $R^6$  为被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的低级烷基：杂芳基、低级烷基 - 杂芳基和低级烷氧基  $-C(O)-$ ，或

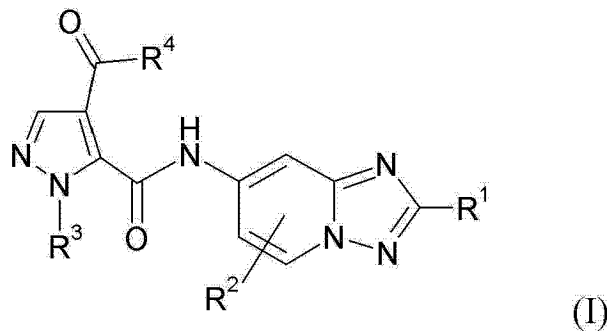
$R^5$  和  $R^6$ ，与它们所连接的氮原子一起形成杂环基、双环 - 杂环基或螺 - 杂环基，其中所述杂环基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级卤代烷基和氧代；

$R^7$  和  $R^8$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基或环烷基，或

$R^7$  和  $R^8$ ，与它们所连接的氮原子一起形成任选地被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的杂环基：羟基、卤素和氧代；且

$R^9$  和  $R^{10}$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基或低级烷氧基 - 低级烷基，或其药用盐。

## 2. 一种式 (I) 的化合物



其中

$R^1$  为低级烷基、 $-C(O)-NH-$  低级卤代烷基、芳基、杂芳基或  $NR^7R^8$ ，其中所述芳基和所述

杂芳基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基和低级卤代烷基；

$R^2$  为氢、卤素或低级烷基；

$R^3$  为氢或低级烷基；

$R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、被低级烷基 - 杂芳基取代的低级烷基或杂环基，或

$R^5$  和  $R^6$ ，与它们所连接的氮原子一起形成可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代的杂环基：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基和氧代；且

$R^7$  和  $R^8$  独立地为低级烷基，或与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基环，

或其药用盐。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中， $R^1$  为卤素、低级烷基、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、苯基、吡啶基或  $NR^7R^8$ ，其中，所述苯基和所述吡啶基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基和低级卤代烷氧基； $R^7$  和  $R^8$  独立地为低级烷基、低级卤代烷基或环烷基，或者， $R^7$  和  $R^8$  与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷 -1- 基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基；且  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基或低级烷氧基 - 低级烷基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中， $R^1$  为苯基、3- 氟苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基 - 苯基、吡啶 -3- 基、2- 氟吡啶 -4- 基、二甲基氨基、乙基 - 甲基 - 氨基、环丙基 - 甲基 - 氨基、吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中， $R^2$  为氢、卤素或低级烷基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中， $R^2$  为氢。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中， $R^3$  为甲基。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物或其药用盐，

其中

$R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环丙基、环戊基、氧杂环丁基或四氢呋喃基，或者  $R^5$  和 / 或  $R^6$  为被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的低级烷基：低级烷基 - 吡啶基和甲氧基羰基，或

$R^5$  和  $R^6$ ，与它们所连接的氮原子一起形成选自由以下各项组成的组中的杂环基：吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基，其中，所述杂环基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：卤素、低级烷基、低级烷氧基和氧代，或者  $R^5$  和  $R^6$ ，与它们所连接的氮原子一起形成 2- 氧杂 -5- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚基、2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 3] 庚基或 1,4- 二氮杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛基。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物或其药用盐，其中

$R^4$  为  $NR^5R^6$ ；

$R^5$  和  $R^6$  独立地为甲基、乙基、2- 氟乙基、2- 甲氧基乙基或环丙基，或

$R^5$  和  $R^6$ ，与它们所连接的氮原子一起形成选自由以下各项组成的组中的杂环基：吡啶

啉基、3-氟吡啶基、吗啉-4-基和吡咯烷基,或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup>,与它们所连接的氮原子一起形成 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基或 1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛基。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物,其选自由以下各项组成的组:

1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯、

1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-(2-甲氧基乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4,N4-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4,N4,1-三甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

(S)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

(R)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

1-甲基-N4-(氧杂环丁-3-基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-异丙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4,1-二甲基-N4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

4-(1,1-二氧代-1λ\*6\*-硫代吗啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

4-(3-甲氧基吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸异丙酯、

1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸乙酯、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺、

N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)

基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4,N4,1-三甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-环戊基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基]-酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺基)-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-甲酰胺、

7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺基)-N-乙基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-甲酰胺、

7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-溴-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(5-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-N4, N4, 1-三甲基-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4-乙基-N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-N4, 1-二甲基-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4-环丙基-N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-N4, 1-二甲基-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-[[2-(3-甲氧

基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-{{2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺)、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)、

{甲基-[1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-乙酸甲酯、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)、

{甲基-[1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-乙酸甲酯、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)、



2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-环丙基-N5-(2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N5-(2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N-(2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N-(2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-甲氧基吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N-(2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N5-(2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N-(2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-环丙基-1-甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-((2-氟-乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N-(2-((2-氟-乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N-(2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N5-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

N-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸{2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-([2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]、和

甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

或其药用盐。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其选自以下各项组成的组中:

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

N-(2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、

2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-[[2-(3-甲氧

基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}、

N5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-唑-5-甲酰胺、

2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

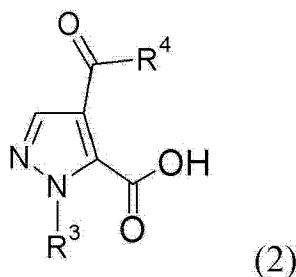
4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、和

4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

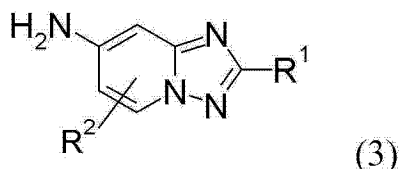
或其药用盐。

12. 一种用于制备权利要求1至11中任一项所定义的式(I)的化合物的方法,所述方法包括:

使式(2)的化合物



与式(3)的化合物反应



其中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如权利要求1至11中任一项中所定义,并且如果需要,将所述化合物转变成其药用盐。

13. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

14. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至11中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物用于治疗或预防以下疾病的用途:精神病性精神障碍,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和/或认知性症状,妄想性精神障碍,药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症,惊恐症,强迫症,急性应激障碍,广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍,帕金森病,下肢不宁综合征,认知缺陷障碍,阿尔茨海默病,多发性脑梗死性痴呆,心境障碍,抑郁症,双相型障碍,神经精神病性病症,精神病,注意缺陷/多动障碍,注意力障碍,糖尿病和相关病症,2型糖尿病,神经变性病症,亨廷顿病,多发

性硬化, 卒中, 脊髓损伤, 实体瘤, 血液恶性肿瘤, 肾细胞癌或乳腺癌。

16. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防精神病性精神障碍, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 妄想性精神障碍, 药物诱发性精神病性精神障碍, 焦虑症, 惊恐症, 强迫症, 急性应激障碍, 广泛性焦虑障碍, 药瘾, 运动障碍, 帕金森病, 下肢不宁综合征, 认知缺陷障碍, 阿尔茨海默病, 多发性脑梗死性痴呆, 心境障碍, 抑郁症, 双相型障碍, 神经精神病性病, 精神病, 注意缺陷 / 多动障碍, 注意力障碍, 糖尿病和相关病症, 2 型糖尿病, 神经变性病, 亨廷顿病, 多发性硬化, 卒中, 脊髓损伤, 实体瘤, 血液恶性肿瘤, 肾细胞癌或乳腺癌。

17. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物, 其用于治疗或预防精神病性精神障碍, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 妄想性精神障碍, 药物诱发性精神病性精神障碍, 焦虑症, 惊恐症, 强迫症, 急性应激障碍, 广泛性焦虑障碍, 药瘾, 运动障碍, 帕金森病, 下肢不宁综合征, 认知缺陷障碍, 阿尔茨海默病, 多发性脑梗死性痴呆, 心境障碍, 抑郁症, 双相型障碍, 神经精神病性病, 精神病, 注意缺陷 / 多动障碍, 注意力障碍, 糖尿病和相关病症, 2 型糖尿病, 神经变性病, 亨廷顿病, 多发性硬化, 卒中, 脊髓损伤, 实体瘤, 血液恶性肿瘤, 肾细胞癌或乳腺癌。

18. 根据权利要求 12 所述的方法制备的根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物。

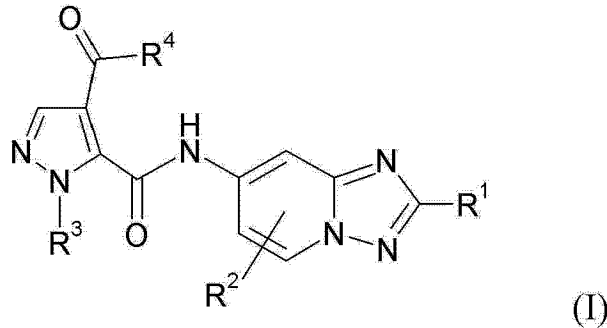
19. 一种治疗或预防精神病性精神障碍, 精神分裂症, 与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 妄想性精神障碍, 药物诱发性精神病性精神障碍, 焦虑症, 惊恐症, 强迫症, 急性应激障碍, 广泛性焦虑障碍, 药瘾, 运动障碍, 帕金森病, 下肢不宁综合征, 认知缺陷障碍, 阿尔茨海默病, 多发性脑梗死性痴呆, 心境障碍, 抑郁症, 双相型障碍, 神经精神病性病, 精神病, 注意缺陷 / 多动障碍, 注意力障碍, 糖尿病和相关病症, 2 型糖尿病, 神经变性病, 亨廷顿病, 多发性硬化, 卒中, 脊髓损伤, 实体瘤, 血液恶性肿瘤, 肾细胞癌或乳腺癌的方法, 所述方法包括给药有效量的权利要求 1 至 11 中任一项所定义的化合物。

20. 如上所述的本发明。

## 三唑并吡啶化合物

[0001] 本发明涉及新的式 (I) 的三唑并吡啶化合物

[0002]



[0003] 其中

[0004]  $R^1$  为卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、芳基、杂芳基或  $NR^7R^8$ ，其中所述芳基和所述杂芳基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级卤代烷基和低级卤代烷氧基；

[0005]  $R^2$  为氢、卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基；

[0006]  $R^3$  为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基；

[0007]  $R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$ ；

[0008]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基或杂环基，或  $R^5$  和 / 或  $R^6$  为被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的低级烷基：杂芳基、低级烷基 - 杂芳基和低级烷氧基  $-C(O)-$ ，或

[0009]  $R^5$  和  $R^6$ ，与它们连接的氮原子一起，形成杂环基、双环 - 杂环基或螺 - 杂环基，其中所述杂环基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级卤代烷基和氧代；

[0010]  $R^7$  和  $R^8$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基或环烷基，或

[0011]  $R^7$  和  $R^8$ ，与它们连接的氮原子一起，形成任选地被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的杂环基：羟基、卤素和氧代；且

[0012]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基或低级烷氧基 - 低级烷基，

[0013] 或其药用盐。

[0014] 此外，本发明涉及用于制备以上化合物的方法，包含这样的化合物的药物制剂以及这些化合物在制备药物制剂中的用途。

[0015] 精神分裂症是一种进行性和破坏性的神经疾病，其特征是短暂性的阳性症状如妄想、幻觉、思维障碍和精神病，以及持续性的阴性症状如情感低沉 (flattened affect)、

注意力受损 (impaired attention) 和社交退隐 (social withdrawal), 以及认识受损 (cognitive impairments) (Lewis DA 和 Lieberman JA, *Neuron*, 28 :325-33, 2000)。几十年来研究集中在“多巴胺能机能亢进”假说, 其已经带来了包括阻断多巴胺能系统的治疗性干预 (Vandenberg RJ 和 Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 5(4) :507-518, 2001; Nakazato A 和 Okuyama S, 等, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1) :75-98, 2000)。这种药理方法, 除了改善精神分裂症患者中的阳性症状之外, 很少改变作为功能性成果的最佳预测物的阴性和认知症状 (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174(增刊 28) :44-51, 1999)。此外, 目前的抗精神病疗法与涉及它们的非特异性药理学的不良作用相关联, 所述不良作用如体重增加、锥体外症状或对葡萄糖和脂质代谢的影响。

[0016] 总之, 仍需要开发新的具有改善效力和安全性质的抗精神病药物。在二十世纪六十年代中期基于拟精神病行为提出精神分裂症的互补模型, 所述拟精神病行为是由作为非竞争性 NMDA 受体拮抗剂的化合物如苯环利定 (PCP) 和相关药剂 (氯胺酮) 阻断谷氨酸系统而引起的。令人感兴趣地, 在健康志愿者中, PCP 诱导的拟精神病行为结合了阳性和阴性症状以及认知功能障碍, 因此密切地类似于患者的精神分裂症 (Javitt DC 等, *Biol. Psychiatry*, 45 :668-679, 1999)。

[0017] 环核苷酸环腺苷酸 (cAMP) 和环鸟苷酸 (cGMP) 是普遍存在的第二信使, 其负责介导多种细胞外信号的生物学反应, 所述细胞外信号包括神经递质、光和激素。特别是在中枢神经系统的神经元中, 通过激活 cAMP 和 cGMP 依赖型激酶, cAMP 和 cGMP 调控多种细胞内过程, 所述激酶随后磷酸化参与调节突触传递、神经元分化和存活的蛋白。

[0018] 控制细胞内环核苷酸水平并因而控制环核苷酸信号传导的关键机制是通过磷酸二酯酶水解 3', 5' - 磷酸二酯键。在人类中磷酸二酯酶 (PDE) 是由 21 种不同基因编码的广泛表达的酶家族, 每个基因编码几种剪接变体 (Beavo, J., *Physiol. Rev.* 1995, 75, 725-748; Conti, M., Jin, S. L., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* (核酸研究分子生物学进展) 1999, 63, 1-38; Soderling, S. H., Beavo, J. A., *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000, 12, 174-179, Manallack, D. T. 等 *J. Med. Chem.* (医药化学杂志) 2005, 48(10), 3449-3462)。

[0019] PDE 家族成员在其对于环核苷酸的底物特异性、它们的调节机制和它们对抑制剂的敏感性上有所不同。而且, 它们在生物体中, 在器官的细胞之间, 甚至在细胞内的定位有差异。这些差异导致 PDE 家族差异化地参与到各种生理机能中。

[0020] PDE10A 是一种单一基因编码的双底物 PDE, 如由三个独立的研究小组在 1999 年报道的 (Fujishige K., 等, *Eur J Biochem* (欧洲生物化学杂志) (1999) 266(3) :1118-1127, Soderling S. H., 等, *Proc Natl Acad Sci USA* (美国国家科学院院报) (1999) 96(12) : 7071-7076, Loughney K., 等, *Gene* (基因) (1999) 234(1) :109-117)。PDE10A 在氨基酸序列 (779aa)、表达的组织特异性模式、对 cAMP 和 cGMP 的亲合力以及特异性和一般性抑制剂对 PDE 活性的影响方面与该多基因家族的其它成员不同。

[0021] PDE10A 具有所有 PDE 家族中最局限的分布之一, 其主要在脑中表达, 特别是在伏核和尾状壳核中表达。此外, 丘脑、嗅球、海马和额叶皮质也显示中等水平的 PDE10A 表达。所有这些脑区域都被提出涉及精神分裂症和精神病的病理学, 提示 PDE10A 在这些破坏性精神疾病中的中心作用。在中枢神经系统之外, 也在周围组织中观察到 PDE10A 的转录物表达, 所述周围组织如甲状腺、垂体腺、胰岛素分泌型胰腺细胞和睾丸 (Fujishige,

K. 等, *J. Biol. Chem.* (生物化学杂志) 1999, 274, 18438-18445, Sweet, L. (2005) WO 2005/012485)。另一方面, 只在肠神经节、在睾丸和附睾精子中观察到 PDE10A 蛋白的表达 (Coskran T. M, 等, *J. Histochem. Cytochem.* 2006, 54(11), 1205-1213)。

[0022] 在纹状体中 mRNA 和蛋白两者只在包含 GABA ( $\gamma$ -氨基丁酸) 的中型棘投射神经元中表达, 使得它成为治疗中枢神经系统疾病的令人感兴趣的靶标 (Fujishige, K. 等, *Eur. J. Biochem.* (欧洲生物化学杂志) 1999, 266, 1118-1127; Seeger, T. F. 等, *Brain Res.* 2003, 985, 113-126)。所述纹状体中型棘神经元是在哺乳动物脑的基底神经节回路中的主要输入位点和第一个信息整合位点。基底神经节是一系列相互连接的皮层下核, 其整合广泛分布的多巴胺能信号传导皮层输入以计划和执行相关的运动和认识模式, 同时抑制不必要的或无关的模式 (Graybiel, A. M. *Curr. Biol.* 2000, 10, R509-R511 (2000))。

[0023] 使用罂粟碱, 一种相对特异性的 PDE10A 抑制剂, 和 PDE10A<sup>-</sup> 敲除的小鼠来研究这种酶的生理学和 PDE10A 抑制的可能的治疗效用。通过药理学方式或通过基因破坏抑制这种酶引发了活性降低和对精神运动刺激物的反应减弱。抑制还减弱了条件回避反应, 条件回避反应是一种预示临床抗精神病活性的行为反应 (Siuciak, J. A. ; 等, *Neuropharmacology* 2006, 51(2), 386-396; Siuciak, J. A. ; 等, *Neuropharmacology* 2006, 51(2), 374-385)。

[0024] 此外, PDE10A 抑制具有改善与精神分裂症相关联的阴性和认识症状的潜力。事实上罂粟碱已显示减弱了在大鼠中通过用 PCP 亚慢性处理诱导的度外转换学习 (extra-dimensional shift learning) 缺陷, 这样的大鼠是 NMDA 受体机能减退的动物范例 (Rodefer, J. S., 等, *Eur. J. Neuroscience* (欧洲神经科学杂志) 2005, 2, :1070-1076)。此外还在 PDE10A2 缺陷型小鼠中观察到提高的社会交互作用 (Sano, H. *J. Neurochem* (神经化学杂志). 2008, 105, 546-556)。

[0025] 可以用 PDE10A 抑制剂治疗的疾病包括, 但不限于, 被认为部分由基底神经节、中枢神经系统的其它部分和其它表达 PDE10A 的组织的功能障碍所介导的疾病。具体地, 在抑制 PDE10A 能够具有治疗效果时, 疾病可以得到治疗。

[0026] 这些疾病包括, 但不限于, 某些精神病性精神障碍如精神分裂症, 与精神分裂症相关联的积极的、消极的和 / 或认知性症状, 妄想性精神障碍或药物诱发性精神病性精神障碍, 焦虑症如惊恐症, 强迫症 (obsessive-compulsive disorder), 急性应激障碍或广泛性焦虑障碍, 强迫症 (obsessive/compulsive disorder), 药瘾, 运动障碍 (movement disorder) 如帕金森病或下肢不宁综合征, 认知缺陷障碍如阿尔茨海默病或多发性脑梗死性痴呆, 心境障碍如抑郁或双相型障碍, 或神经精神病性病征如精神病, 注意缺陷 / 多动障碍 (ADHD) 或相关的注意力障碍。

[0027] 通过调节 cAMP 信号传导系统, 本发明的化合物还适于治疗糖尿病和相关病症如肥胖症。

[0028] PDE10A 抑制剂还可用于通过提高 cAMP 和 cGMP 水平防止神经元凋亡, 因而可能具有抗炎特性。可以用 PDE10A 抑制剂治疗的神经变性病症包括, 但不限于, 阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、多发性硬化、卒中或脊髓损伤。

[0029] 癌细胞的生长被 cAMP 和 cGMP 所抑制。因而通过提高 cAMP 和 cGMP, PDE10A 抑制剂还可以用于治疗不同的实体瘤和血液恶性肿瘤如肾细胞癌或乳腺癌。



[0030] 除非另外指定,描述下列定义以阐明和定义用于本文中描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0031] 必需注意的是,当在本说明书和权利要求中使用,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确地规定。

[0032] 当指示取代基的数目时,术语“一个或多个”意指从一个取代基至最大可能数目的取代度,即,由取代基替换一个氢至不超过替换所有的氢。

[0033] 在本说明书中,术语“低级”用于意指由一至七个,更具体地一至四个碳原子组成的基团。

[0034] 术语“卤素”指氟、氯、溴和碘,更具体地指氟、氯和溴。

[0035] 术语“烷基”指一到二十个碳原子,更具体地一到十六个碳原子,还更具体地一到十个碳原子的支链或直链的单价饱和脂族烃基。

[0036] 术语“低级烷基”,单独或与其它基团组合时,指一到七个碳原子,更具体地一到四个碳原子的支链或直链的单价烷基基团。本术语进一步示例为如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等的基团。

[0037] 术语“低级卤代烷基”,单独或与其它基团组合时,指被卤素,特别是氟单或多取代的低级烷基。低级卤代烷基的实例为例如  $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2-$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_2)_2-$ 、 $(\text{CF}_3)_2\text{CH}-$  和  $\text{CF}_3\text{H}-\text{CH}_2-$ 。

[0038] 术语“低级羟烷基”指被 1 到 3 个羟基所取代的低级烷基。低级羟烷基的实例为例如羟基-甲基、2-羟基-乙基、羟基丙基、3-羟基-丙基、2-羟基-丙基、3-羟基-丙-2-基、2,3-二羟基-丙基和 1,3-二羟基-丙-2-基。

[0039] 术语“ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 低级卤代烷基”指其中  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$  的一个氢被低级卤代烷基取代的基团。

[0040] 术语“烷氧基”指基团  $\text{R}'-\text{O}-$ ,其中  $\text{R}'$  是烷基。术语“低级烷氧基”,单独或与其它基团组合时,指基团  $\text{R}'-\text{O}-$ ,其中  $\text{R}'$  是低级烷基。

[0041] 术语“低级烷氧基-低级烷基”指被低级烷氧基单或多取代的低级烷基。低级烷氧基-低级烷基的实例例如有  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$  和  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 。

[0042] 术语“低级卤代烷氧基”指化学式为低级卤代烷基  $-\text{O}-$  的基团。

[0043] 术语“氨基”指具有带两个氢原子的氮原子的单价基团(表示为  $-\text{NH}_2$ )。

[0044] 术语“氧代(oxo)”当指杂环基上的取代基时是指氧原子与杂环连接。由此,“氧代”可以代替碳原子上的两个氢原子,或其可以简单地与硫连接使得硫以氧化形式存在,即,带有一个或两个氧。

[0045] 术语“环烷基”指 3 到 10 个碳原子,更具体地 3 到 6 个碳原子的单价碳环基团,如环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。

[0046] 术语“杂环基”指含有独立地选自 N、O 和 S 的一、二或三个环杂原子并且其余的环原子是碳原子的单价饱和的 4 至 6 元单环的环,其中连接点可以通过碳原子或杂原子。杂环基的实例例如有吗啉基和哌啶基。

[0047] 术语“双环-杂环基”指含有独立地选自 N、O 和 S 中的一、二或三个环杂原子并且其余的环原子是碳原子的单价饱和 7 至 10 元双环的环,其中连接点可以通过碳原子或杂原子。杂环基的实例例如有 2-氧杂-5-氮杂双环 [2.2.1] 庚烷和 1,4-二氮杂-双环 [3.2.1]

辛烷。

[0048] 术语“螺-杂环基”指这样的单价饱和 7 至 11 元双环部分：其含有独立地选自 N、O 和 S 中的一、二或三个环杂原子，所述环通过一个原子连接，其余的环原子是碳原子，其中连接点可以通过碳原子或杂原子。螺-杂环基环的一个实例是 2-氧杂-6-氮杂螺 [3.3] 庚烷。

[0049] 术语“芳基”指单价芳香族烃环。芳基更具体地包括 6 至 10 个碳原子。芳基的实例例如有苯基。

[0050] 术语“杂芳基”指包含 1、2 或 3 个独立地选自氮、氧和 / 或硫的原子的芳香族的 5 或 6 元单环或 9 或 10 元双环，诸如吡啶基。

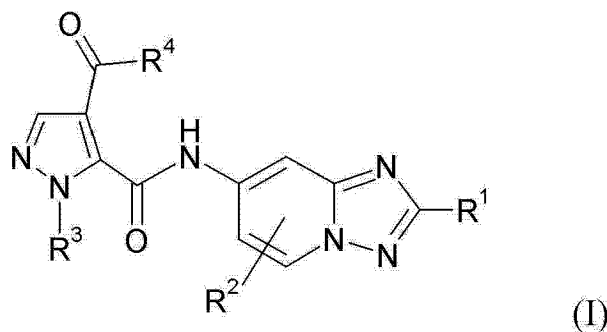
[0051] 术语“低级烷基-杂芳基”指被低级烷基取代的杂芳基。低级烷基-杂芳基的实例例如有甲基吡啶基。

[0052] 式 (I) 的化合物可以形成药用盐。这类药用盐的实例为式 (I) 的化合物与生理上相容的无机酸形成的盐，所述无机酸如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸；或与有机酸形成的盐，所述有机酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸。术语“药用盐”指这类盐。包含酸性基团，如例如 COOH 基团的式 (I) 的化合物，可以进一步与碱形成盐。这类盐的实例为碱金属盐、碱土金属盐和铵盐，如例如 Na<sup>-</sup>、K<sup>-</sup>、Ca<sup>-</sup> 和三甲基铵盐。术语“药用盐”也指这类盐。具体的盐是通过添加酸而获得的那些。

[0053] 术语“药用酯”包括式 (I) 的化合物的衍生物，其中羧基已被转变为酯。低级烷基、低级羟烷基、低级烷氧基-低级烷基、氨基-低级烷基、单-或二-低级烷基-氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、吡咯烷基-低级烷基、哌啶子基 (piperidino)-低级烷基、哌嗪子基 (piperazino)-低级烷基、低级烷基-哌嗪子基-低级烷基和芳烷基的酯是合适酯的实例。具体的酯是甲酯、乙酯、丙酯、丁酯和苄酯。术语“药用酯”另外包括式 (I) 的化合物，其中羟基已经用对活生物体无毒的无机酸或有机酸如，硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等转变成相应的酯。

[0054] 详细地，本发明涉及式 (I) 的化合物

[0055]



[0056] 其中

[0057] R<sup>1</sup> 为卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、-C(O)-NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、芳基、杂芳基或 NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>，其中，所述芳基和所述杂芳基可以被独立地选自以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代：羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、低级卤代烷基和低级卤代烷氧基；

[0058] R<sup>2</sup> 为氢、卤素、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧

基 - 低级烷基 ;

[0059]  $R^3$  为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基 ;

[0060]  $R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$  ;

[0061]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环烷基或杂环基, 或者,  $R^5$  和 / 或  $R^6$  为被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的低级烷基 : 杂芳基、低级烷基 - 杂芳基和低级烷氧基 -C(O)-, 或

[0062]  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们连接的氮原子一起, 形成杂环基、双环 - 杂环基或螺 - 杂环基, 其中, 所述杂环基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代 : 羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基 - 低级烷基、低级卤代烷基和氧代 ;

[0063]  $R^7$  和  $R^8$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基或环烷基, 或

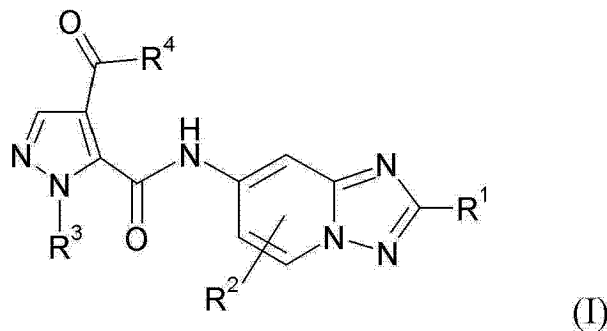
[0064]  $R^7$  和  $R^8$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成任选地被选自由以下各项组成的组中的取代基取代的杂环基 : 羟基、卤素和氧代 ; 且

[0065]  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基或低级烷氧基 - 低级烷基,

[0066] 或其药用盐。

[0067] 本发明还涉及式 (I) 的化合物

[0068]



[0069] 其中

[0070]  $R^1$  为低级烷基、-C(O)-NH- 低级卤代烷基、芳基、杂芳基或  $NR^7R^8$ , 其中, 所述芳基和所述杂芳基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代 : 羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基和低级卤代烷基 ;

[0071]  $R^2$  为氢、卤素或低级烷基 ;

[0072]  $R^3$  为氢或低级烷基 ;

[0073]  $R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$  ;

[0074]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、被低级烷基 - 杂芳基取代的低级烷基或杂环基, 或

[0075]  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代的杂环基 : 羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基和氧代 ;

[0076]  $R^7$  和  $R^8$  独立地为低级烷基, 或, 与它们所连接的氮原子一起形成咪唑基环 ;

[0077] 或其药用盐。

[0078] 式 (I) 的化合物可以具有一个或多个非对称 C 原子并且因此可以作为对映体混合物、立体异构体的混合物或作为光学纯的化合物存在。式 (I) 的化合物包括所有非对映体、互变异构体、外消旋物和它们的混合物。

[0079] 具体的式 (I) 的化合物在实施例中作为个体化合物以及其药用盐和药用酯描述。此外,如在下述具体实施例中发现的取代基单独地构成本发明的具体实施方案。

[0080] 本发明的一个具体实施方案涉及如上所述的式 (I) 的化合物,其中,  $R^1$  为卤素、低级烷基、 $-C(O)-NR^9R^{10}$ 、苯基、吡啶基或  $NR^7R^8$ , 其中, 所述苯基和所述吡啶基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代: 羟基、卤素、低级烷基、低级烷氧基、低级卤代烷基和低级卤代烷氧基;  $R^7$  和  $R^8$  独立地为低级烷基、低级卤代烷基或环烷基, 或者;  $R^7$  和  $R^8$  与它们所连接的氮原子一起形成吡咯烷 -1- 基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基; 且  $R^9$  和  $R^{10}$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基或低级烷氧基 - 低级烷基。更具体地,  $R^1$  为苯基、3- 氟苯基、2- 甲氧基苯基、3- 甲氧基 - 苯基、吡啶 -3- 基、2- 氟吡啶 -4- 基、二甲基氨基、乙基 - 甲基 - 氨基、环丙基 - 甲基 - 氨基、吡咯烷 -1- 基或吗啉 -4- 基。

[0081] 本发明的另一个具体实施方案涉及如上所述的式 (I) 的化合物, 其中,  $R^2$  为氢、卤素或低级烷基, 更具体地为氢。

[0082] 本发明的再另一个具体实施方案涉及如上所述的式 (I) 的化合物, 其中,  $R^3$  为低级烷基, 更具体地为甲基。

[0083] 本发明的一个具体实施方案涉及如上所述的式 (I) 的化合物, 其中,  $R^4$  为羟基、低级烷氧基或  $NR^5R^6$ ;

[0084]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为氢、低级烷基、低级卤代烷基、低级羟烷基、低级烷氧基 - 低级烷基、环丙基、环戊基、氧杂环丁基或四氢呋喃基, 或者;  $R^5$  和 / 或  $R^6$  为被选自由低级烷基 - 吡啶基和甲氧基羰基组成的组中的取代基取代的低级烷基, 或

[0085]  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成选自由以下各项组成的组中的杂环基: 吡啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基, 其中, 所述杂环基可以被独立地选自由以下各项组成的组中的 1 至 3 个取代基取代: 卤素、低级烷基、低级烷氧基和氧代; 或者,  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成 2- 氧杂 -5- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚基、2-

[0086] 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 3] 庚基或 1, 4- 二氮杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛基。

[0087] 本发明的另一个具体实施方案涉及如上所述的式 (I) 的化合物, 其中,

[0088]  $R^4$  为  $NR^5R^6$ ;

[0089]  $R^5$  和  $R^6$  独立地为甲基、乙基、2- 氟乙基、2- 甲氧基乙基或环丙基, 或

[0090]  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成选自由以下各项组成的组中的杂环基: 吡啶基、3- 氟吡啶基、吗啉 -4- 基和吡咯烷基; 或者,  $R^5$  和  $R^6$ , 与它们所连接的氮原子一起, 形成 2- 氧杂 -6- 氮杂螺 [3. 3] 庚基或 1, 4- 二氮杂 - 双环 [3. 2. 1] 辛基。

[0091] 具体的式 (I) 的化合物是选自由以下各项组成的组中的化合物:

[0092] 1- 甲基 -5-(2- 苯基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -7- 基氨基甲酰基) -1H- 吡啶 -4- 甲酸甲酯、

[0093] 1- 甲基 -5-(2- 苯基 -[1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶 -7- 基氨基甲酰基) -1H- 吡啶 -4- 甲酸、

- [0094] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0095] N4-(2-甲氧基乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0096] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0097] N4,N4-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0098] N4-乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0099] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0100] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0101] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0102] N4,N4,1-三甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0103] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0104] 1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0105] (S)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0106] (R)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0107] N4-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0108] 1-甲基-N4-(氧杂环丁-3-基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0109] N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0110] N4-异丙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0111] N4,1-二甲基-N4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0112] N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0113] 4-(1,1-二氧代- $\lambda^6$ -硫代吗啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸(2-苯

基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

[0114] N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0115] 4-(3-甲氧基吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0116] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0117] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

[0118] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸异丙酯、

[0119] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯、

[0120] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0121] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0122] N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0123] N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0124] 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺、

[0125] N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0126] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0127] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0128] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0129] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0130] N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0131] N4,N4,1-三甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0132] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

- [0133] 1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0134] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0135] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0136] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0137] 1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0138] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0139] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0140] N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0141] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0142] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0143] N4-环戊基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0144] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0145] N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0146] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0147] N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺、
- [0148] 4-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0149] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、
- [0150] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、
- [0151] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺、
- [0152] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0153] 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺、

[0154] 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-乙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺、

[0155] 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺、

[0156] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0157] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0158] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(2-甲基吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0159] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(5-甲基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0160] N-(2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0161] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0162] N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0163] N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0164] N4-乙基-N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0165] N4-环丙基-N5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0166] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0167] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0168] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-{{2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}、

[0169] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-{{2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}、

[0170] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}、

[0171] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、



[0172] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

[0173] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸[2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0174] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

[0175] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

[0176] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)、

[0177] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

[0178] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]、

[0179] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]、

[0180] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]、

[0181] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸{2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

[0182] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸[2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0183] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

[0184] {甲基-[1-甲基-5-(2-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1H-吡啶-4-羰基}-氨基}-乙酸甲酯、

[0185] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

[0186] {甲基-[1-甲基-5-(2-吗啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1H-吡啶-4-羰基}-氨基}-乙酸甲酯、

[0187] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-酰胺]3-[(2-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

[0188] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

[0189] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

[0190] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-{{2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}、

[0191] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯

基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)、

[0192] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)、

[0193] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-甲氧基苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0194] N4-环丙基-N5-(2-(2-甲氧基苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,1-二甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0195] N5-(2-(3-氟苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4, N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0196] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(3-氟苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0197] N-(2-(3-氟苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0198] N-(2-(3-氟苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-甲氧基吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0199] N-(2-(3-氟苯基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0200] N5-(2-(2-氟吡啶-3-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4, N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0201] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟吡啶-3-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0202] N-(2-(2-氟吡啶-3-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0203] 1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0204] N4-环丙基-1-甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0205] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0206] N-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0207] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0208] N-(2-(2-氟吡啶-4-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0209] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟吡啶-4-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0210] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(6-氟吡啶-2-基))-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0211] N5-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4, N4, 1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0212] N-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0213] 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

[0214] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

[0215] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

[0216] 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸、

[0217] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

[0218] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0219] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0220] 4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

[0221] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

[0222] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸{2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺、

[0223] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]、和

[0224] 甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0225] 或其药用盐。

[0226] 再具体的式(I)的化合物是选自由以下各项组成的组中的那些化合物：

[0227] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0228] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0229] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0230] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0231] 1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)

基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0232] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0233] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

[0234] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0235] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0236] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0237] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0238] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0239] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0240] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0241] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0242] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0243] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0244] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0245] N-(2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0246] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、

[0247] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-[[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]、

[0248] N5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4, N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺、

[0249] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺、

[0250] 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

[0251] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]、

[0252] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺、和

[0253] 4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺、

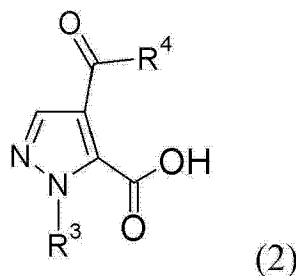
[0254] 或其药用盐。

[0255] 要理解的是,本发明中通式(I)的化合物可以在官能团处被衍生化从而产生能够在体内转化回为母体化合物的衍生物。

[0256] 本发明还涉及一种用于制备如上所定义的式(I)的化合物的方法,所述方法包括:

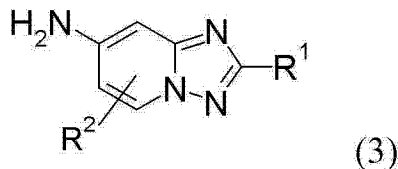
[0257] 使式(2)的化合物

[0258]



[0259] 与式(3)的化合物反应

[0260]



[0261] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  如上述所定义,且如果需要,将所述化合物转变成其药用盐。

[0262] 可以在如在说明书和实施例中所述的条件下或在本领域技术人员周知的条件下进行上述反应。

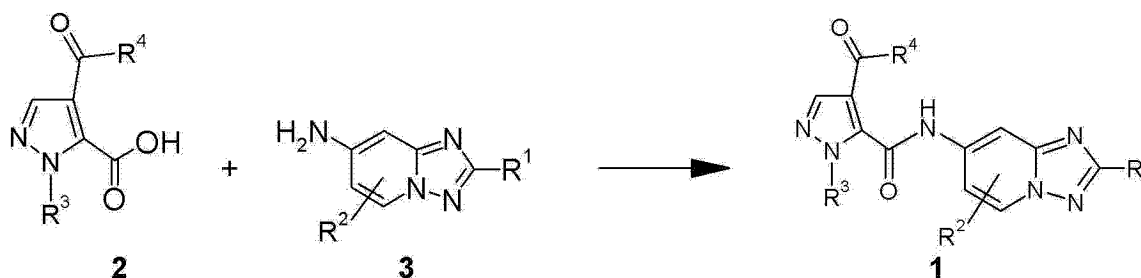
[0263] 可以通过本领域中已知的或如下所述的方法或与其类似的方法来制备式(2)和(3)的化合物。

[0264] 本发明还涉及通过上述方法制备的如上所定义的式(I)的化合物。

[0265] 式1的化合物可以根据方案1由构造单元2和3制得。通常被称为酰胺偶联的转化可以通过若干方式达成。在一种方法中,用偶联剂,如2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)或丙基膦酸酐,将酸2活化,并通过加入胺3转化为所需的产物1。在另一种方法中,酸2是通过转化为酰基氯而被活化的,例如,通过与亚硫酸氯反应而转化。随后,通过加入胺3,酰基氯转化为所需的产物1。通常加入碱,例如二异丙基乙胺(DIPEA),以结合释出的HCl。

[0266]

## 方案 1

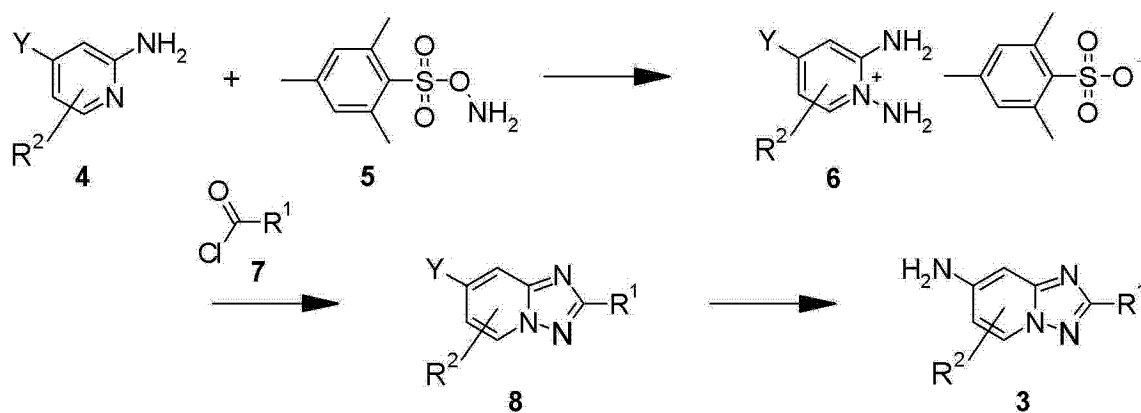


[0267] 可以根据方案 2 制备式 3 的化合物:适当取代的 2-氨基吡啶 (4) 与 0-均三甲苯磺酰羟胺 5 反应以形成盐 6。随后在合适的碱如吡啶下,盐 6 与化合物 7 如(取代的)苯甲酰氯反应,得到化合物 8。随后,用本领域周知的方法将化合物 8 转化为胺 3。例如,如果 Y 是溴,则可以将 8 用于钯催化的交叉偶联反应,使用适当的氮化合物如氨基甲酸叔丁基酯,以及适当的配体如 Xantphos,以在脱保护之后制得胺 3。备选地,如果 Y 是羧酸酯,则可以用适当的碱如氢氧化锂将化合物 8 皂化,随后用二苯基磷酰基叠氮转化,以在脱保护之后制得所需的胺 3。

[0268] 作为 2-氨基吡啶 4 的实例的 2-氨基-4-溴吡啶、氨基甲酸叔丁基酯、Xantphos 和二苯基磷酰基叠氮均是可商购的;化合物 4、5 和 7 可商购,也可以通过本领域周知方法制备。

[0269]

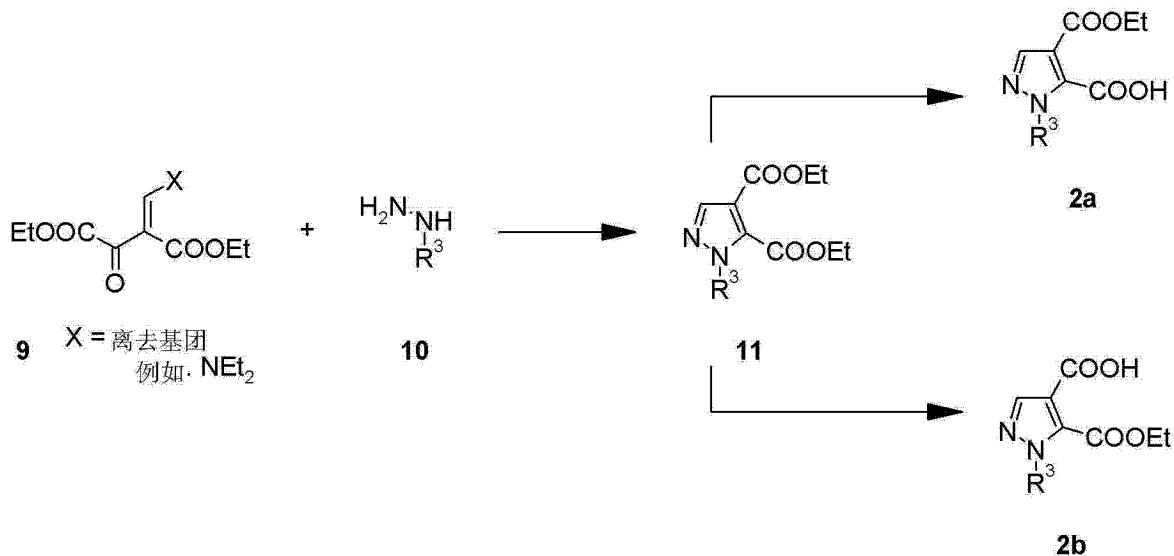
## 方案 2



[0270] 可以根据方案 3 制备具有作为羧酸衍生物的  $-C(O)-R^4$  的式 2 的化合物:将化合物 9 与肼 10 或其盐反应,以得到吡啶 11(类似于 A. Hanzlowsky, B. Jelencic, S. Recnik, J. Svete, A. Golobic, B. Stanovnik J. Heterocyclic Chem. 2003, 40(3), 487-498 的方法)。取决于反应条件,二酯 11 的选择性单皂化作用制得化合物 2a 或它的同分异构体化合物 2b。

[0271]

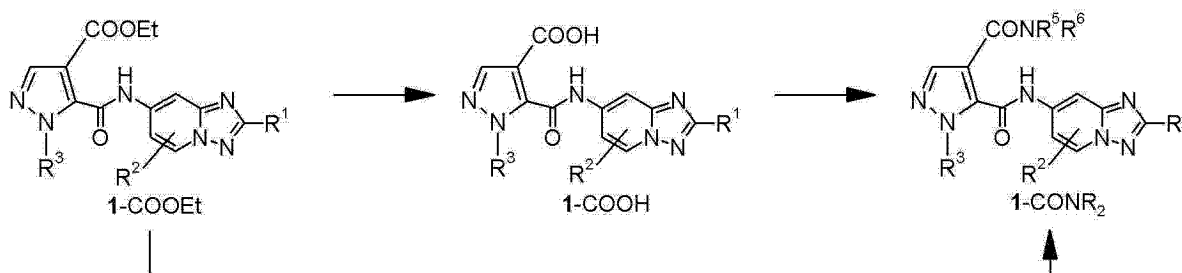
## 方案 3



[0272] 具有作为低级烷氧基羰基的  $-C(O)-R^4$  的式 1 的化合物可以根据方案 4 进一步转变。例如,可以通过适当的方法,例如通过与 LiOH 反应,将通式  $1-COOEt$  的化合物皂化,以得到  $1-COOH$ 。在用适当的试剂如 TBTU 活化后, $1-COOH$  可以用伯胺或仲胺转化为  $1-CONR_2$ 。备选地, $1-COOEt$  可以例如通过与胺如甲胺反应,直接转化为  $1-CONR_2$ 。

[0273]

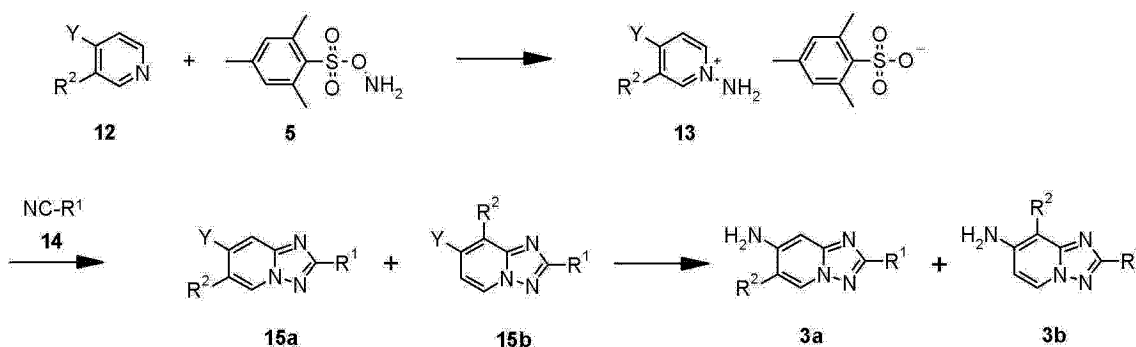
## 方案 4



[0274] 备选地,可以根据方案 5 制备式 3 的化合物:式 12 的适当取代的 4-吡啶甲酸烷基酯与 0-均三甲苯磺酰羟胺 5 反应形成盐 13。随后在适合的碱如氢氧化钾以及氧化剂如乙酸铜(II)下,盐 13 与式 14 的化合物如(取代的)苄腈在适当的溶剂如乙醇或水中反应,形成式 15a 和 15b 的化合物,它们可以通过本领域周知的方法转化为 3a 和 3b。

[0275]

## 方案 5



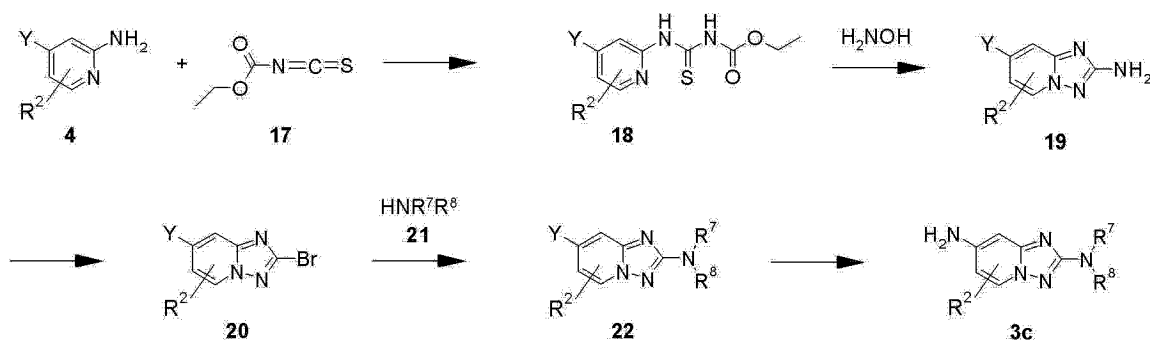
[0276] 3-甲基-4-吡啶甲酸乙基酯和0-均三甲苯磺酰羟胺是已知的。其他式12的化合物可以通过本领域周知的方法制备。化合物14可商购,或可以通过本领域周知的方法制备。

[0277] 备选地,可以根据方案6制备具有 $R^1$ 为 $NR^7R^8$ 的式3的化合物:适当取代的2-氨基吡啶(4)与乙氧基羰基-异硫氰酸酯(17)反应,形成硫脲18,该硫脲可以使用羟胺和适合的碱如二异丙基乙胺将其环化,形成式19的化合物。它可以通过本领域周知的方法转化为化合物22并进而成为所需的式3c的胺。例如,可以在适合的溶剂如乙腈或溴仿中,用亚硝酸酯(盐)如亚硝酸钠或亚硝酸烷基酯如亚硝酸叔丁酯和溴化物如溴化铜(II)或苄基-三乙基溴化铵处理式19的化合物,形成溴化物20。随后,溴化物20可以在适合的溶剂如THF或乙醇中与式21的胺反应。可以向反应中加入碱,例如二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0278] 2-氨基-4-溴嘧啶、乙氧基羰基-硫代异氰酸酯和羟胺均可商购;胺21可商购,或可以通过本领域周知的方法制备。

[0279]

### 方案6



[0280] 通常所有的反应都在合适的溶剂中并且在氩或氮的气氛下进行。

[0281] 相应的与酸的盐可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得,例如通过将式(I)的化合物溶于合适的溶剂如例如二噁烷或THF中,并加入合适量的相应酸。产物通常可以通过过滤或通过色谱来分离。将式(I)的化合物用碱转变成药用盐可以通过用这样的碱处理所述化合物来进行。一种形成这种盐的可能的方法是通过向在合适溶剂(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氢呋喃-水混合物)中的该化合物溶液中加入1/n当量的碱式盐,如例如 $M(OH)_n$ ,其中M是金属或铵阳离子并且n是氢氧根阴离子的数目,并通过蒸发或冻干来去除溶剂。

[0282] 将式(I)的化合物转变成药用酯可以通过用例如缩合剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI)或0-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N,N'-四-甲基脲鎓四氟硼酸盐(TPTU)用合适的醇处理存在于分子中的合适羧基,或通过与合适的醇在酸性条件下例如在强无机酸像盐酸、硫酸等存在下直接反应来进行。通过类似的方法可以用合适的酸将具有羟基基团的化合物转变成酯。

[0283] 在其制法没有在实施例中描述的情况下,式(I)的化合物以及所有的中间产物可以根据类似的方法或根据以上给出的方法来制备。原料是可商购的,本领域已知的,或可以



通过本领域已知的方法或其类似方法制备的。

[0284] 如上所述,已发现本发明的新化合物抑制 PDE10A 活性。所以本发明的化合物可以单独或与其它药物组合使用,用于治疗 and / 或预防由 PDE10A 抑制剂调节的疾病。这些疾病包括,但不限于,某些精神病性精神障碍如精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,妄想性精神障碍或药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症如惊恐症、强迫症 (obsessive/compulsive disorder)、急性应激障碍或广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍如帕金森病或下肢不宁综合征,认知缺陷障碍如阿尔茨海默病或多发性脑梗死性痴呆,心境障碍如抑郁或双相型障碍,或神经精神病性病征如精神病、注意缺陷 / 多动障碍 (ADHD) 或相关的注意力障碍。其它的病症是糖尿病和相关病症,如 2 型糖尿病,神经变性病征如阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病、多发性硬化、卒中或脊髓损伤,实体瘤和血液恶性肿瘤如肾细胞癌或乳腺癌。

[0285] 所以本发明还涉及如上所述用作药用活性成分的化合物。

[0286] 本发明还涉及包含如上所述的化合物和药用惰性载体的药用组合物。

[0287] 在另一个实施方案中,本发明涉及如上所述的化合物的用途,用于治疗或预防精神病性精神障碍,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,妄想性精神障碍,药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症,惊恐症,强迫症,急性应激障碍,广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍,帕金森病,下肢不宁综合征,认知缺陷障碍,阿尔茨海默病,多发性脑梗死性痴呆,心境障碍,抑郁,双相型障碍,神经精神病性病征,精神病,注意缺陷 / 多动障碍,注意力障碍,糖尿病和相关病症,2 型糖尿病,神经变性病征,亨廷顿病,多发性硬化,卒中,脊髓损伤,实体瘤,血液恶性肿瘤,肾细胞癌或乳腺癌。

[0288] 在再另一个实施方案中,本发明涉及如上所述化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防精神病性精神障碍,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,妄想性精神障碍,药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症,惊恐症,强迫症,急性应激障碍,广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍,帕金森病,下肢不宁综合征,认知缺陷障碍,阿尔茨海默病,多发性脑梗死性痴呆,心境障碍,抑郁,双相型障碍,神经精神病性病征,精神病,注意缺陷 / 多动障碍,注意力障碍,糖尿病和相关病症,2 型糖尿病,神经变性病征,亨廷顿病,多发性硬化,卒中,脊髓损伤,实体瘤,血液恶性肿瘤,肾细胞癌或乳腺癌。

[0289] 本发明还涉及如上所述化合物,所述化合物用于治疗或预防精神病性精神障碍,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,妄想性精神障碍,药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症,惊恐症,强迫症,急性应激障碍,广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍,帕金森病,下肢不宁综合征,认知缺陷障碍,阿尔茨海默病,多发性脑梗死性痴呆,心境障碍,抑郁,双相型障碍,神经精神病性病征,精神病,注意缺陷 / 多动障碍,注意力障碍,糖尿病和相关病症,2 型糖尿病,神经变性病征,亨廷顿病,多发性硬化,卒中,脊髓损伤,实体瘤,血液恶性肿瘤,肾细胞癌或乳腺癌。

[0290] 本发明还涉及根据如上所述的方法制备的如上所述的化合物。

[0291] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种用于治疗或预防以下各项的方法:精神病性精神障碍,精神分裂症,与精神分裂症相关的积极的、消极的和 / 或认知性症状,妄想性精神障碍,药物诱发性精神病性精神障碍,焦虑症,惊恐症,强迫症,急性应激障碍,广泛性焦虑障碍,药瘾,运动障碍,帕金森病,下肢不宁综合征,认知缺陷障碍,阿尔茨海默病,多发

性脑梗死性痴呆,心境障碍,抑郁,双相型障碍,神经精神病性病征,精神病,注意缺陷/多动障碍,注意力障碍,糖尿病和相关病症,2型糖尿病,神经变性病征,亨廷顿病,多发性硬化,卒中,脊髓损伤,实体瘤,血液恶性肿瘤,肾细胞癌或乳腺癌,所述方法包括以有效量的如上所述的化合物给药。

[0292] 对精神分裂症的预防和/或治疗是一个具体的适应证。再具体的适应证是对与精神分裂症相关的积极的、消极的和/或认知性症状的预防和/或治疗。

[0293] 进行下列试验以便测定本发明的化合物的活性。使用类似于先前所述的方法(Fawcett, L. 等, Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97(7):3702-3707)的基于闪烁亲近测定法(Scintillation Proximity Assay) (SPA)的方法来测定本发明化合物的PDE10活性。

[0294] 人PDE10A全长测定在96孔微量滴定板中进行。50  $\mu$  l的反应混合物包含20mM HEPES pH = 7.5/10mM MgCl<sub>2</sub>/0.05mg/ml BSA(Sigma 货号 A-7906)、50nM cGMP(Sigma, 货号 G6129)和50nM [<sup>3</sup>H]-cGMP(GE Healthcare, 货号 TRK392 S. A. 13.2Ci/mmol)、3.75ng/孔PDE10A酶(Enzo Life Science, Lausen, Switzerland 货号 SE-534),有或没有特定测试化合物。使用一系列浓度的潜在抑制剂来产生数据,以用于计算导致50%效力的抑制剂浓度(例如 IC<sub>50</sub>, 将PDE10A活性抑制50%的竞争剂的浓度)。测试在没有酶的情况下的非特异性活性。通过加入底物溶液(cGMP和 [<sup>3</sup>H]-cGMP)起始反应并使其于室温下持续20分钟。通过加入25  $\mu$  l在18mM硫酸锌溶液(终止剂)中的YSi-SPA闪烁珠(GE Healthcare, 货号 RPNQ0150)来终止反应。在摇动1h后,将板于170g离心一分钟以便让珠沉淀。其后,在Perkin Elmer TopCount Scintillation读板器上测量放射性计数。

[0295] 根据式(I)的化合物具有低于10  $\mu$  M,更具体地低于5  $\mu$  M,还更具体地低于1  $\mu$  M的IC<sub>50</sub>值。下表显示一些实施例的数据。

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
1	14.62
2	24.91
3	0.71
4	0.28

[0296]

[0297]

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
5	0.5
6	0.43
7	1.63
8	1.88
9	16.28
10	0.19
11	0.9
12	0.27
13	0.13
14	12.41
15	4.85
16	2.34
17	11.84
18	0.25
19	5.38
20	1.24
21	26.53
22	9.01
23	4.25
24	21.53
25	0.39
26	0.43
27	7.9
28	7.3
29	40.5
30	1.27
31	0.48

[0298]

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
32	0.98
33	28.65
34	28.33
35	7.39
36	43.46
37	4.46
38	19.6
39	22.44
40	7.14
41	6.68
42	5.15
43	3.77
44	5.79
45	4.29
46	1.17
47	1.24
48	0.98
49	0.84
50	47.32
51	41.96
52	57.43
53	1.12
54	80.47
55	0.45
56	3.69
57	51.91
58	7.03

[0299]

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
59	7.97
60	3.16
61	0.94
62	112.08
63	93.69
64	103.66
65	67.44
66	1.82
67	2.06
68	11.2
69	0.68
70	5.65
71	6.21
72	20.57
73	11.61
74	1.86
75	0.31
76	5.15
77	0.57
78	0.32
79	1.73
80	0.41
81	0.59
82	0.78
83	0.63
84	0.54
85	0.73

[0300]

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
86	0.6
87	0.43
88	0.42
89	0.59
90	1.02
91	0.86
92	0.98
93	2.16
94	20.44
95	50.43
96	2.12
97	0.31
98	0.67
99	0.74
101	0.65
102	0.65
103	0.31
104	1.43
105	1.11
106	1.54
107	4.7
108	15.64
109	3.74
110	4.66
111	6.62
112	57.25
113	19.13

实施例	PDE10A 抑制 IC <sub>50</sub> [nM]
114	5.66
115	2.29
116	1.11
117	14.96
118	6.78
119	1.2
120	1.32
121	5.06
122	6.21
123	0.6
124	0.86
125	54
126	0.49
127	0.73
128	3.37
129	1.1
130	0.34
131	0.9
132	1.02
133	16.1

[0301]

[0302] 式 (I) 的化合物和 / 或其药用盐可以用作药物, 例如以经肠、肠胃外或局部给药的药物制剂形式。它们可以例如经口服给药, 例如以片剂、包衣片剂、锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式; 直肠给药, 例如以栓剂的形式; 肠胃外给药, 例如以注射液或混悬剂或输注液的形式; 或局部给药, 例如以药膏、乳膏或油剂的形式。

[0303] 药物制剂的生产可以本领域任何技术人员所熟悉的方式进行, 即通过将所述式 (I) 的化合物和 / 或其药用盐, 任选地组合有其它具有治疗价值的物质, 与合适的、非毒性的、惰性的、治疗相容性的固体或液体载体材料, 和, 如果需要的话, 通常的药物辅料一起制成盖仑制剂给药形式。

[0304] 合适的载体材料不仅是无机载体材料, 还是有机载体材料。因而, 例如, 乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可以用作片剂、包衣片剂、锭剂和硬明胶胶囊的载体

材料。软明胶胶囊的合适的载体材料是,例如,植物油、蜡、脂肪和半固体和液体多元醇(然而根据活性组分的性质,对于软明胶胶囊有可能不需要载体)。用于生产溶液和糖浆的合适的载体材料是,例如,水、多元醇、蔗糖、转化糖等。用于注射液的合适的载体材料是,例如,水、醇、多元醇、甘油和植物油。用于栓剂的合适载体材料是,例如天然或硬化油,蜡,脂肪和半液体或液体多元醇。用于局部制剂的合适载体材料是甘油酯、半合成和合成甘油酯、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇、固醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0305] 考虑将常用的稳定剂、防腐剂、湿润和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂和掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅剂。

[0306] 根据待控制的疾病,患者的年龄和个体条件,和给药模式,式(I)的化合物的剂量可以在宽限度内变化,并且当然要符合每个特定病例中的个体需要。对于成年患者考虑日剂量为大约0.1到2000mg,特别是大约1到500mg。根据疾病的严重性和精确药物动力学曲线,化合物可以以一个或几个日剂量单位,例如以1到3个剂量单位给药。

[0307] 药物制剂方便地包含大约0.1-500mg,更具体地1-200mg的式(I)的化合物。

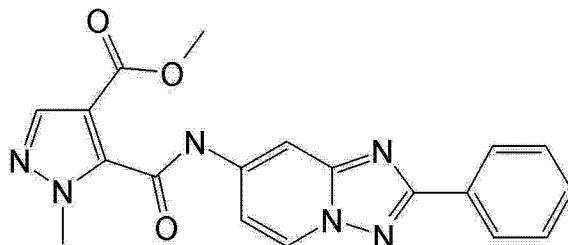
[0308] 下列实施例是为了更详细地阐明本发明。然而,它们并非意在以任何方式限制其范围。

## 实施例

[0309] 实施例 1

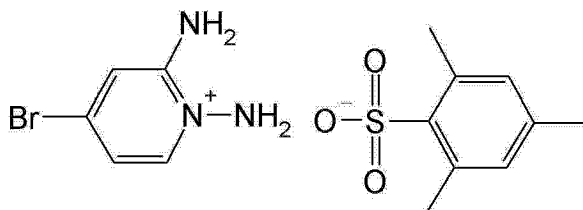
[0310] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸酯

[0311]



[0312] a) 2,4,6-三甲基-苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴-吡啶鎓

[0313]

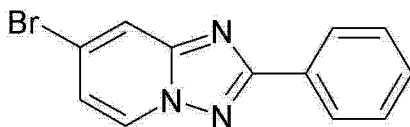


[0314] 向冷却的O-(苯基磺酰)羟胺(11.22g, 52.1mmol, 1当量)在二氯甲烷(130ml)中的悬浮液中,分批添加4-溴吡啶-2-胺(9.3g, 52.1mmol, 1当量)(放热反应,需要一些冷却),得到白色悬浮液。在1小时之后,白色悬浮液用二乙醚(120ml)稀释。通过过滤收集白色固体,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色晶体的2,4,6-三甲基-苯磺酸1,2-二氨基-4-溴-吡啶鎓(16.74g, 82.7%)。熔点:176-180°C。质谱:m/z = 188.2, 190.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0315] b) 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶



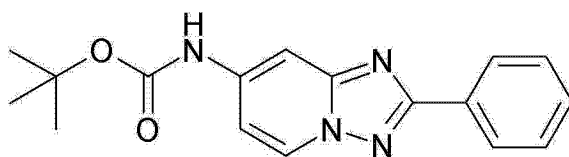
[0316]



[0317] 将在吡啶 (106ml) 中的 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (15.6g, 40.2 毫摩尔) 与苯甲酰氯 (9.4ml, 80 毫摩尔) 在 100°C 加热过夜, 得到红棕色溶液, 且在 2 小时后得到棕色悬浮液。将反应混合物在真空中浓缩, 并将残余物在饱和氯化铵水溶液 (300ml) 中研磨 2.5 小时, 同时用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH 6-7。通过过滤收集固体, 用水 (40ml) 洗涤, 并且干燥, 得到灰白色固体的 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶 (6.78g, 61.6%)。熔点: 189-191°C。质谱:  $m/z = 276.1, 274.2 (M+H^+)$ 。

[0318] c) (2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0319]

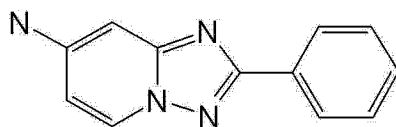


[0320] 向用氮吹扫过的 7-溴-2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶 (9g, 32.8mmol) 在二噁烷 (180ml) 中的悬浮液中, 依次添加氨基甲酸叔丁酯 (4.71g, 39.4mmol)、三(二亚苄基-丙酮)二钯(0) (601mg, 657umol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (760mg, 1.31mmol) 和碳酸铯 (15g, 46mmol)。随后在氮气氛下, 在 100°C 搅拌该棕色混合物 22 小时。在真空中除去溶剂, 并将棕色残余物在乙酸乙酯和水之间分配。用乙酸乙酯萃取水层两次, 并将合并的有机层用水 (3x 120ml) 洗涤, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。溶液在真空中浓缩至约 80ml: 结晶。在冰浴中搅拌悬浮液 10min, 并通过过滤收集固体, 用很少的冷乙酸乙酯洗涤, 并且干燥, 得到灰白色的固体的 (2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯 (7.09g)。蒸发母液, 将残余物 (4.79g) 装在二氧化硅 (16g) 上。通过层析, 在 120g 二氧化硅柱上分离产物 (洗脱剂庚烷 / 乙酸乙酯 10-50%, 45min), 得到 1.748g 的白色固体的第二产物。熔点: 200-201°C 分解。质谱:  $m/z = 311.3 (M+H^+)$ 。

[0321] 总收率 86.7%。

[0322] d) 2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-胺基

[0323]

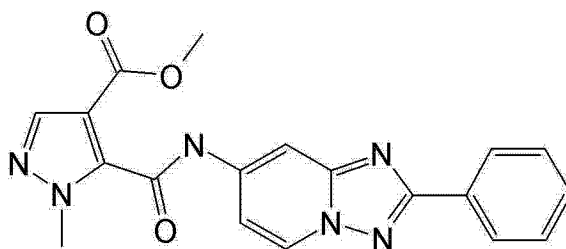


[0324] 将 (2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯 (8.5g, 27.4mmol) 在盐酸 (在二乙醚中 6N, 175ml) 中的悬浮液在室温搅拌过夜。在水 (约 2l) 和乙酸乙酯的冷却下, 稀释悬浮液, 用乙酸乙酯洗涤水层一次, 用 32% 氢氧化钠水溶液将其制成碱性, 并用乙酸乙酯萃取两次。用硫酸镁干燥合并的有机层, 并在真空中除去溶剂, 得到浅粉红色固体的 2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-胺基 (5.52g, 95.9%)。熔点: 212-213°C。质谱:  $m/z = 211.2 (M+H^+)$ 。

[0325] e) 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡

唑-4-甲酸甲酯

[0326]

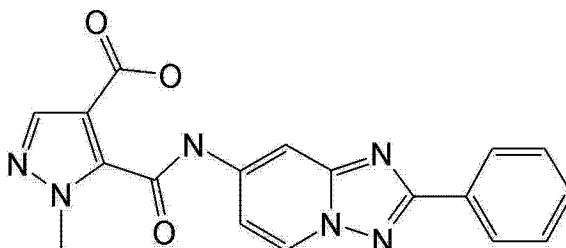


[0327] 将 2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (1.534g, 7.3mmol)、4-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (1.61g, 8.76mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 10.7ml, 18.2mmol) 和二异丙基乙胺 (5.1ml, 29.2mmol) 在四氢呋喃 (54ml) 中的溶液在 70°C 搅拌 1.25 小时, 得到白色悬浮液。将冷却的悬浮液倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液 (200ml) 中, 在室温搅拌 15min, 并通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 提供白色固体的 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (2.596g, 94.5%)。熔点: 243-7°C。质谱:  $m/z = 377.2 (M+H^+)$ 。

[0328] 实施例 2

[0329] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0330]

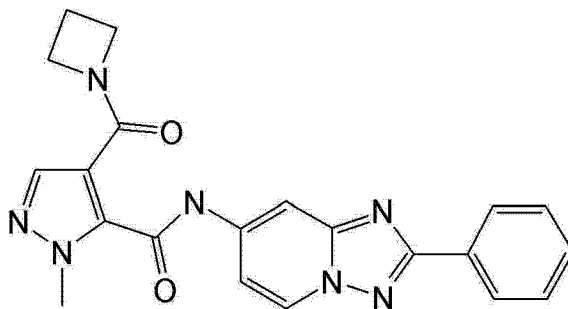


[0331] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (2.37g, 6.3mmol) 和一水合氢氧化锂 (291mg, 6.93mmol) 在甲醇 (100ml) 和水 (20ml) 中的白色悬浮液在 70°C 搅拌 5/4 小时, 在 20min 后得到无色溶液。在真空中除去甲醇, 用水稀释残余物, 且用 2N 盐酸水溶液 (3.46ml, 6.03mmol) 中和该冷却的水溶液。通过过滤收集固体, 并且干燥, 提供白色固体的 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (2.21g, 97%)。熔点: > 300°C。质谱:  $m/z = 361.1 (M+H^+)$ 。

[0332] 实施例 3

[0333] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0334]

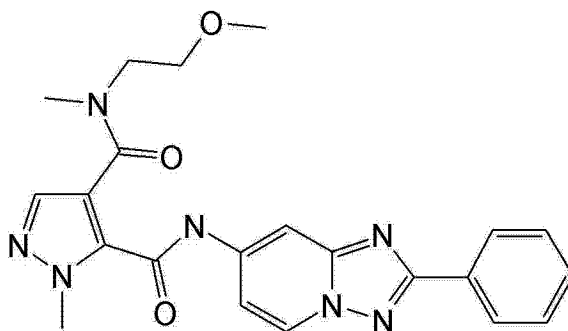


[0335] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (4.5g, 12.4mmol)、吡啶 (2.53ml, 37.3 毫摩尔)、N-二异丙基乙胺 (6.51ml, 37.3mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 18.3ml, 31mmol) 在四氢呋喃 (220ml) 中的混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。将混浊的溶液浓缩至约 100ml, 冷却, 倾倒在冷却的饱和碳酸氢钠水溶液 (1000ml) 中, 并将悬浮液搅拌 20 分钟。通过过滤收集固体, 用少量水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (5g, 100%)。熔点: 243-5℃。质谱:  $m/z = 402.3 (M+H^+)$ 。

[0336] 实施例 4

[0337] N4-(2-甲氧基乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0338]

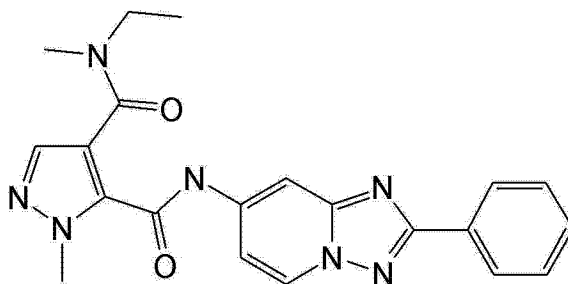


[0339] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸与 1 当量氯化锂 (80mg, 0.198mmol)、2-甲氧基-N-甲基乙胺 (65ul, 0.59 毫摩尔)、二异丙基乙胺 (104ul, 0.59mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 291ul, 0.494mmol) 在四氢呋喃 (4ml) 中的悬浮液在 70℃ 搅拌 18 小时, 在 2 小时之后得到浅黄色溶液。冷却的溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 蒸发溶剂至干燥, 得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酰胺 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺] 3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (75mg, 87.5%)。熔点: 172-5℃。质谱:  $m/z = 434.3 (M+H^+)$ 。

[0340] 实施例 5

[0341] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0342]

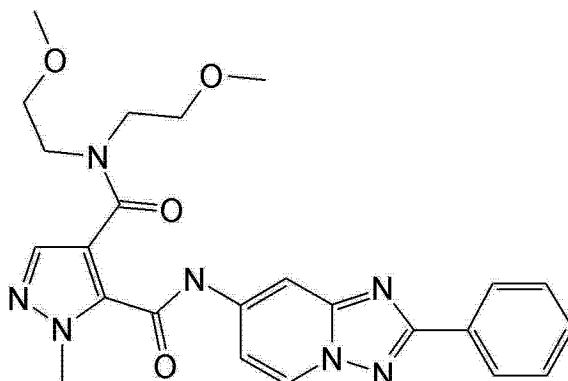


[0343] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (600mg, 1.66mmol)、N-乙基甲胺 (427 $\mu$ l, 4.97 毫摩尔)、N-二异丙基乙胺 (868 $\mu$ l, 4.97mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 2.44ml, 4.14mmol) 在四氢呋喃 (30ml) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。冷却的溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 并且蒸发至干燥。将来自乙酸乙酯的残余物 (680mg 白色固体) 顺序结晶两次, 得到白色固体的 N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (365mg, 54.6%)。熔点: 193-4 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 404.3 (M+H^+)$ 。

[0344] 实施例 6

[0345] N4,N4-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0346]

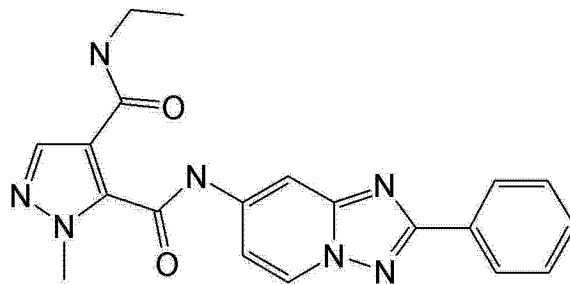


[0347] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸与 1 当量氯化锂 (80mg, 0.198mmol)、双(2-甲氧基乙基)胺 (87 $\mu$ l, 0.59 毫摩尔)、二异丙基乙胺 (104 $\mu$ l, 0.59mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 291 $\mu$ l, 0.494mmol) 在四氢呋喃 (4ml) 中的悬浮液在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 2.5 小时, 在 20min 之后得到浅黄色溶液。冷却的溶液用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸钠水溶液洗涤一次, 用 1N 盐酸水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 且蒸发溶剂至干燥, 得到无色蜡状固体的 N4,N4-双(2-甲氧基乙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (80mg, 84.8%)。质谱:  $m/z = 478.2 (M+H^+)$ 。

[0348] 实施例 7

[0349] N4-乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0350]

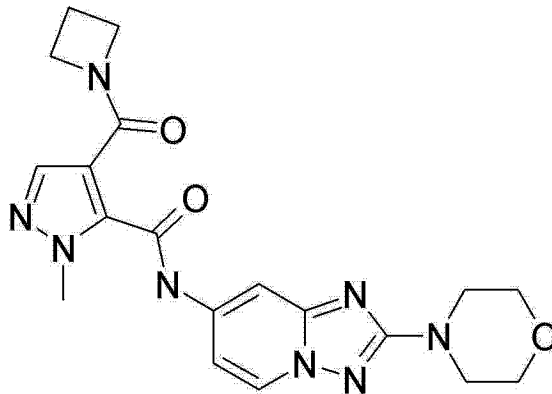


[0351] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸与 1 当量氯化锂 (54mg, 0.133mmol)、乙胺盐酸盐 (44mg, 0.534 毫摩尔)、二异丙基-乙胺 (93 $\mu$ l, 0.534mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 197 $\mu$ l, 0.334mmol) 在四氢呋喃 (3ml) 中的悬浮液在 70°C 搅拌 1.5 小时。因为在此时间之后不发生溶解, 所以添加乙胺盐酸盐 (87mg, 1.07mmol)、二异丙基乙胺 (186 $\mu$ l, 1.07mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 99 $\mu$ l, 0.167mmol), 并且在室温将混合物搅拌过夜。白色悬浮液用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤一次, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 且蒸发溶剂至干燥, 得到白色固体的 N4-乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺 (30mg, 57.7%)。熔点: 253-5°C。质谱:  $m/z = 390.2 (M+H^+)$ 。

[0352] 实施例 8

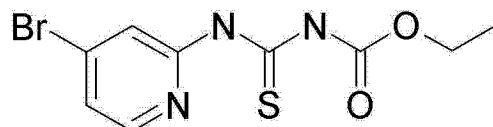
[0353] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0354]



[0355] a) 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲

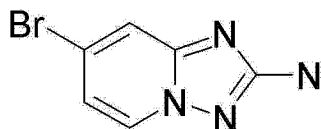
[0356]



[0357] 在 25°C 向 4-溴吡啶-2-胺 (10.4g, 60.1mmol) 在二噁烷 (242ml) 中的溶液中添加乙氧基羰基异硫氰酸酯 (7.88g, 6.8ml, 60.1mmol)。将所得的混合物在 25°C 搅拌 4 小时。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释固体黄色残余物, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 并在真空中除去溶剂, 得到黄色固体的 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲 (17.37g, 95%)。熔点: 107-110°C。质谱:  $m/z = 304.0, 305.9 (M+H^+)$ 。

[0358] b) 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

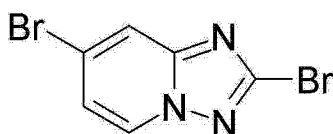
[0359]



[0360] 在 25 °C 将盐酸羟胺 (20.7g, 298mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (23.1g, 31.2ml, 179mmol) 在乙醇 (380ml) 中的混合物搅拌几分钟。随后, 将该混合物加入 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲 (18.13g, 59.6mmol) 中, 并将所得的混合物回流 1 天。蒸发溶剂至干燥, 并且将残余物与水 (100ml) 一起研磨 10 分钟。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅黄色固体的 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (10g, 78.8%)。熔点: 190-2°C。质谱:  $m/z = 212.9, 215.0 (M+H^+)$ 。

[0361] c) 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

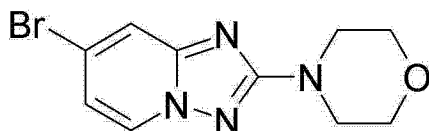
[0362]



[0363] 将亚硝酸叔丁酯 (4.84g, 5.58ml, 46.9mmol) 和溴化铜 (II) (10.5g, 46.9mmol) 在乙腈 (350ml) 中的悬浮液加热至 75°C, 随后以小份添加 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (10g, 46.9mmol)。将所得的混合物在 75°C 搅拌 4 小时。加入更多份的溴化铜 (II) (5.24g, 23.5mmol) 和亚硝酸叔丁酯 (2.42g, 2.79ml, 23.5mmol), 并且持续回流 1.5 小时。蒸发乙腈, 并用乙酸乙酯稀释残余物 (绿色浆液)。通过过滤收集沉淀的固体, 用乙酸乙酯和二氯甲烷洗涤, 并且干燥, 得到浅绿色固体的 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (13.25g, 102%)。质谱:  $m/z = 275.8, 277.8, 279.8 (M+H^+)$ 。

[0364] d) 4-(7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)吗啉

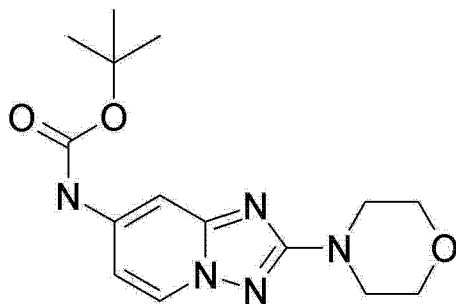
[0365]



[0366] 将 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1g, 3.61mmol) 和吗啉 (10.0g, 10ml, 115mmol) 的混合物在氩气氛下回流 4 小时, 原来的绿色混合物变成黄色。将反应混合物浓缩至干燥, 施加在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-100% 作为洗提剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 4-(7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)吗啉 (367mg, 35.9%)。熔点: 178-9°C。质谱:  $m/z = 285.0, 283.0 (M+H^+)$ 。

[0367] e) 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

[0368]

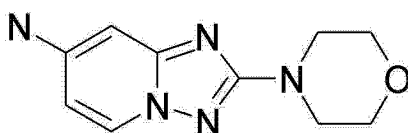


[0369] 向氩吹扫过的 4-(7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)吗啉 (321mg, 1.13mmol) 在二噁烷 (8ml) 中的溶液中, 添加氨基甲酸叔丁酯 (159mg, 1.36mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (20.8mg, 22.7  $\mu$ mol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (26.2mg, 45.4  $\mu$ mol) 和碳酸铯 (517mg, 1.59mmol)。将反应容器密封, 并加热至 110°C 达 20 小时。将粗制物质施加在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-70% 作为洗提剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体的 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (365mg, 101%)。熔点: 92-3°C。质谱:  $m/z = 320.1 (M+H^+)$ 。

[0370] f) 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺盐酸盐

[0371]

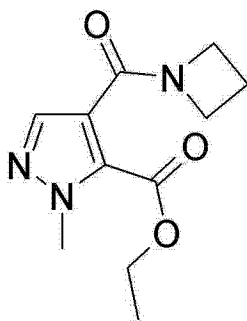
Cl



[0372] 将 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (356mg, 1.11mmol) 和盐酸 (在醚中 6N, 10ml, 60.0mmol) 的混合物在 25°C 搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂, 得到浅黄色固体的 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺盐酸盐 (308mg, 108%)。熔点:  $> 250^\circ\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 220.3 (M+H^+)$ 。

[0373] g) 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0374]

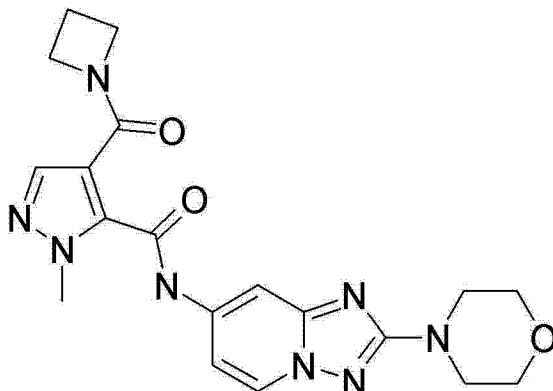


[0375] 在 0°C 向 5-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.5g, 7.57 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (3.97ml, 22.7 毫摩尔) 和吡啶 (1.02ml, 15.1 毫摩尔) 在乙酸乙酯 (30ml) 中的冷却溶液中添加丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 11.4ml, 18.9mol e)。移除冰浴, 将浅黄色溶液在室温搅拌 3 小时。用饱和碳酸钠溶液将浅黄色溶液调节至 pH 9, 分离水层, 并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并在真空中除去溶剂, 得到浅棕色粘性油的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (1.09g,

60.7%)。质谱： $m/z = 238.2(M+H^+)$ 。

[0376] h) 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0377]

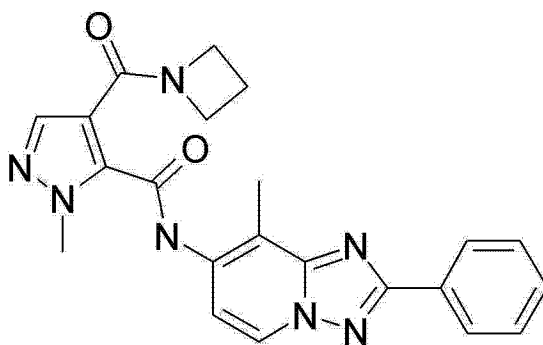


[0378] 向氮吹扫过的 2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺盐酸盐 (80mg, 0.313mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (120ul, 0.688 毫摩尔) 在二噁烷 (3ml) 中的悬浮液中, 添加三甲基铝 (在甲苯中的 2M 溶液, 0.47ml, 0.94mmol)。将所得的溶液在室温搅拌 1/2 小时。随后添加在二噁烷 (0.7ml) 中的 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (75mg, 0.313mmol), 并且在密封容器中将混合物加热至回流, 并搅拌 19 小时。在 12g RediSep 二氧化硅柱上 (洗脱剂二氯甲烷+4% 甲醇), 通过层析纯化反应混合物, 得到灰白色的固体 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (106mg, 82.5%)。熔点: 232-4°C。质谱:  $m/z = 411.3(M+H^+)$ 。

[0379] 实施例 9

[0380] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

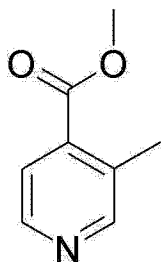
[0381]



[0382] a) 3-甲基异烟酸甲酯

[0383]

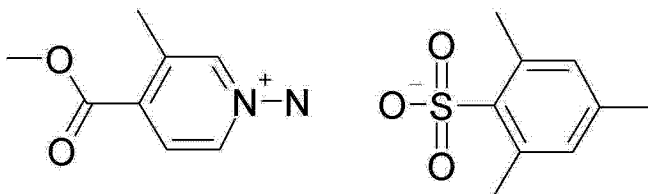




[0384] 将 3-甲基异烟酸 (7g, 51.0mmol) 和盐酸 (在甲醇中 1M, 200ml, 200mmol) 的混合物回流 18 小时。蒸发甲醇, 残余物用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 并蒸发溶剂至干燥, 得到橙色油的 3-甲基异烟酸甲酯 (5.45g, 70.6%)。质谱:  $m/z = 152.1 (M^+)$ 。

[0385] b) 2,4,6-三甲基苯磺酸 1-氨基-4-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶鎓

[0386]

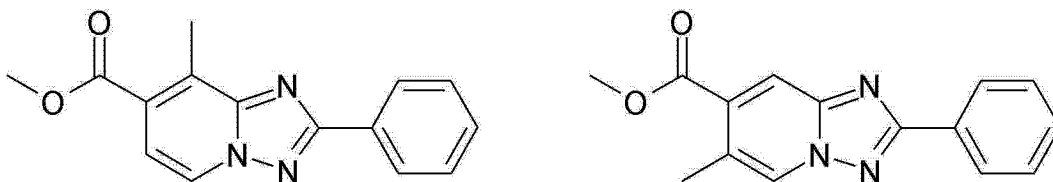


[0387] 向冰冷冷却的 0-(羰基磺酰)羟胺 (1.75g, 8.14mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的悬浮液 (白色) 中, 滴加 3-甲基异烟酸甲酯 (1.23g, 8.14mmol) 在二氯甲烷 (3ml) 中的溶液。在添加完成后, 将所得的浅黄色溶液在 25°C 搅拌 3 小时。将溶液冷却至 0°C, 并用二乙醚稀释, 直至白色固体沉淀。将悬浮液搅拌 1 小时, 并通过过滤收集固体, 用醚洗涤固体, 并且干燥, 得到白色固体的 2,4,6-三甲基苯磺酸 1-氨基-4-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶鎓 (2.41g, 80.8%)。质谱:  $m/z = 167.2 (M^+)$ 。

[0388] c) 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

[0389] 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

[0390]

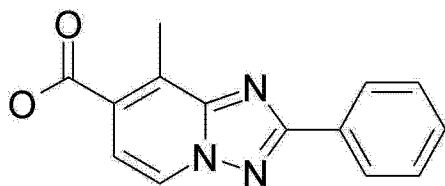


[0391] 向 2,4,6-三甲基苯磺酸 1-氨基-4-(甲氧基羰基)-3-甲基吡啶鎓 (2.409g, 6.57mmol) 在乙醇 (40ml) 中的悬浮液中, 添加苄腈 (675  $\mu$ l, 6.57mmol)、一水合乙酸铜 (II) (1.31g, 6.57mmol) 并最终添加氢氧化钾 (在乙醇中 2M, 3.62ml, 7.23mmol)。在空气气氛下, 在空气经过反应混合物轻微起泡的同时, 将所得的混合物加热至 90°C 并搅拌 18 小时。将暗绿色的混合物倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液 (100ml) 上并搅拌 5 分钟, 随后用乙酸乙酯萃取两次 (因为乳液, 需要在硅藻土填料 (dicalite) 上过滤)。合并的有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。将粗制物质装在二氧化硅上, 并在 70g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-30% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (634mg, 36%) (质谱:  $m/z = 268.1 (M+H)^+$ ) 和白色固体的 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (112mg, 6.37%)。

质谱 : $m/z = 268.1 (M+H^+)$ 。

[0392] d) 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸

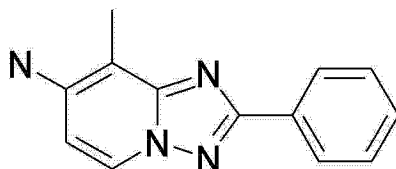
[0393]



[0394] 在 25°C 将 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (634mg, 2.37mmol) 和一水合氢氧化锂 (398mg, 9.49mmol) 在四氢呋喃 (15ml) 和水 (5ml) 中的混合物搅拌 3 天。混合物用水稀释, 用 37% 盐酸酸化至  $pH = 0$ , 并用乙酸乙酯萃取; 有机层用水和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并蒸发溶剂, 得到白色固体的 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (710mg, 118%)。熔点 :  $> 250^{\circ}C$ 。质谱 : $m/z = 254.1 (M+H^+)$ 。

[0395] e) 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺

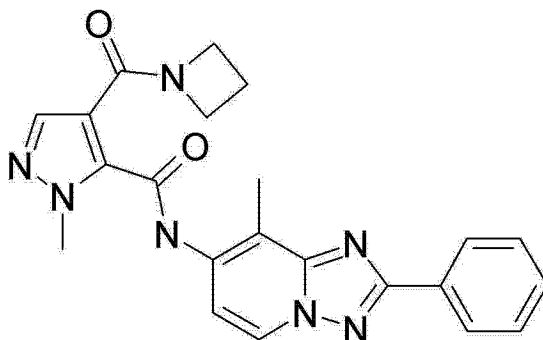
[0396]



[0397] 在 25°C, 向 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (710mg, 2.81mmol) 和三乙胺 (1.17ml, 8.42mmol) 在叔丁醇 (20ml) 中的悬浮液中, 添加叠氮磷酸二苯酯 (909  $\mu$ l, 4.21mmol)。加入之后, 将白色悬浮液回流 24 小时。将粗制物质装在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-100%、随后使用乙酸乙酯 / 甲醇 10% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (160mg, 25.4%)。熔点 :  $213-5^{\circ}C$ 。质谱 : $m/z = 225.2 (M+H^+)$ 。

[0398] f) 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0399]



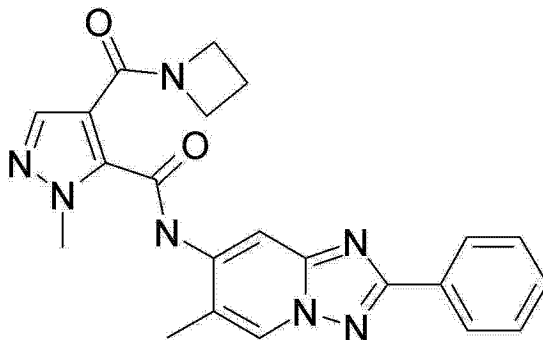
[0400] 向氩吹扫过的 8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (60mg, 268  $\mu$ mol) 在二噁烷 (5ml) 中的溶液中, 添加三甲基铝 (在甲苯中的 2M 溶液, 401  $\mu$ l, 803  $\mu$ mol)。将所得的混合物在 25°C 搅拌 1 小时, 随后加入 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (63.5mg, 268  $\mu$ mol), 将混合物加热至 100°C, 并搅拌 72 小时。将粗制物质装在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 50-100% 作为洗脱

剂,通过急骤层析纯化,得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(8-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (77mg, 69.3%)。熔点: 243-5°C。质谱:  $m/z = 416.2 (M+H^+)$ 。

[0401] 实施例 10

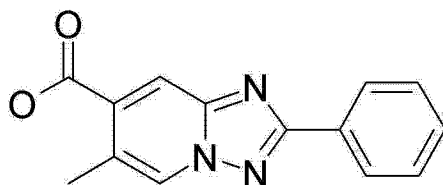
[0402] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0403]



[0404] a) 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸

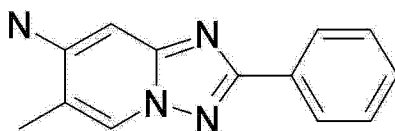
[0405]



[0406] 将 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (182mg, 681  $\mu\text{mol}$ ) 和一水合氢氧化锂 (114mg, 2.72mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 和水 (2ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 4 小时。混合物用乙酸乙酯稀释,用 37% 盐酸酸化至  $\text{pH} = 0$ ,用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,且蒸发溶剂至干燥,得到浅黄色固体的 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (223mg, 129%)。熔点: 228-233°C。质谱:  $m/z = 254.2 (M+H^+)$ 。

[0407] b) 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺

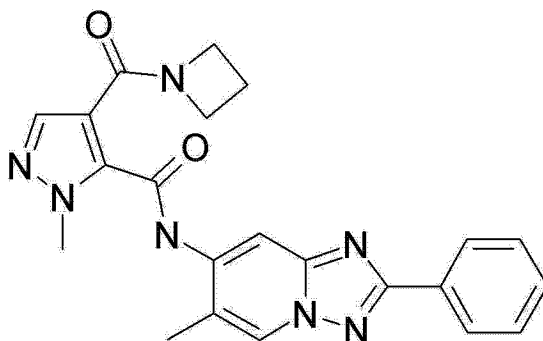
[0408]



[0409] 在 25°C,向 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸 (172mg, 679  $\mu\text{mol}$ ) 和三乙胺 (206mg, 284  $\mu\text{l}$ , 2.04mmol) 在叔丁醇 (10ml) 中的悬浮液中,添加叠氮磷酸二苯酯 (220  $\mu\text{l}$ , 1.02mmol)。将所得的混合物加热至回流,并搅拌 18 小时。将粗制物质装在二氧化硅上,并在 20g 二氧化硅柱上,使用庚烷/乙酸乙酯 10-100% 作为洗脱剂,通过急骤层析纯化,得到灰白色固体的 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (43mg, 28%)。熔点:  $> 250^\circ\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 225.3 (M+H^+)$ 。可以在四氢呋喃/在二乙醚中的 6N 盐酸 (1:6) 中搅拌 2 小时,并最终蒸发至干燥,来制备盐酸盐。浅棕色固体 (定量的)。质谱:  $m/z = 225.3 (M+H^+)$ 。

[0410] c) 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0411]

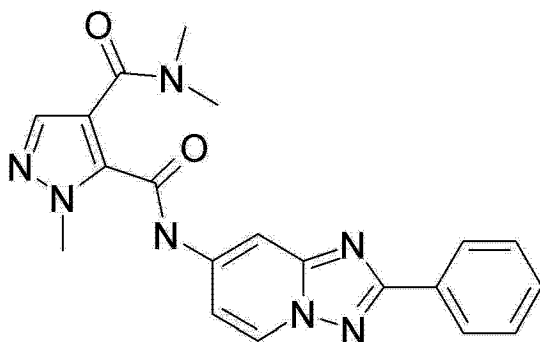


[0412] 向氩吹扫过的 6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺盐酸盐 (147mg, 564  $\mu$ mol) 和三乙胺 (78.6  $\mu$ l, 564  $\mu$ mol) 在二噁烷 (8ml) 中的溶液中, 添加三甲基铝 (在甲苯中的 2M 溶液, 705  $\mu$ l, 1.41mmol)。将所得的混合物在 25°C 搅拌 1 小时, 随后加入 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (134mg, 564  $\mu$ mol); 将混合物加热至 100°C, 且搅拌 18 小时。因为没有检测到 N-乙基二异丙胺 (246  $\mu$ l, 1.41mmol) 的转变并添加了另一份三甲基铝 (在甲苯中的 2M 溶液, 705  $\mu$ l, 1.41mmol), 将混合物在 25°C 搅拌 1 小时, 随后在 100°C 再搅拌 20 小时。将粗制物质装在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(6-甲基-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (57mg, 24.3%)。熔点: 226-8°C。质谱:  $m/z = 416.2 (M+H^+)$ 。

[0413] 实施例 11

[0414] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0415]

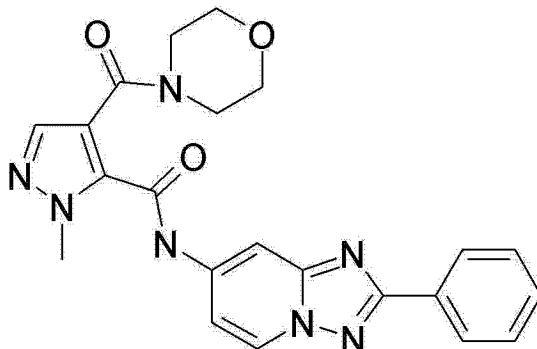


[0416] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu$ mol)、二甲胺盐酸盐 (158mg, 1.93mmol)、二异丙基乙胺 (434  $\mu$ l, 2.48mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu$ l, 690  $\mu$ mol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 3 小时。悬浮液用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。将有机层分离, 用硫酸镁干燥, 并蒸发溶剂, 得到非常不溶的白色的固体 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (34mg, 31.6%)。熔点: > 250°C。质谱:  $m/z = 390.2 (M+H^+)$ 。

[0417] 实施例 12

[0418] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0419]

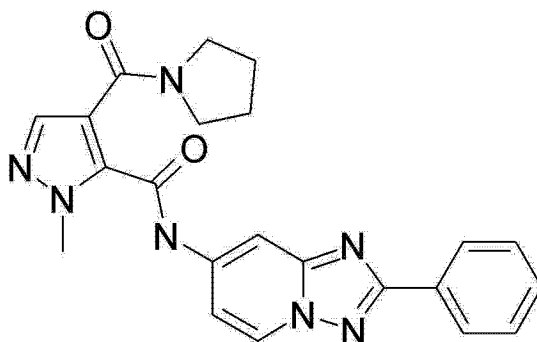


[0420] 将1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu$ mol)、吗啉(240  $\mu$ l, 2.76mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 407  $\mu$ l, 690  $\mu$ mol)在四氢呋喃(7ml)中的混合物在70℃搅拌3小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层分离,用硫酸镁干燥,并蒸发溶剂。将残余物(76mg白色泡沫体)与二乙醚和乙酸乙酯一起研磨,得到白色固体1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺(53mg, 44.5%)。熔点:203-207℃。质谱: $m/z = 432.4(M+H^+)$ 。

[0421] 实施例13

[0422] 1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0423]

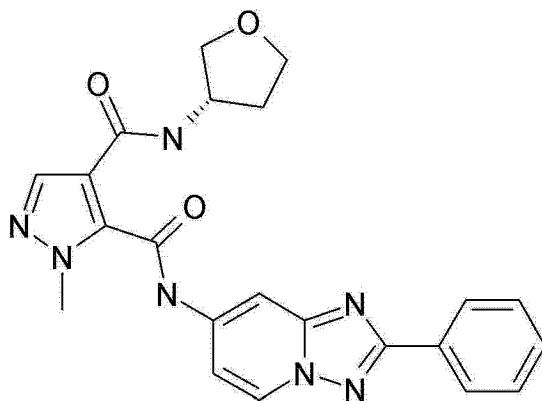


[0424] 将1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu$ mol)、吡咯烷(228  $\mu$ l, 2.76mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 407  $\mu$ l, 690  $\mu$ mol)在四氢呋喃(7ml)中的混合物在70℃搅拌3小时。混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层分离,用硫酸镁干燥并蒸发溶剂。将残余物(65mg白色固体)与二乙醚一起研磨,得到白色固体2-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺(24mg, 20.9%)。熔点:210-215℃。质谱: $m/z = 416.2(M+H^+)$ 。

[0425] 实施例14

[0426] (S)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0427]

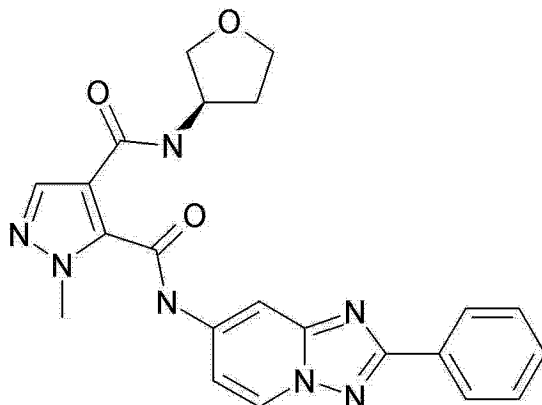


[0428] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、(S)-四氢呋喃-3-基胺盐酸盐 (68.2mg, 552  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (193  $\mu\text{l}$ , 1.1mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂,并向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。搅拌混合物 20 分钟的同时,白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体 (S)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (118mg, 99.1%)。熔点: > 250°C。质谱:  $m/z = 432.4(M+H^+)$ 。

[0429] 实施例 15

[0430] (R)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0431]

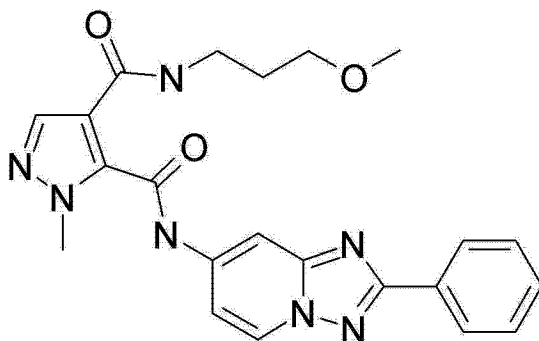


[0432] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、(R)-四氢呋喃-3-基胺 4-甲基苯磺酸盐 (143mg, 552  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (193  $\mu\text{l}$ , 1.1mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂,向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体 (R)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (114mg, 95.7%)。熔点: > 250°C。质谱:  $m/z = 432.3(M+H^+)$ 。

[0433] 实施例 16

[0434] N4-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0435]

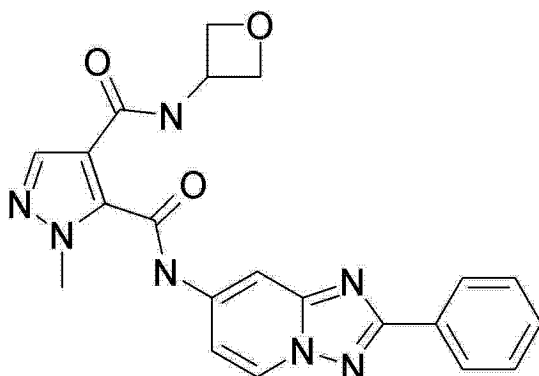


[0436] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、3-甲氧基丙-1-胺 (169  $\mu\text{l}$ , 1.66mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟, 同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集, 用二乙醚洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 N4-(3-甲氧基丙基)-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (113mg, 94.3%)。熔点: 191-3°C。质谱:  $m/z = 434.4 (M+H^+)$ 。

[0437] 实施例 17

[0438] 1-甲基-N4-(氧杂环丁-3-基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0439]



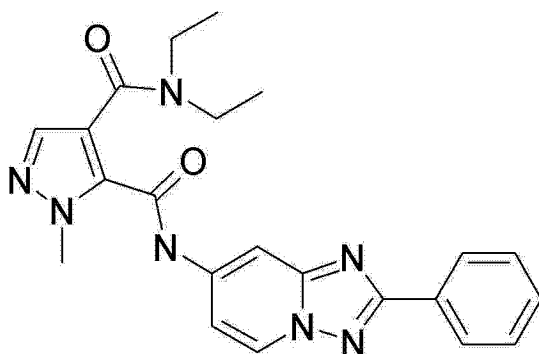
[0440] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、氧杂环丁-3-胺盐酸盐 (60.5mg, 552  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (241  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在氮气氛下在回流搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟, 同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集, 用二乙醚洗涤并干燥。将残余物 (94mg 白色固体) 与乙酸乙酯一起研磨, 过滤, 并蒸发滤液, 得到白色固体 1-甲基-N4-(氧杂环丁-3-基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (44mg, 38.2%)。熔点:  $> 250^\circ\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 418.3 (M+H^+)$ 。

[0441] 实施例 18

[0442] N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0443]

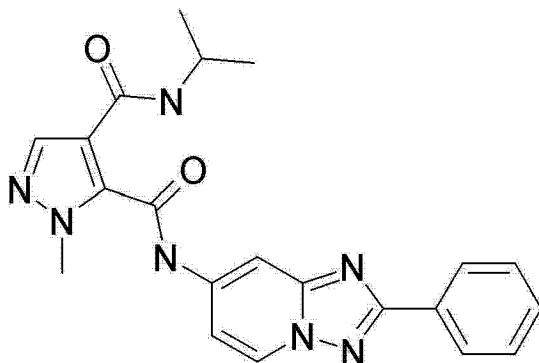


[0444] 将1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、二乙胺(142  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(7ml)中的混合物在氮气氛下在70°C搅拌20小时。蒸发溶剂,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌20分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺(93mg, 80.7%)。熔点:177-9°C。质谱: $m/z = 418.3(M+H^+)$ 。

[0445] 实施例 19

[0446] N4-异丙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0447]



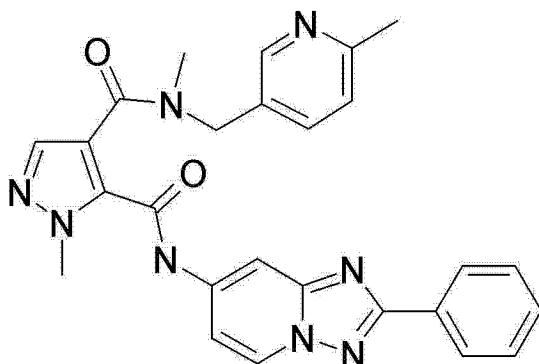
[0448] 将1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、异丙胺(119  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 407  $\mu\text{l}$ , 318.8mmol) 在四氢呋喃(7.00ml)中的混合物在氮气氛下在70°C搅拌20小时。蒸发溶剂,向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌20分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体的N4-异丙基-1-甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺(93mg, 83.8%)。熔点:> 250°C。质谱: $m/z = 404.4(M+H^+)$ 。

[0449] 实施例 20

[0450] N4,1-二甲基-N4-((6-甲基吡啉-3-基)甲基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0451]



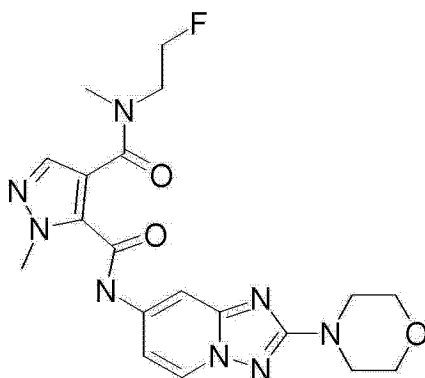


[0452] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、N-甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)甲胺 (50mg, 367  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (145  $\mu\text{l}$ , 828  $\mu\text{mol}$ ) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7.00ml) 中的混合物在氮气氛下在 70°C 搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟, 同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集, 用二乙醚洗涤, 并且干燥, 得到白色固体 N4,1-二甲基-N4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (124mg, 93.5%)。熔点: 110-150°C。质谱:  $m/z = 481.4 (M+H^+)$ 。

[0453] 实施例 21

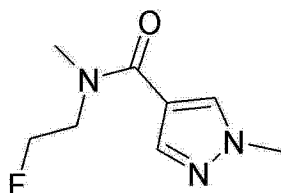
[0454] N4-(2-氟乙基)-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0455]



[0456] a) N-(2-氟乙基)-N,1-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0457]

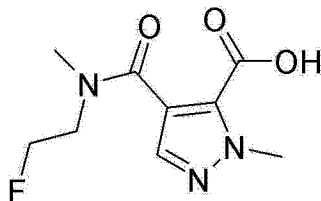


[0458] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.0g, 7.93mmol) 与 DMF (10.0ml) 组合, 得到无色溶液。加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.3ml, 23.8mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU, 2.8g, 8.72mmol), 并将反应混合物在室温 (RT) 搅拌 1h。加入 2-氟乙基-甲胺盐酸盐 (991mg, 8.72mmol) 并继续搅拌过夜。在高真空 (HV) 下除去 DMF, 并用 50g  $\text{SiO}_2\text{-NH}_2$  柱 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95 : 5), 通过层析法将粗制产物 (5.93g 棕色油) 纯化。

将所得的产物在 HV 下于 RT 干燥 48h。黄色油 (1.40g, 92%) ; 质谱 :m/z = 186.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0459] b) 4-((2-氟乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

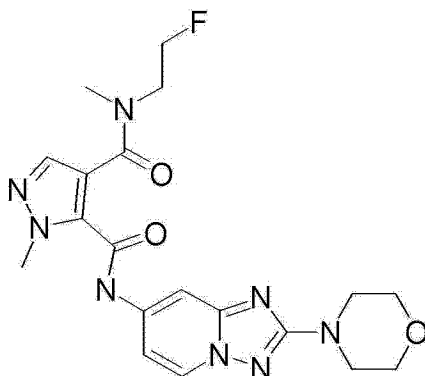
[0460]



[0461] 在 50mL 三颈烧瓶中, 将 N-(2-氟乙基)-N,1-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 (500mg, 2.7mmol) 与 THF (10.0ml) 组合, 得到无色溶液。加入 1,1,4,7,7-五甲基二亚乙基三胺 (621  $\mu$ l, 2.97mmol), 在冷却至 -100 $^{\circ}$ C 之后, 滴加 tBuLi (在戊烷中 1.6M, 2.53ml, 4.05mmol)。在搅拌 30min 之后, 小心地加入过量干冰。5min 之后, 移除冷却槽, 并允许将混合物加热至 RT。加入 H<sub>2</sub>O, 并通过用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取除去未反应的原料。随后使用 1N HCl 溶液将水层酸化, 并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取酸。在经过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥后, 在真空中过滤和浓缩, 在 HV 将粘性油干燥, 得到浅棕色粘性油的产物 307mg (50%)。质谱 :m/z = 230.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0462] c) N<sub>4</sub>-(2-氟乙基)-N<sub>4</sub>,1-二甲基-N<sub>5</sub>-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0463]

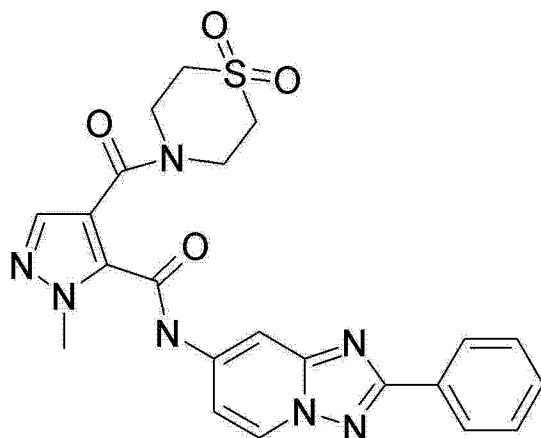


[0464] 将 4-((2-氟乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (100mg, 436  $\mu$ mol)、2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺盐酸盐 (100mg, 391  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 576  $\mu$ l, 978  $\mu$ mol) 和 N-乙基二异丙胺 (273  $\mu$ l, 1.56mmol) 在 THF (7ml) 中的混合物在 75 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物溶解在水中 (10ml, pH 3)。将黄色溶液用饱和碳酸氢钠水溶液调节至 pH 8, 并搅拌 20min。固体通过过滤收集, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体 N<sub>4</sub>-(2-氟乙基)-N<sub>4</sub>,1-二甲基-N<sub>5</sub>-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (88mg, 52.3%)。质谱 :m/z = 431.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0465] 实施例 22

[0466] 4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0467]

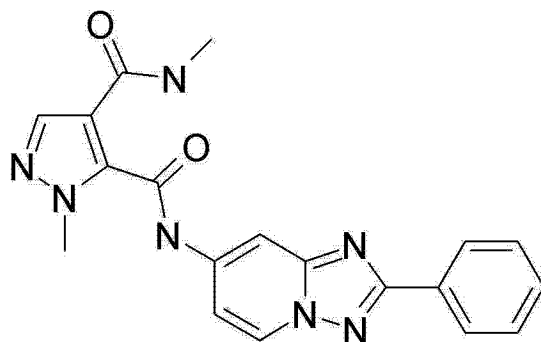


[0468] 在氮气氛下,将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、硫代吗啉-1,1-二氧化物(44.8mg, 331  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺(145  $\mu\text{l}$ , 828  $\mu\text{mol}$ )和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(7.00ml)中的混合物在 70 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 4 小时,随后在 25 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 60 小时。蒸发溶剂,向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体 4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺(112mg, 84.7%)。熔点: $> 250^{\circ}\text{C}$ 。质谱: $m/z = 480.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0469] 实施例 23

[0470] N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0471]



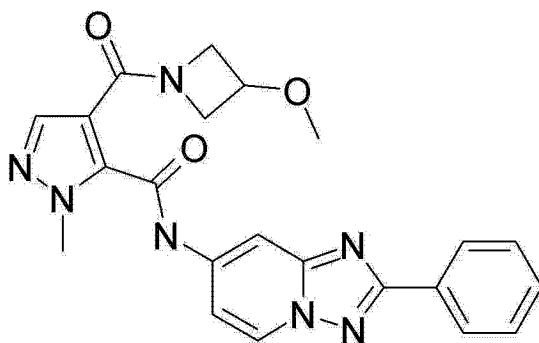
[0472] 在氮气氛下,将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、甲胺盐酸盐(186mg, 2.76mmol)、二异丙基乙胺(627  $\mu\text{l}$ , 3.59mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(7.00ml)中的混合物在 70 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 4 小时,并随后在 25 $^{\circ}\text{C}$  搅拌度过周末。蒸发溶剂,向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到白色固体 N4,1-二甲基-N5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺(69mg, 66.6%)。熔点: $> 250^{\circ}\text{C}$ 。质谱: $m/z = 376.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0473] 实施例 24

[0474] 4-(3-甲氧基吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0475]

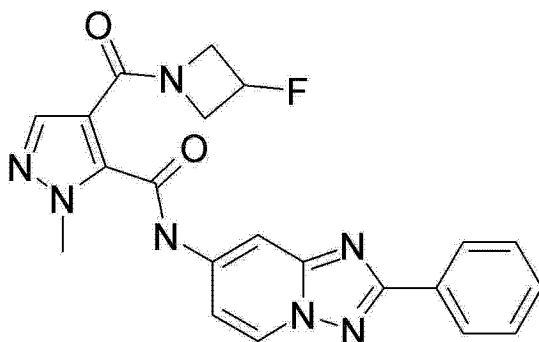


[0476] 在氮气氛下,将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、3-甲氧基吡啶丁啉盐酸盐 (37.5mg, 304  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (241  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7.00ml) 中的混合物在封闭容器中在 70°C 搅拌 3 小时,随后在室温搅拌度过周末。蒸发溶剂,向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到非常不溶的白色固体 4-(3-甲氧基吡啶丁啉-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (75mg, 66.6%)。熔点: 269-270°C。质谱:  $m/z = 432.3 (M+H^+)$ 。

[0477] 实施例 25

[0478] 4-(3-氟吡啶丁啉-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0479]

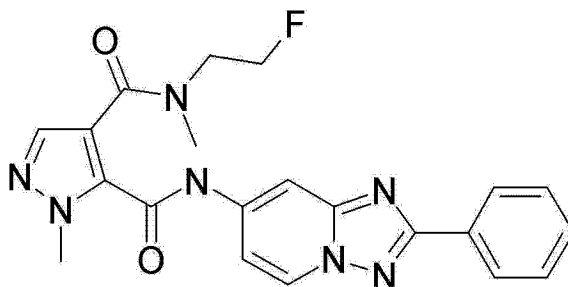


[0480] 在氮气氛下将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、3-氟吡啶丁啉盐酸盐 (30.8mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、二异丙基乙胺 (241  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在封闭容器中于 70°C 搅拌 3 小时,随后在室温搅拌度过周末。蒸发溶剂,向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液。将混合物搅拌 20 分钟,同时白色固体沉淀。固体通过过滤收集,用二乙醚洗涤,并且干燥,得到不溶的白色固体 4-(3-氟吡啶丁啉-1-羰基)-1-甲基-N-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (111mg, 93.3%)。熔点: 259-262°C。质谱:  $m/z = 420.2 (M+H^+)$ 。

[0481] 实施例 26

[0482] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基)-酰胺]

[0483]

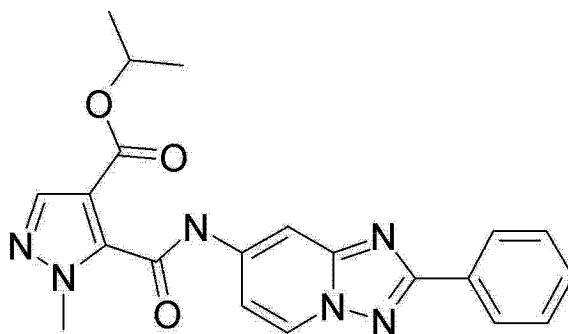


[0484] 在 20mL 密封容器中, 将 4-((2-氟乙基)(甲基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酸 (70mg, 305  $\mu$ mol)、2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (64mg, 305  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 450  $\mu$ l, 763  $\mu$ mol) 和 N-乙基二异丙胺 (213  $\mu$ l, 1.22mmol) 与四氢呋喃 (7ml) 组合, 得到无色溶液。将反应混合物在 75°C 搅拌过夜。LCMS 显示不完全的反应, 但没有副产物。再次加入丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 450  $\mu$ l, 763  $\mu$ mol), 且将反应混合物在 75°C 搅拌度过周末。蒸发溶剂, 将残余物溶解在水中 (10ml, pH 3)。用饱和碳酸氢钠水溶液将黄色的溶液调节至 pH 8, 并搅拌 20min。白色固体沉淀。固体通过过滤收集 (66mg), 并通过层析 (Si-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95 : 5) 纯化, 得到白色固体 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺] 3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (50mg, 36.9%)。质谱 :m/z = 422.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0485] 实施例 27

[0486] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸异丙酯

[0487]

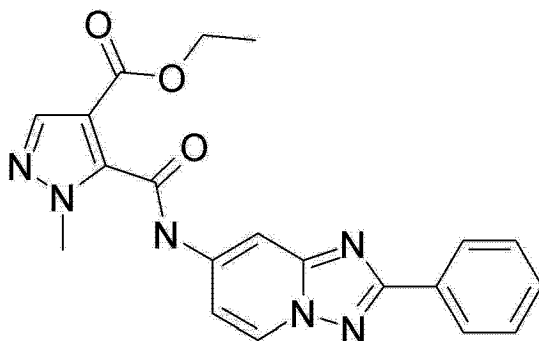


[0488] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (90mg, 248  $\mu$ mol) 和 2-丙醇 (23  $\mu$ l, 298  $\mu$ mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中的白色悬浮液冷却至 0°C。在 0°C, 滴加 4-二甲基氨基吡啶 (15.2mg, 124  $\mu$ mol, 0.5 当量) 和 PYBROP (127mg, 273  $\mu$ mol, 1.1 当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中的溶液, 随后在 5min 之后滴加三乙胺 (105  $\mu$ l, 745  $\mu$ mol)。允许白色悬浮液加热至室温, 得到无色清澈溶液, 并搅拌 4.5 天。将无色溶液倾倒在 水上, 用 1N 盐酸水溶液中和至 pH 7-8, 并用二氯甲烷 (3x 70ml) 萃取。用水 (3x 50ml) 洗涤合并的层, 用硫酸镁干燥并在真空中除去溶剂。在 10g 二氧化硅萃取柱上 (洗脱剂庚烷 / 乙酸乙酯 30-60% 25'), 通过层析纯化残余物 (77mg), 得到白色固体 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸异丙酯 (10mg, 9.96%)。质谱 :m/z = 405.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0489] 实施例 28

[0490] 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0491]

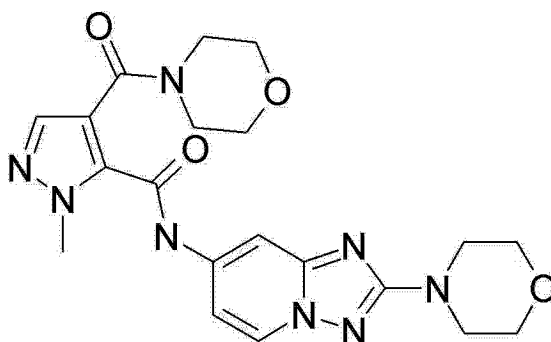


[0492] 将 2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (945mg, 4.49mmol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (1.07g, 5.39mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 6.62ml, 11.2mmol) 和二异丙基乙胺 (3.93ml, 22.5mmol) 在四氢呋喃 (50ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 2.5 天。将粗制物质装在硅胶上,并在 50g 二氧化硅柱上,使用庚烷/乙酸乙酯 20-100% 并随后使用乙酸乙酯/甲醇 10-30% 作为洗脱剂,通过急骤层析纯化。将含有产物的馏分蒸发至干燥,并将残余物 (4.23g 浅黄色固体) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中;加入碳酸氢钠溶液 (30ml),并将混合物在 25°C 搅拌 30 分钟。固体通过过滤收集,用水洗涤并干燥,得到灰白色固体 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.336g, 76.1%)。熔点: 242-3°C。质谱:  $m/z = 391.2 (M+H^+)$ 。

[0493] 实施例 29

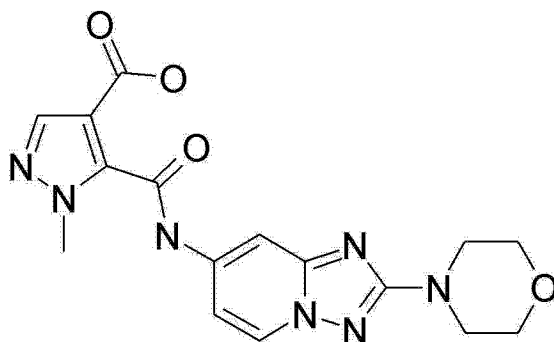
[0494] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0495]



[0496] a) 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸

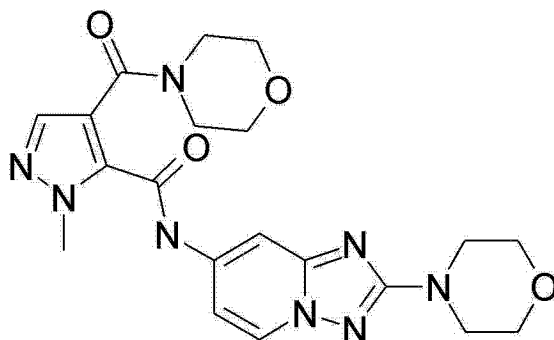
[0497]



[0498] 将 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.22g, 3.05mmol) 和一水合氢氧化锂 (641mg, 15.3mmol) 在甲醇 (30ml) 和水 (5ml) 中的混合物在 50℃ 搅拌 6 小时。蒸发溶剂, 用水稀释残余物, 用 2N 盐酸水溶液酸化至 pH = 0。固体通过过滤收集沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并且干燥, 得到浅黄色固体 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (851mg, 75%)。质谱:  $m/z = 369.9 (M-H^+)$ 。

[0499] b) 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0500]

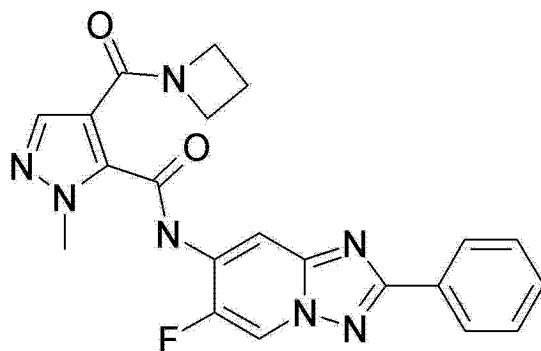


[0501] 将 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 269  $\mu$ mol)、吗啉 (141  $\mu$ l, 1.62mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 397  $\mu$ l, 673  $\mu$ mol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释残余物, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和用水洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并在真空中除去溶剂, 得到浅黄色固体 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (94mg, 79.3%)。熔点: 206-8℃。质谱:  $m/z = 441.3 (M+H^+)$ 。

[0502] 实施例 30

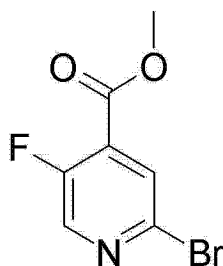
[0503] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0504]



[0505] a) 2-溴-5-氟异烟酸甲酯

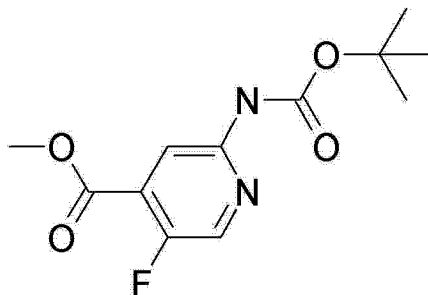
[0506]



[0507] 在搅拌和冷却条件下,向 2-溴-5-氟异烟酸 (3.0g, 13.6mmol) 在苯 (20ml) 和甲醇 (10ml) 中的冷却溶液中,在 15min 内滴加 (三甲基甲硅烷基)重氮甲烷 (在醚中 2M, 14ml, 28mmol)。将黄色的溶液搅拌 1.5h 而不冷却,并蒸发至干燥。在 50g Silicycle 二氧化硅柱上,使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-50% 梯度,通过层析纯化残余物 (3.3g),得到浅黄色固体 2-溴-5-氟异烟酸甲酯 (2.82g, 88.4%)。熔点: 43-6°C。质谱:  $m/z = 233.9 (M+H^+)$ 。

[0508] b) 2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟异烟酸甲酯

[0509]

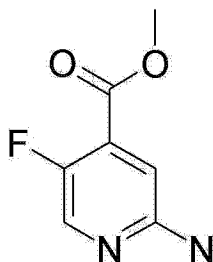


[0510] 向氮吹扫过的 2-溴-5-氟异烟酸甲酯 (2.8g, 12mmol) 在二噁烷 (55ml) 中的悬浮液中,依次添加氨基甲酸叔丁酯 (1.68g, 14.4mmol)、三(二亚苄基-丙酮)二钯(0) (219mg, 239umol)、4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (277mg, 479umol) 和碳酸铯 (5.46g, 16.8mmol)。随后将混合物在氮气氛下在 100°C 搅拌 5.5 小时。在 5min 之后,在 100°C,红棕色的悬浮液变绿了。混合物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤两次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥并在真空中除去溶剂。在 70g Silicycle 二氧化硅柱上,使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-40% 梯度,通过残留物 (3.85g) 的层析而分离出产物,得到浅黄色固体 2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟异烟酸甲基酯 (1.8g, 55.7%)。质谱:  $m/z = 271.2 (M+H^+)$ 。

[0511] c) 2-氨基-5-氟异烟酸甲酯

[0512]

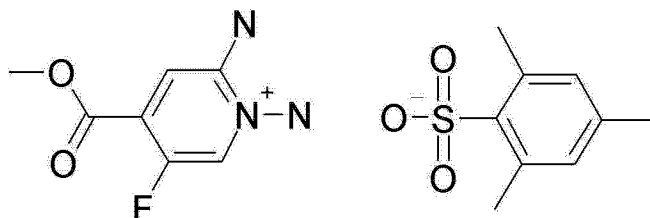




[0513] 将 2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟异烟酸甲酯 (1.80g, 6.66mmol) 和盐酸 (在醚中 6N, 40ml, 240mmol) 的混合物在 25℃ 搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 并浅棕色的浆液用乙酸乙酯稀释, 冷却至 0℃, 并用饱和碳酸钠水溶液调节至 pH 8。有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并且在减压下除去溶剂, 得到棕色蜡状固体 2-氨基-5-氟异烟酸甲酯 (932mg, 82.2%)。质谱:  $m/z = 171.0 (M+H^+)$ 。

[0514] d) 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-5-氟-4-(甲氧基羰基)吡啶鎓

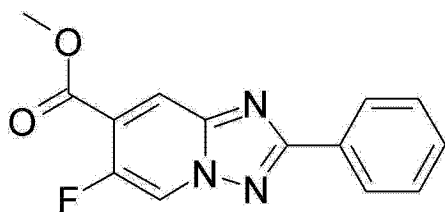
[0515]



[0516] 向冰冷却的 0-(羰基磺酰)羟胺 (1.18g, 5.48mmol) 在二氯甲烷 (8.44ml) 中的白色悬浮液中, 滴加 2-氨基-5-氟异烟酸甲酯 (932mg, 5.48mmol) 在二氯甲烷 (2.53ml) 中的溶液。将所得的浅棕色悬浮液在室温搅拌 2 小时。将悬浮液冷却至 -5-0℃, 用二乙醚 (15ml) 稀释并搅拌 30 分钟。固体通过过滤收集, 用二乙醚洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-5-氟-4-(甲氧基羰基)吡啶鎓 (1.72g, 81.4%)。质谱:  $m/z = 186.0 (M^+)$ 。

[0517] e) 6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯

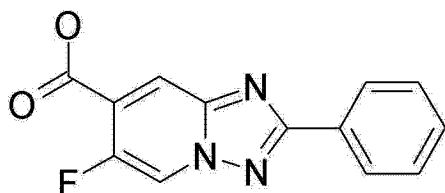
[0518]



[0519] 将 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-5-氟-4-(甲氧基羰基)吡啶鎓 (1.719g, 4.46mmol) 和苯甲酰氯 (1.03ml, 8.92mmol) 在吡啶 (12ml) 中的混合物在 100℃ 搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 并将残余物与饱和氯化铵水溶液搅拌 2.5 小时, 同时用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH 6-7。固体通过过滤收集, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体 6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯 (603mg, 49.8%)。熔点: 162-8℃。质谱:  $m/z = 272.2 (M+H^+)$ 。

[0520] f) 6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸

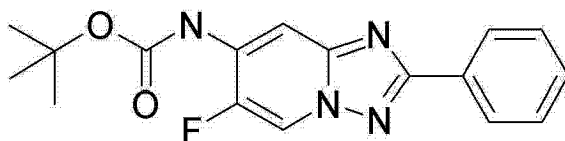
[0521]



[0522] 将6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸甲酯(600mg, 2.21mmol)和一水合氢氧化锂(186mg, 4.42mmol)在四氢呋喃(10ml)和水(2.0ml)中的混合物在25℃搅拌3小时。蒸发溶剂,用水(约10ml)稀释残余物,并用2N盐酸水溶液(2.2ml)酸化,沉淀出的红色固体通过过滤收集,用水洗涤,并且干燥,得到粉色固体6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(497mg, 87.4%)。熔点: $> 250^{\circ}\text{C}$ 。质谱: $m/z = 329.2(\text{M}-\text{H}^{\ominus})$ 。

[0523] g)6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

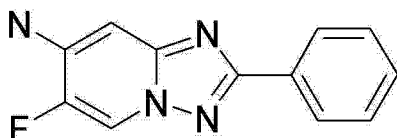
[0524]



[0525] 在25℃,向6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲酸(495mg, 1.92mmol)和三乙胺(805  $\mu\text{l}$ , 5.77mmol)在叔丁醇(28.9ml)中的悬浮液中,添加叠氮磷酸二苄酯(623  $\mu\text{l}$ , 2.89mmol)。将所得的混合物加热以回流,并搅拌18小时。将粗制物质装在硅胶上,并在20g二氧化硅柱上,使用庚烷/乙酸乙酯30-100%作为洗脱剂,使用急骤层析纯化,得到浅黄色固体6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯(252mg, 39.9%)。熔点: $180-8^{\circ}\text{C}$ 。质谱: $m/z = 329.2(\text{M}+\text{H}^{\oplus})$ 。

[0526] h)6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺

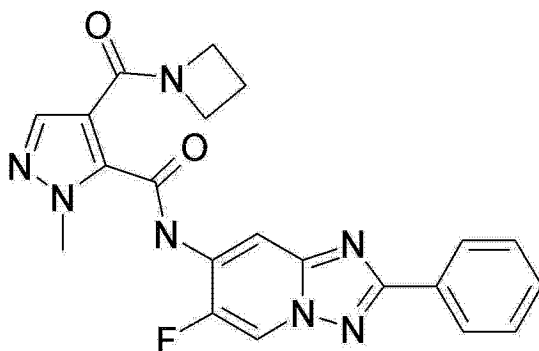
[0527]



[0528] 将6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯(252mg, 767  $\mu\text{mol}$ )和盐酸(在醚中5N, 6ml, 30.0mmol)的混合物在25℃搅拌18小时。用饱和碳酸钠水溶液将混合物调节至pH=约为8,并用乙酸乙酯萃取两次,将有机层分离,用硫酸镁干燥,并在减压下蒸发溶剂,得到浅黄色固体6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺(175mg, 100%)。熔点: $> 250^{\circ}\text{C}$ 。质谱: $m/z = 229.2(\text{M}+\text{H}^{\oplus})$ 。

[0529] i)4-(吡啶-1-羰基)-N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0530]

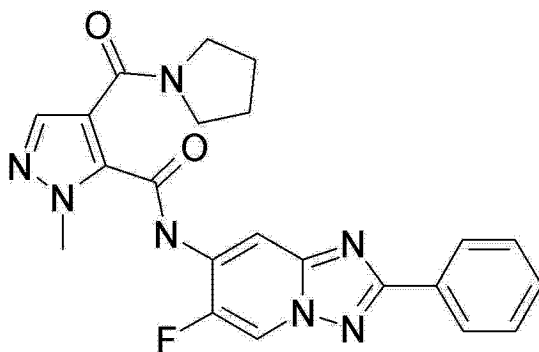


[0531] 将 6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (50mg, 219  $\mu\text{mol}$ )、4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (45.8mg, 219  $\mu\text{mol}$ )、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 323  $\mu\text{l}$ , 548  $\mu\text{mol}$ ) 和二异丙基乙胺 (115  $\mu\text{l}$ , 657  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (5ml) 中的混合物回流 18 小时。将粗制物质装在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 20-100% 作为洗脱剂, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (40mg, 43.5%)。熔点:  $> 250^{\circ}\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 420.3(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0532] 实施例 31

[0533] N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0534]

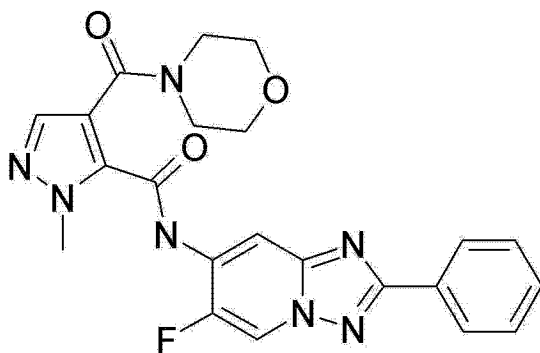


[0535] 将 5-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (138mg, 363  $\mu\text{mol}$ )、吡咯烷 (240  $\mu\text{l}$ , 2.9mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 534  $\mu\text{l}$ , 907  $\mu\text{mol}$ ) 和二异丙基乙胺 (190  $\mu\text{l}$ , 1.09mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的混合物在  $70^{\circ}\text{C}$  搅拌 2.5 天。蒸发溶剂; 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨, 并将沉淀的固体滤出, 并在真空中干燥。将物质施加在二氧化硅上, 并在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/EtOAc 10-100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体 N-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (83mg, 52.8%)。Mp.  $250-251^{\circ}\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 434.4(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0536] 实施例 32

[0537] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0538]

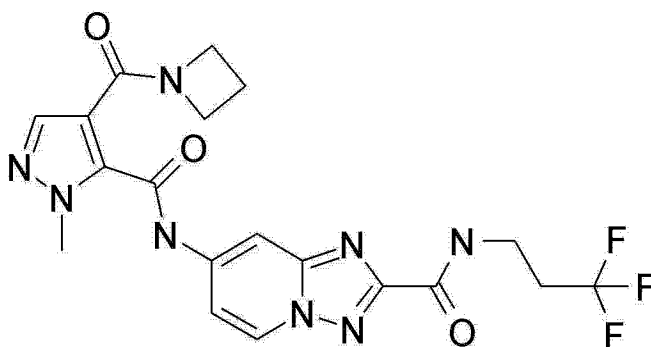


[0539] 在氮气氛下将 5-(6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (138mg, 363  $\mu\text{mol}$ )、吗啉 (253  $\mu\text{l}$ , 2.9mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 534  $\mu\text{l}$ , 907  $\mu\text{mol}$ ) 和二异丙基乙胺 (190  $\mu\text{l}$ , 1.09mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 并在真空中干燥。将粗制物质施加在二氧化硅上, 在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (6-氟-2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (67mg, 41.1%)。熔点: 224-225°C。质谱:  $m/z = 450.0 (M+H^+)$ 。

[0540] 实施例 33

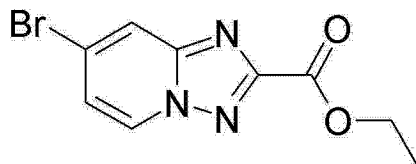
[0541] 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺

[0542]



[0543] a) 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯

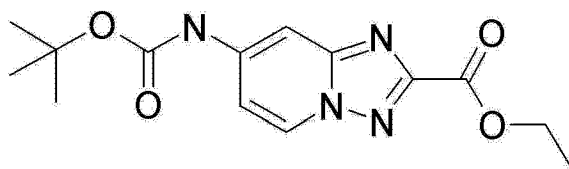
[0544]



[0545] 将 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (4.18g, 10.8mmol) 和 2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (2.4ml, 21.5mmol) 在吡啶 (25ml) 中的混合物加热 18 小时至 100°C。蒸发溶剂, 将橙色残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨 2 小时。固体通过过滤收集, 用水洗涤若干次, 并且干燥, 得到浅粉色固体 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.759g, 60.5%)。熔点: 158-160°C。质谱:  $m/z = 270.2 (M+H^+)$ 。

[0546] b) 7-(叔丁氧基羰基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯

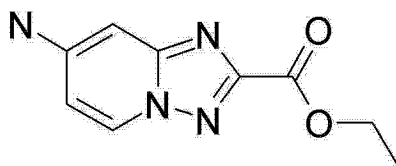
[0547]



[0548] 向氩吹扫过的 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.76g, 6.52mmol) 在二噁烷 (45ml) 中的溶液中添加氨基甲酸叔丁酯 (916mg, 7.82mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钼(0) (119mg, 130 μmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (151mg, 261 μmol) 和碳酸铯 (2.97g, 9.12mmol)。将所得的混合物加热至 110°C, 并搅拌 20 小时。将反应混合物装在二氧化硅上, 在 50g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 30-100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体 7-(叔丁氧基羰基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.07g, 54%)。熔点: 220-2°C。质谱:  $m/z = 307.3 (M+H^+)$ 。

[0549] c) 7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯

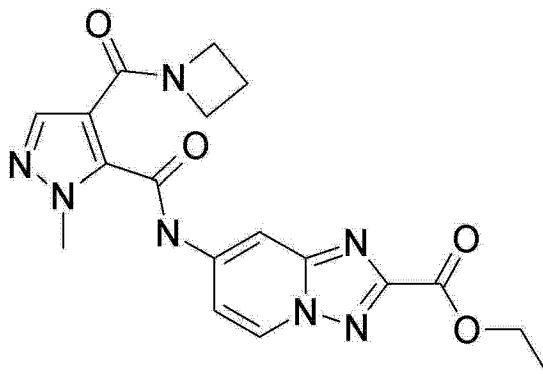
[0550]



[0551] 将 7-(叔丁氧基羰基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (1.07g, 3.49mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 和三氟乙酸 (5.38ml, 69.9mmol) 中的溶液在 25°C 搅拌 3 小时。使用饱和碳酸钠水溶液将混合物制成碱性, 并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和盐水洗滌, 用硫酸镁干燥, 并在真空中除去溶剂, 得到浅黄色固体 7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (543mg, 75.4%)。熔点: 150-171°C。质谱:  $m/z = 207.0 (M+H^+)$ 。

[0552] d) 7-{[4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯

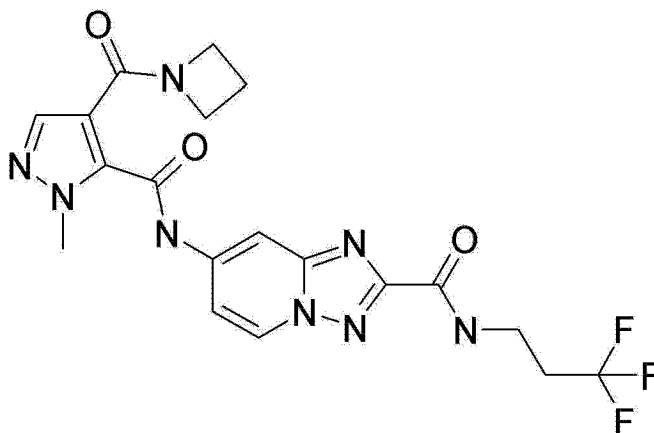
[0553]



[0554] 将 7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (540mg, 2.62mmol)、4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-2H-吡唑-5-甲酸 (548mg, 2.62mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 3.86ml, 6.55mmol) 和二异丙基乙胺 (1.37ml, 7.86mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤若干次, 并且干燥, 得到浅棕色固体 7-{[4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯 (665mg, 63.9%)。熔点: 252-5°C。质谱:  $m/z = 398.2 (M+H^+)$ 。

[0555] e) 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺

[0556]

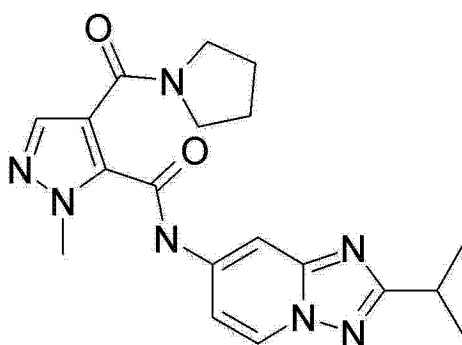


[0557] 将 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (140mg, 0.379 毫摩尔)、3,3,3-三氟丙-1-胺 (214mg, 1.9 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (265 $\mu$ l, 1.52 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 569 $\mu$ l, 0.948 毫摩尔) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在室温搅拌 10h。将反应混合物倾倒在饱和碳酸氢钠水溶液 (60ml) 上,并用乙酸乙酯 (2x 50ml) 萃取。将合并的有机层用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥并在真空中除去溶剂。在 12g 二氧化硅柱上 (洗脱剂, 二氯甲烷+2% 甲醇), 通过层析纯化残余物, 得到白色泡沫体的 7-(4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(3,3,3-三氟丙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺 (31mg, 17.6%)。质谱:  $m/z = 465.3 (M+H^+)$ 。

[0558] 实施例 34

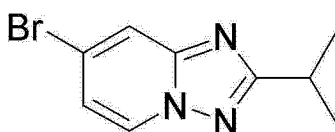
[0559] N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0560]



[0561] a) 7-溴-2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0562]

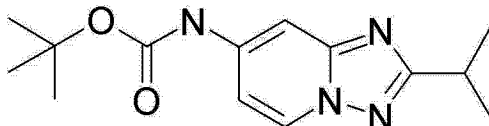


[0563] 将 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2g, 5.15mmol) 和异丁酰氯 (809 $\mu$ l, 7.73mmol) 在吡啶 (12ml) 中的混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 并将橙色

残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨 2 小时。通过过滤收集固体,用水洗涤若干次,并且干燥,得到浅棕色固体的 7-溴-2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (378mg, 30.6%)。质谱:  $m/z = 240; 242 (M+H^+)$ 。

[0564] b) 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

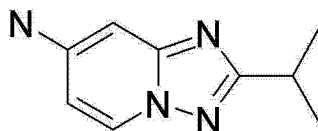
[0565]



[0566] 向氩吹扫过的 7-溴-2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (378mg, 1.57mmol) 在二噁烷 (10ml) 中的溶液中添加氨基甲酸叔丁酯 (221mg, 1.89mmol)、碳酸铯 (718mg, 2.2mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (28.8mg, 31.5  $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (36.4mg, 63.0  $\mu$ mol)。将所得的混合物在氩气氛下回流 2.5 天(周末)。将粗制物质装在硅胶上,在 20g 二氧化硅柱上,使用庚烷/乙酸乙酯 20-70% 作为洗脱剂,通过急骤层析纯化,得到浅黄色固体 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (405mg, 93.1%)。熔点: 215-8°C。质谱:  $m/z = 277.1 (M+H^+)$ 。

[0567] c) 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺

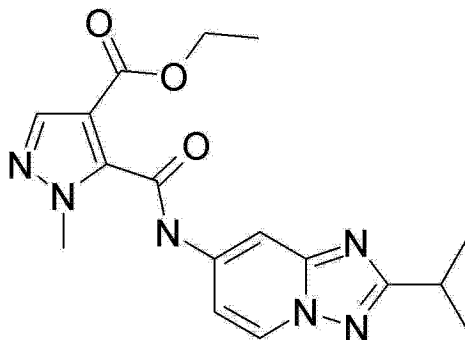
[0568]



[0569] 向 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 1.45mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中添加盐酸(在二乙醚中 5N, 20ml, 100mmol)。将所得的悬浮液在 25°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂,用乙酸乙酯稀释残余物,用 2N 氢氧化钠制成碱性,并用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,并在减压下蒸发溶剂。在 20g 硅胶柱上,使用庚烷/乙酸乙酯 50-100% 作为洗脱剂,通过层析纯化残余物 (416mg),得到白色固体 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (159mg, 62.3%)。熔点: 174-6°C。质谱:  $m/z = 177.2 (M+H^+)$ 。

[0570] d) 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0571]

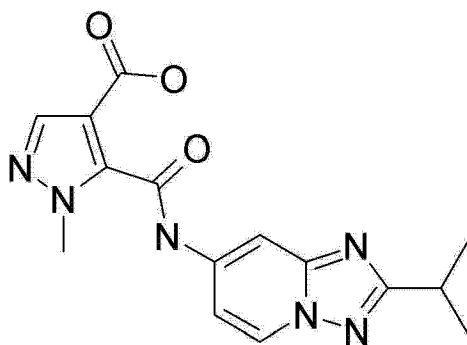


[0572] 将 2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (159mg, 902  $\mu$ mol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (215mg, 1.08mmol)、丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%,

1.33ml, 2.26mmol) 和二异丙基乙胺 (473  $\mu$ l, 2.71mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液搅拌 1 小时。通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (332mg, 103%)。熔点: 175-7°C。质谱:  $m/z = 357.2(M+H^+)$ 。

[0573] e) 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

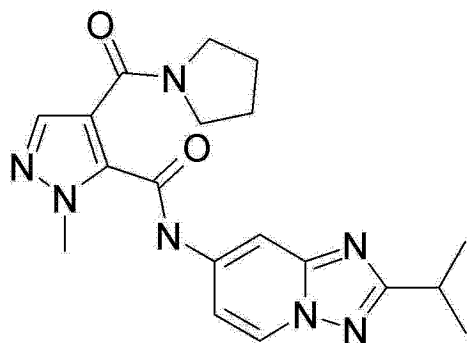
[0574]



[0575] 将 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (330mg, 926  $\mu$ mol) 和一水合氢氧化锂 (155mg, 3.7mmol) 在甲醇 (6ml) 和水 (2ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将白色残余物溶解在水中, 并用 37% 盐酸水溶液酸化。通过过滤收集沉淀的白色固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (285mg, 93.7%)。熔点:  $> 250^\circ\text{C}$ 。质谱:  $m/z = 327.3(M+H^+)$ 。

[0576] f) N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0577]



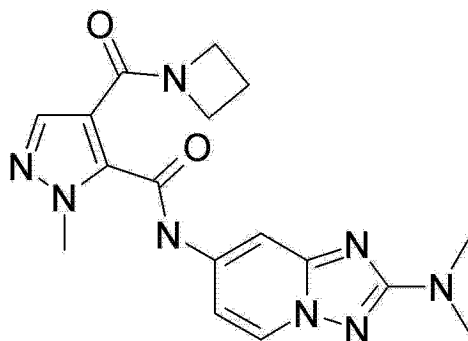
[0578] 将 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 213  $\mu$ mol)、吡咯烷 (70.5  $\mu$ l, 853  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 314  $\mu$ l, 533  $\mu$ mol) 和二异丙基乙胺 (112  $\mu$ l, 640  $\mu$ mol) 在四氢呋喃 (4ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 3.5 天。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液搅拌 1 小时。通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体 N-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (76mg, 93.5%)。熔点: 141-3°C。质谱:  $m/z = 380.3(M+H^+)$ 。

[0579] 实施例 35



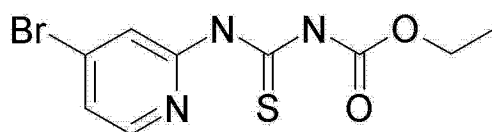
[0580] 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0581]



[0582] a) 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲

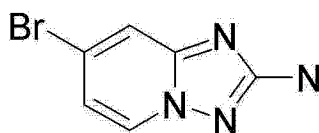
[0583]



[0584] 向4-溴吡啶-2-胺 (2.895g, 16.7mmol) 在二噁烷 (70ml) 中的溶液中, 添加乙氧基羰基-异硫氰酸酯 (1.89ml, 16.7mmol)。将所得的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释固体黄色残余物, 并用水和盐水洗涤; 将有机层用硫酸镁干燥, 且在减压下除去溶剂, 得到黄色固体 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲 (4.81g, 94.5%)。熔点: 107-110°C。质谱:  $m/z = 301.8, 303.9 (M+H^+)$ 。

[0585] b) 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

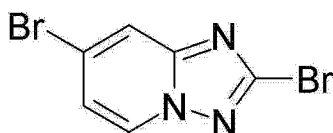
[0586]



[0587] 将羟胺盐酸盐 (20.0g, 288mmol) 和 N-乙基二异丙胺 (30.1ml, 173mmol) 在乙醇 (367ml) 中的混合物在室温搅拌几分钟, 并将混合物加入到 1-乙氧基羰基-3-(4-溴-吡啶-2-基)-硫脲 (17.5g, 57.5mmol) 中。将所得的混合物回流 1 天。蒸发溶剂, 将 100ml 水加入残余物中。将悬浮液搅拌 10 分钟, 通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅黄色固体 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (10.71g, 87.4%)。熔点: 190-2°C。质谱:  $m/z = 213.0, 215.0 (M+H^+)$ 。

[0588] c) 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0589]



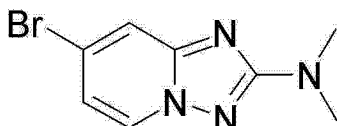
[0590] 将 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (3.17g, 14.9mmol)、苄基三乙基溴化铵 (12.2g, 44.6mmol) 和亚硝酸钠 (10.3g, 149mmol) 在溴仿 (78.1ml, 893mmol) 中的悬浮液在 25°C 搅拌 30 分钟, 随后加入二氯乙酸 (2.46ml, 29.8mmol), 并将所得的溶液 (用铝箔

包裹以保护混合物不见光) 在室温搅拌 18 小时。在加入 200ml 水并搅拌 30 分钟之后, 用二氯甲烷将混合物萃取 3 次, 合并有机层, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 并在减压下蒸发溶剂。

[0591] 在 50g 二氧化硅柱上, 使用二氯甲烷 / 甲醇 5% 作为洗脱剂, 通过层析, 纯化残余物 (3.15g 棕色固体), 得到白色固体 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (2.17g, 52.6%)。熔点: 183-4°C。质谱:  $m/z = 275.8, 277.9 (M+H^+)$ 。

[0592] d) 7-溴-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

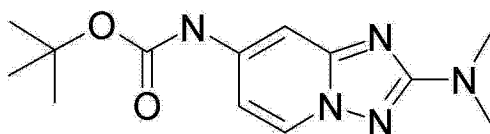
[0593]



[0594] 将 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (2.16g, 7.8mmol) 在二甲胺 (在 EtOH 中 30%, 60ml, 355mmol) 中的混合物分成 4 份, 每份约 540mg/15ml 二甲胺, 各在高压容器中加热 3 小时达到 100°C。将各个批次合并并蒸发溶剂。将浅棕色的粗制物质 (4.77g) 装在硅胶上, 在 70g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-40% 作为洗脱剂, 通过层析纯化, 得到浅黄色固体 7-溴-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (1.36g, 72.3%)。熔点: 133-4°C。质谱:  $m/z = 243.2 (M+H^+)$ 。

[0595] e) 2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

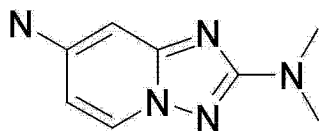
[0596]



[0597] 向氩吹扫过的 7-溴-N,N-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (300mg, 1.24mmol) 在二噁烷 (11ml) 中的溶液中, 添加氨基甲酸叔丁酯 (175mg, 1.49mmol)、碳酸铯 (568mg, 1.74mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (22.8mg, 24.9 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (28.8mg, 49.8 μmol)。在氩气氛下将所得的混合物在 100°C 搅拌 18 小时。将粗制物质装在硅胶上, 在 20g 二氧化硅柱上, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-70% 作为洗脱剂, 通过层析纯化, 得到黄色泡沫体的 2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (310mg, 89.8%)。质谱:  $m/z = 278.3 (M+H^+)$ 。

[0598] f) N2,N2-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺

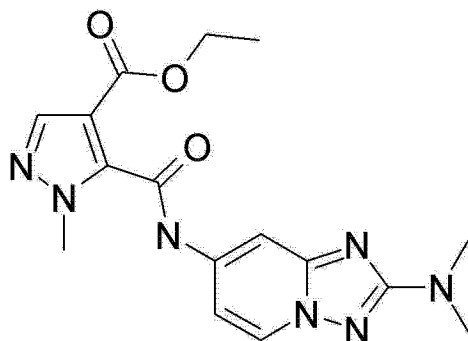
[0599]



[0600] 将 2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (1.8g, 6.49mmol) 在二氯甲烷 (15ml) 和盐酸 (在二乙醚中 5N, 50ml, 250mmol) 中的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物溶解在水 (100ml) 中, 用 32% 氢氧化钠水溶液制成碱性, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水洗涤, 用硫酸镁干燥并在减压下蒸发溶剂, 得到黄色固体的 N2,N2-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺 (727mg, 63.2%)。熔点: 236-8°C。质谱:  $m/z = 178.1 (M+H^+)$ 。

[0601] g) 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

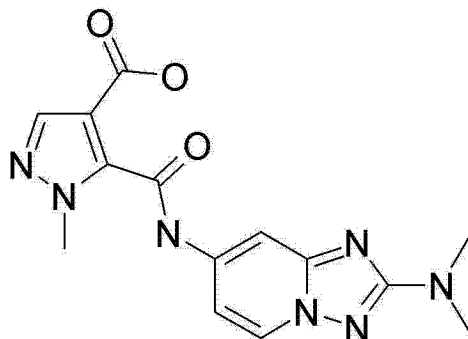
[0602]



[0603] 将 N2,N2-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺 (700mg, 3.95mmol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (812mg, 4.1mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 5.82ml, 9.88mmol) 和二异丙基乙胺 (2.07ml, 11.9mmol) 在四氢呋喃 (40ml) 中的混合物在氮气氛围下回流 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.26g, 89.3%)。熔点: 193-5°C。质谱:  $m/z = 358.4 (M+H^+)$ 。

[0604] h) 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

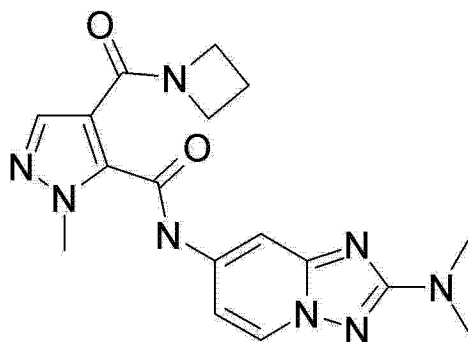
[0605]



[0606] 将 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.24g, 3.47mmol) 和一水合氢氧化锂 (291mg, 6.94mmol) 在甲醇 (20ml) 和水 (5ml) 中的混合物在 50°C 搅拌 4 小时。蒸发溶剂。将棕色油状残余物溶解在水中, 并用 2N 盐酸水溶液 (3.47ml) 酸化至 pH = 5。沉淀的灰白色固体通过过滤收集, 溶解在甲醇中, 并蒸发, 得到灰白色的固体 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.09g, 95.3%)。熔点: > 250°C。质谱:  $m/z = 328.0 (M-H^-)$ 。

[0607] i) 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0608]

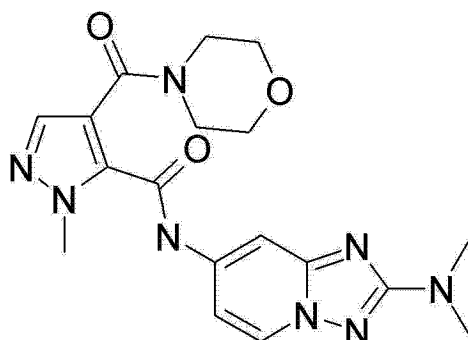


[0609] 在氮气氛下,将 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 455  $\mu$ mol)、吡啶 (123  $\mu$ l, 1.82mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 671  $\mu$ l, 1.14mmol) 和二异丙基乙胺 (398  $\mu$ l, 2.28mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 中的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂,将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并且干燥,得到灰白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺 (119mg, 70.9%)。熔点: 240-1°C。质谱:  $m/z = 369.1 (M+H^+)$ 。

[0610] 实施例 36

[0611] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0612]

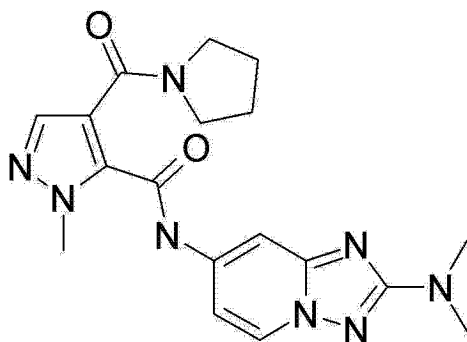


[0613] 在氮气氛下,将 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 455  $\mu$ mol)、吗啉 (317  $\mu$ l, 3.64mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 671  $\mu$ l, 1.14mmol) 和二异丙基乙胺 (239  $\mu$ l, 1.37mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂,将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,并且干燥,得到灰白色的固体 N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (152mg, 83.8%)。熔点: 196-8°C。质谱:  $m/z = 399.0 (M+H^+)$ 。

[0614] 实施例 37

[0615] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0616]

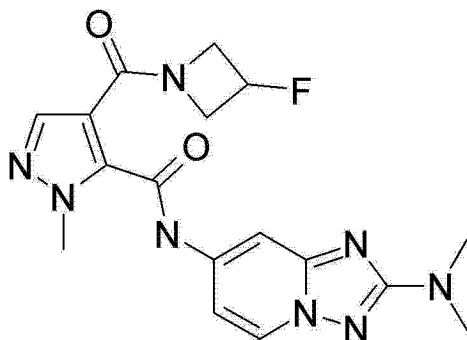


[0617] 在氮气氛下将 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (150mg, 455  $\mu$ mol)、吡咯烷 (226  $\mu$ l, 2.73mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 671  $\mu$ l, 1.14mmol) 和二异丙基乙胺 (239  $\mu$ l, 1.37mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (155mg, 89%)。熔点: 199-201 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 383.4 (M+H^+)$ 。

[0618] 实施例 38

[0619] N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0620]

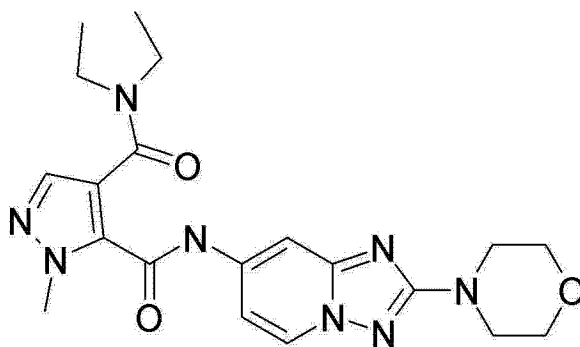


[0621] 在氮气氛下将 5-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (150mg, 455  $\mu$ mol)、3-氟吡啶盐酸盐 (152mg, 1.37mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 671  $\mu$ l, 1.14mmol) 和二异丙基乙胺 (398  $\mu$ l, 2.28mmol) 在四氢呋喃 (8ml) 中的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨; 通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 N-(2-(二甲基氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (158mg, 89.8%)。熔点: 243-4 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 387.2 (M+H^+)$ 。

[0622] 实施例 39

[0623] N4,N4-二乙基-1-甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0624]

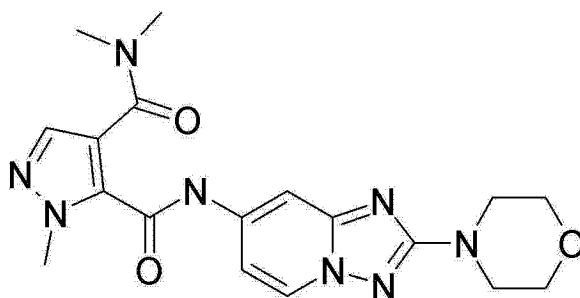


[0625] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (150mg, 0.404 毫摩尔)、二乙胺 (250 $\mu$ l, 2.42 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (282 $\mu$ l, 1.62 毫摩尔) 和丙基膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 606 $\mu$ l, 1.01 毫摩尔) 在四氢呋喃 (5ml) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 22h。在减压下除去溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 一起研磨 1 小时。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 N4,N4-二乙基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (140mg, 81.3%)。熔点: 165-7 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 427.4(M+H^+)$ 。

[0626] 实施例 40

[0627] N4,N4,1-三甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0628]

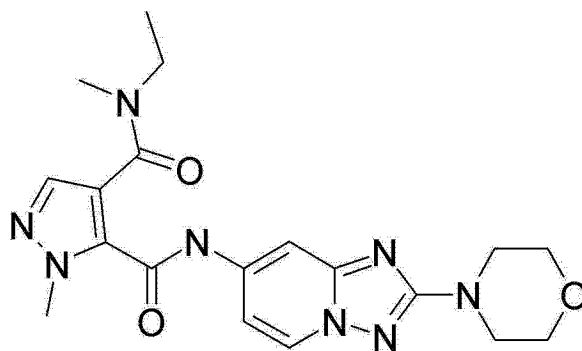


[0629] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (150mg, 0.404 毫摩尔)、二甲胺盐酸盐 (198mg, 2.42 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (564 $\mu$ l, 3.23 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 606 $\mu$ l, 1.01 毫摩尔) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 22h。在减压下除去溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 一起研磨 1 小时。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 N4,N4,1-三甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (138mg, 85.7%)。熔点: 237-240 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 399.2(M+H^+)$ 。

[0630] 实施例 41

[0631] N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0632]

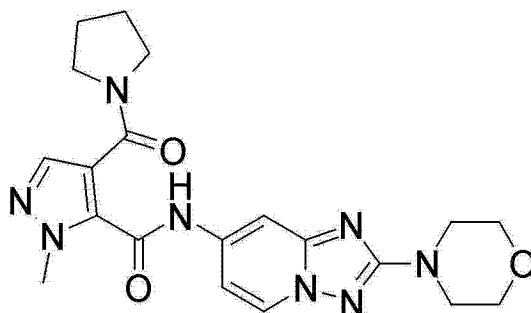


[0633] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 0.404 毫摩尔)、N-甲基乙胺 (174 $\mu$ l, 2.02 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (564 $\mu$ l, 3.23 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 606 $\mu$ l, 1.01 毫摩尔) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 70°C 搅拌。在减压下除去溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 一起研磨 1 小时。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 N4-乙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺 (149mg, 89.4%)。熔点: 201-3°C。质谱:  $m/z = 413.3 (M+H^+)$ 。

[0634] 实施例 42

[0635] 1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0636]

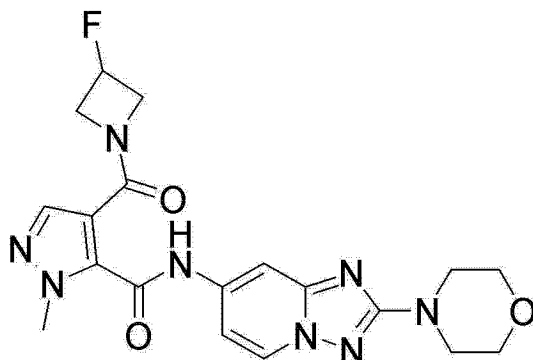


[0637] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 0.404 毫摩尔)、3-氟吡啶-4-羧酸盐 (202 $\mu$ l, 2.42 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (282 $\mu$ l, 1.62 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 606 $\mu$ l, 1.01 毫摩尔) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 22h。在减压下除去溶剂, 将残余物 (772mg) 与饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 一起研磨 1 小时。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (152mg, 88.7%)。熔点: 210-2°C。质谱:  $m/z = 429.4 (M+H^+)$ 。

[0638] 实施例 43

[0639] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0640]

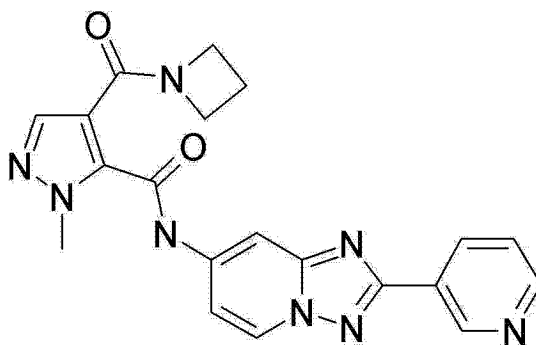


[0641] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 0.404 毫摩尔)、3-氟吡啶盐酸盐 (135mg, 1.21 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (353 $\mu$ l, 2.02 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 606 $\mu$ l, 1.01 毫摩尔) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在室温搅拌 22h。在减压下除去溶剂, 将残余物 (994mg) 与饱和碳酸氢钠水溶液 (30ml) 一起研磨 2 小时。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到灰白色的固体 4-(3-氟-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 (2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (68mg, 39.3%)。熔点: 247-250 $^{\circ}$ C。质谱:  $m/z = 425.1 (M+H^+)$ 。

[0642] 实施例 44

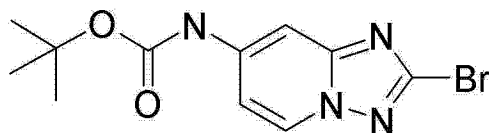
[0643] 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺

[0644]



[0645] a) 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

[0646]

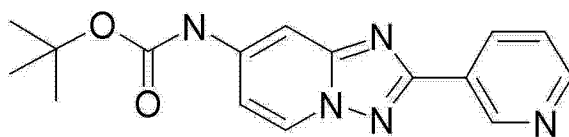


[0647] 向氩吹扫过的 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.9g, 6.86mmol) 在噶烷 (70.3ml) 中的溶液中添加氨基甲酸叔丁酯 (965mg, 8.23mmol)、碳酸铯 (3.13g, 9.61mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (126mg, 137 $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (159mg, 274 $\mu$ mol)。将所得的混合物在氩气氛下在 100 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。将粗制物质装在硅胶上, 在 70g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-40% 作为洗脱剂, 通过层析纯化, 得到白色固体的 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (1.39g, 64.6%)。质谱:  $m/z = 313.0 ; 314.9 (M+H^+)$ 。



[0648] b) 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

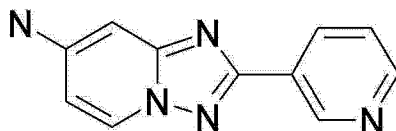
[0649]



[0650] 使氮鼓泡经过 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (1.39g, 4.44mmol) 和吡啶-3-基硼酸 (818mg, 6.66mmol) 在二噁烷 (23.8ml) 和饱和碳酸钠水溶液 (5.94ml) 中的混合物 10 分钟, 随后加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钨(II) (181mg, 222  $\mu$ mol), 将所得的混合物在氮气氛下回流 18 小时。将残余物用二氯甲烷稀释, 并用水洗涤; 将有机层分离, 用硫酸镁干燥并在减压下除去溶剂。将残余物装在硅胶上, 在 50g 二氧化硅柱上, 使用庚烷/乙酸乙酯 50-100% 作为洗脱剂, 通过层析纯化, 得到浅棕色泡沫体的 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (762mg, 55.1%)。质谱:  $m/z = 312.4(M+H^+)$ 。

[0651] c) 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺

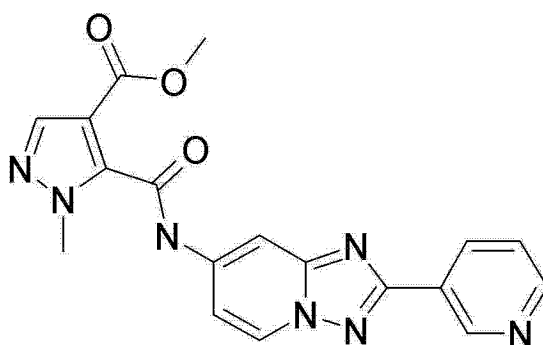
[0652]



[0653] 将 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (755mg, 2.43mmol) 在盐酸 (在醚中 5N, 15ml, 75.0mmol) 中的混合物在室温搅拌 7 小时。蒸发溶剂, 将微黄色的固体溶解在水中, 并用 32% 氢氧化钠制成碱性; 通过过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (471mg, 92%)。熔点: 228-233°C。质谱:  $m/z = 212.1(M+H^+)$ 。

[0654] d) 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0655]

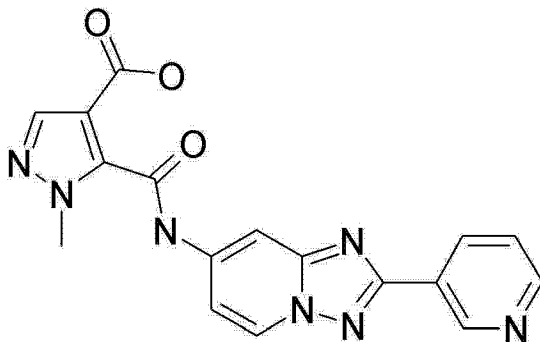


[0656] 在氮气氛下将 2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (468mg, 2.22mmol)、4-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (490mg, 2.66mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 3.26ml, 5.54mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.51ml, 8.86mmol) 在四氢呋喃 (15ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

(564mg, 67.5%)。熔点: 228-231°C。质谱:  $m/z = 378.5 (M+H^+)$ 。

[0657] e) 1-甲基-5-(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸

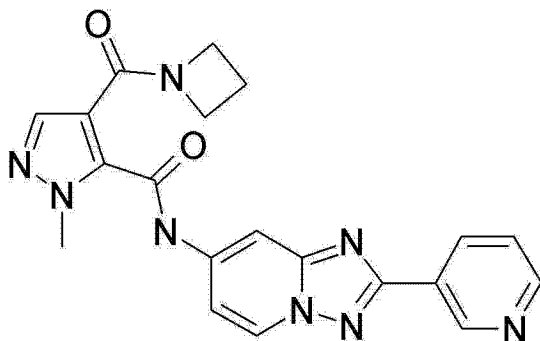
[0658]



[0659] 将 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (560mg, 1.48mmol) 和一水合氢氧化锂 (125mg, 2.97mmol) 在甲醇 (10ml) 和水 (3ml) 中的混合物在 50°C 搅拌 18 小时。蒸发甲醇, 将所得的悬浮液用 2N 盐酸水溶液 (1.485ml, 2.97mmol) 处理。蒸发溶剂, 得到含有 2 当量氯化锂的 1-甲基-5-(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (670mg, 101%)。熔点: > 250°C。质谱:  $m/z = 362.0 (M+H^+)$ 。

[0660] f) 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0661]

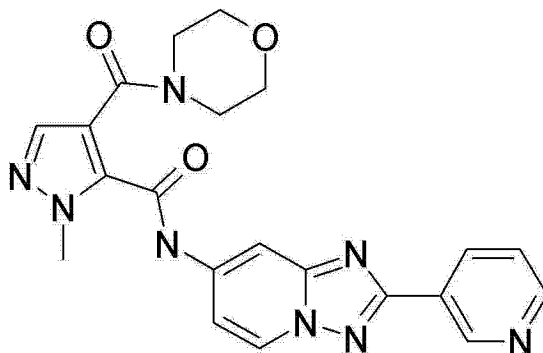


[0662] 将 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 223 μmol)、吡啶 (60.2 μmol, 893 μmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 329 μmol, 558 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (114 μmol, 669 μmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (28mg, 31.2%)。熔点: 253-4°C。质谱:  $m/z = 403.4 (M+H^+)$ 。

[0663] 实施例 45

[0664] 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0665]

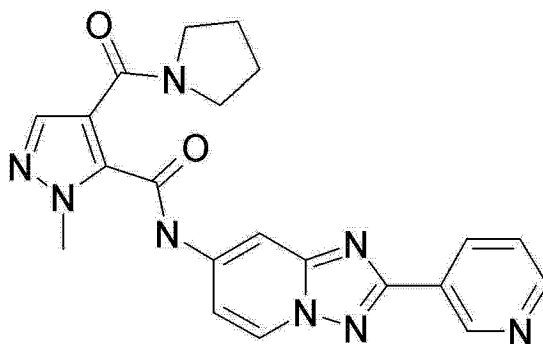


[0666] 将 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 223  $\mu\text{mol}$ )、吗啉 (156  $\mu\text{l}$ , 1.79mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 329  $\mu\text{l}$ , 558  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (114  $\mu\text{l}$ , 669  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。将混合物溶解在乙酸乙酯中并用碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。将有机层分离,用硫酸镁干燥并在减压下除去溶剂。在 20g 二氧化硅柱上,使用乙酸乙酯/甲醇 10% 作为洗脱剂,通过层析纯化残余物,得到白色固体的 1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (40mg, 41.5%)。熔点: 218-220°C。质谱:  $m/z = 433.3 (M+H^+)$ 。

[0667] 实施例 46

[0668] 1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0669]

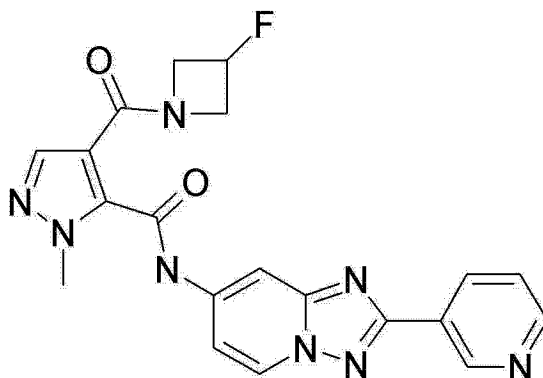


[0670] 将 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 223  $\mu\text{mol}$ )、吡咯烷 (148  $\mu\text{l}$ , 1.79mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 329  $\mu\text{l}$ , 558  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (114  $\mu\text{l}$ , 669  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂,将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集固体,用水洗涤,并且干燥,得到浅棕色固体的 1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-4-(吡咯烷-1-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (77mg, 82.9%)。熔点: 226-8°C。质谱:  $m/z = 417.3 (M+H^+)$ 。

[0671] 实施例 47

[0672] 4-(3-氟吡啶-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0673]

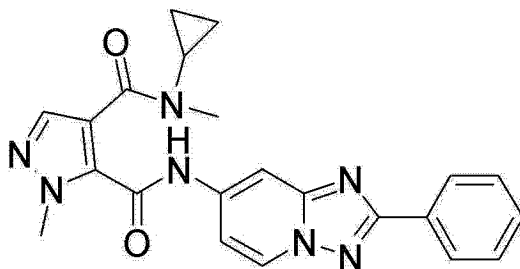


[0674] 将 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (100mg, 223  $\mu\text{mol}$ )、3-氟吡咯丁啉盐酸盐 (74.7mg, 669  $\mu\text{mol}$ )、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 329  $\mu\text{l}$ , 558  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (228  $\mu\text{l}$ , 1.34mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠水溶液一起研磨。通过过滤收集固体, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 4-(3-氟吡咯丁啉-1-羰基)-1-甲基-N-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-5-甲酰胺 (36mg, 37.3%)。熔点: 247-9°C。质谱:  $m/z = 421.1 (M+H^+)$ 。

[0675] 实施例 48

[0676] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0677]

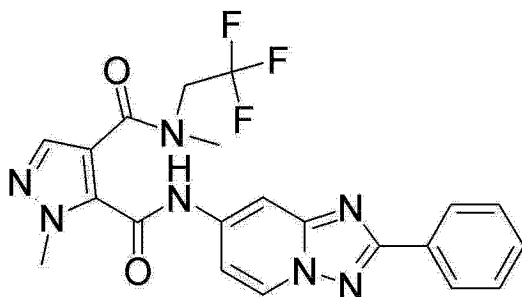


[0678] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu\text{mol}$ )、N-甲基环丙胺 (58.9mg, 828  $\mu\text{mol}$ )、N,N-二异丙基乙胺 (235  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu\text{l}$ , 690  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (5.00ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅黄色固体的 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (103mg, 89.9%)。熔点: 156-157°C, 质谱:  $m/z = 416.0 (M+H^+)$ 。

[0679] 实施例 49

[0680] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0681]

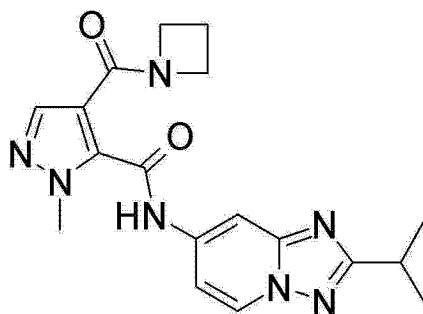


[0682] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (123mg, 339  $\mu\text{mol}$ )、2,2,2-三氟-N-甲基乙胺盐酸盐 (102mg, 679  $\mu\text{mol}$ )、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 500  $\mu\text{l}$ , 849  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (289  $\mu\text{l}$ , 1.7mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 60°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (75mg, 48.3%)。熔点: > 250°C, 质谱:  $m/z = 458.1 (M+H^+)$ 。

[0683] 实施例 50

[0684] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0685]

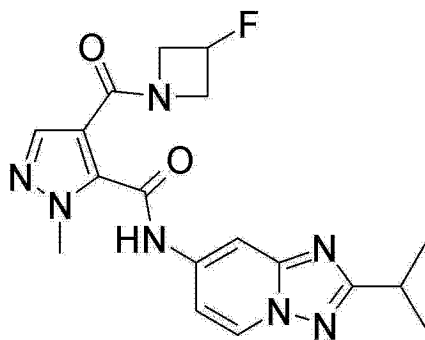


[0686] 将 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 213  $\mu\text{mol}$ )、吡啶 (71.6  $\mu\text{l}$ , 1.07mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 314  $\mu\text{l}$ , 533  $\mu\text{mol}$ ) 和二异丙基乙胺 (112  $\mu\text{l}$ , 640  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (4ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 3.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (74mg, 94.5%)。熔点: 226-227°C, 质谱:  $m/z = 366.1 (M-H^+)$

[0687] 实施例 51

[0688] 4-(3-氟-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0689]

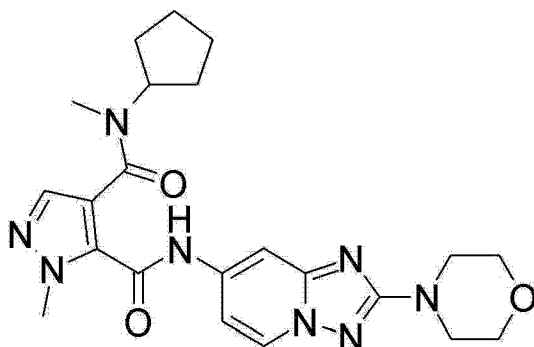


[0690] 将 5-(2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 213  $\mu$ mol)、3-氟吡丁啉盐酸盐 (71.3mg, 640  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 314  $\mu$ l, 533  $\mu$ mol) 和二异丙基乙胺 (223  $\mu$ l, 1.28mmol) 在四氢呋喃 (4ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 4-(3-氟-吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-异丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (71mg, 86.4%)。熔点: 226-227°C, 质谱:  $m/z = 384.0 (M-H^+)$

[0691] 实施例 52

[0692] N4-环戊基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0693]

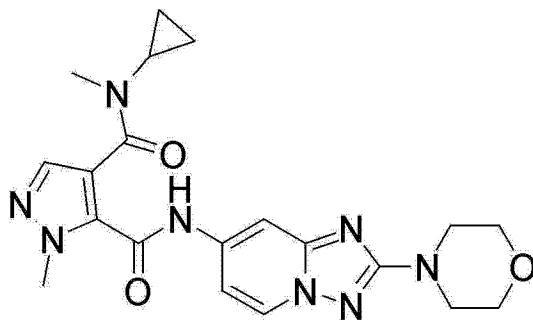


[0694] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 0.269 毫摩尔)、环戊基-甲胺 (107mg, 1.08 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺 (376  $\mu$ l, 2.15 毫摩尔) 和 1-丙烷膦酸环酐 (在乙酸乙酯中 50%, 404  $\mu$ l, 0.673 毫摩尔) 在四氢呋喃 (4ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 22 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到灰白色固体的 N4-环戊基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺 (113mg, 92.7%)。熔点: 222-4°C, 质谱:  $m/z = 453.5 (M+H^+)$ 。

[0695] 实施例 53

[0696] N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[0697]

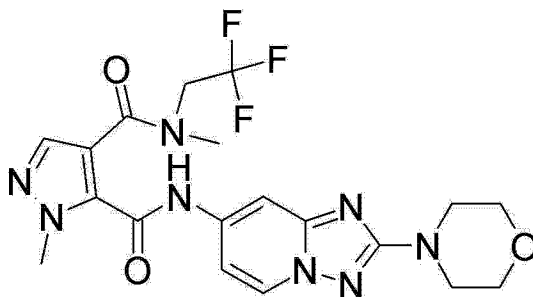


[0698] 将 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸(140mg, 0.377 毫摩尔)、N-甲基环丙胺(161mg, 2.26 毫摩尔)、N-乙基二异丙胺(527 $\mu$ l, 3.02 毫摩尔)和 1-丙烷膦酸环酐(在乙酸乙酯中 50%, 566 $\mu$ l, 0.943 毫摩尔)在四氢呋喃(5ml)中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 22 小时。将溶液装在硅胶(1.5g)上,在 10g Silicycle 柱上,用乙酸乙酯作为洗脱剂,通过层析纯化,得到白色固体的 N4-环丙基-N4,1-二甲基-N5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡啶-4,5-二甲酰胺(139mg, 86.9%)。熔点:172-5 $^{\circ}$ C, 质谱:m/z = 415.4(M+H<sup>+</sup>)。

[0699] 实施例 54

[0700] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0701]

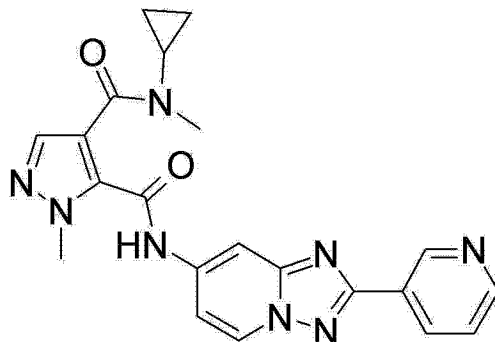


[0702] 将 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸(114mg, 307  $\mu$ mol)、2,2,2-三氟-N-甲基乙胺盐酸盐(91.8mg, 614  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%, 452  $\mu$ l, 767  $\mu$ mol)和 N,N-二异丙基乙胺(261  $\mu$ l, 1.53mmol)在四氢呋喃(6.5ml)中的混合物在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂,将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出,用水洗涤,并且干燥,得到白色固体的 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[甲基-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺](126mg, 88.0%)。熔点:238.7, MS:m/z = 467.0(M+H<sup>+</sup>)。

[0703] 实施例 55

[0704] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0705]

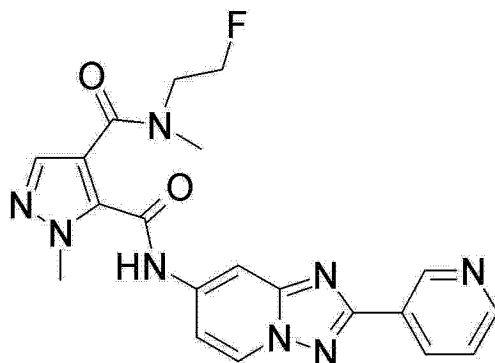


[0706] 在 1-甲基-5-(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 335  $\mu\text{mol}$ )、N-甲基环丙胺 (71.4mg, 1.00mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 493  $\mu\text{l}$ , 837  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (398  $\mu\text{l}$ , 2.34mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 70°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物用二氯甲烷稀释, 机层用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤有, 经过硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到浅黄色泡沫体的 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (78mg, 56.0%)。质谱:  $m/z = 417.3(M+H^+)$

[0707] 实施例 56

[0708] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0709]



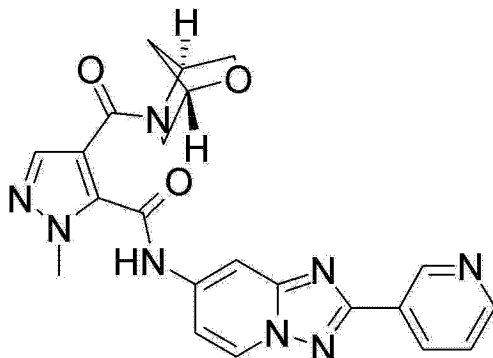
[0710] 将 1-甲基-5-(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 335  $\mu\text{mol}$ )、2-氟-N-甲基乙胺盐酸盐 (114mg, 1.00mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 493  $\mu\text{l}$ , 837  $\mu\text{mol}$ ) 和 N,N-二异丙基乙胺 (398  $\mu\text{l}$ , 2.34mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物加热 18 小时达到 70°C。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (36mg, 25.5%)。熔点: 200-208°C, 质谱:  $m/z = 423.0(M+H^+)$ 。

[0711] 实施例 57

[0712] 2-甲基-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 (2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0713]



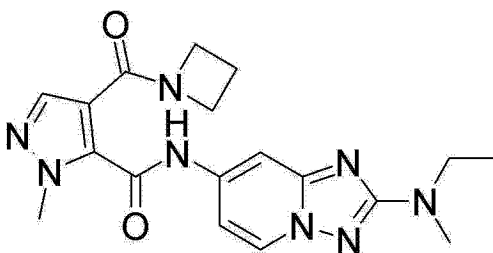


[0714] 将 1-甲基-5-(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-2H-吡啶-4-甲酸 (150mg, 335  $\mu$ mol)、(1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷盐酸盐 (136mg, 1.00mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 493  $\mu$ l, 837  $\mu$ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (398  $\mu$ l, 2.34mmol) 在四氢呋喃 (7.00ml) 中的混合物回流 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 2-甲基-4-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 (2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (79mg, 53.1%)。熔点: 272-273°C, 质谱:  $m/z = 445.1 (M+H^+)$ 。

[0715] 实施例 58

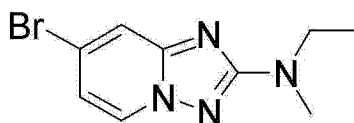
[0716] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0717]



[0718] a) (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基-甲基-胺

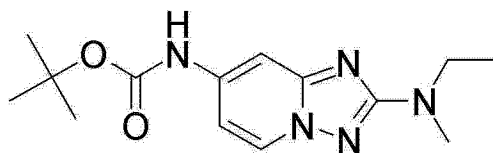
[0719]



[0720] 将 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1g, 3.61mmol) 和 N-甲基乙胺 (4.00ml, 46.6mmol) 在乙醇 (4ml) 中的混合物在高压容器中加热 4 小时达到 120°C。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-30% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙基-甲基-胺 (549mg, 59.6%)。熔点: 109-111°C, 质谱:  $m/z = 255/257 (M+H^+)$ 。

[0721] b) [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

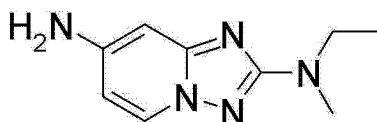
[0722]



[0723] 向氩吹扫过的 7-溴-N-乙基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (549mg, 2.15mmol) 在二噁烷 (20.6ml) 中的溶液中, 添加氨基甲酸叔丁酯 (303mg, 2.58mmol)、碳酸铯 (982mg, 3.01mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (39.4mg, 43.0 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (49.8mg, 86.1 μmol)。将所得的混合物在氩气氛下加热至 100°C 并搅拌 2.5 天(周末)。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 50g 硅胶柱, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-50% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (509mg, 81.2%)。熔点: 181-183°C, 质谱:  $m/z = 292.3 (M+H^+)$ 。

[0724] c) N2-乙基-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺

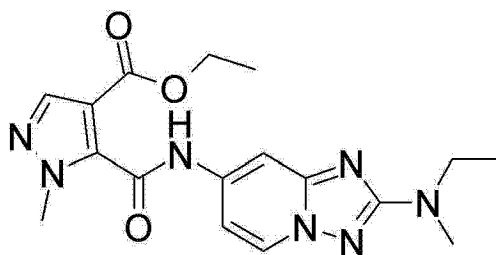
[0725]



[0726] 将 2-(乙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.72mmol) 在盐酸(在醚中 5N, 20ml, 658mmol) 中的混合物在 25°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将白色的残余物溶解在乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠溶液 (pH = 9) 和水洗涤。将有机层分离, 经过硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到白色固体的 N2-乙基-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺 (222mg, 67.6%)。熔点: 216-219°C, 质谱:  $m/z = 192.4 (M+H^+)$ 。

[0727] d) 5-[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

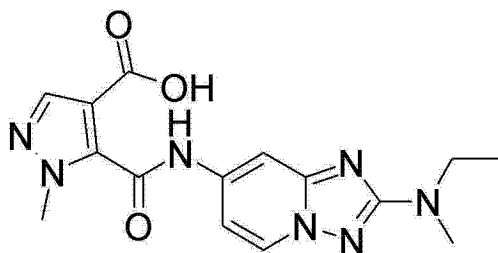
[0728]



[0729] 将 N2-乙基-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺 (215mg, 1.12mmol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (267mg, 1.35mmol)、丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%, 1.66ml, 2.81mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (574 μl, 3.37mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的混合物回流 18 小时。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用乙酸乙酯 100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体的 5-[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (375mg, 89.8%)。熔点: 167°C, 质谱:  $m/z = 372.5 (M+H^+)$ 。

[0730] e) 5-[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

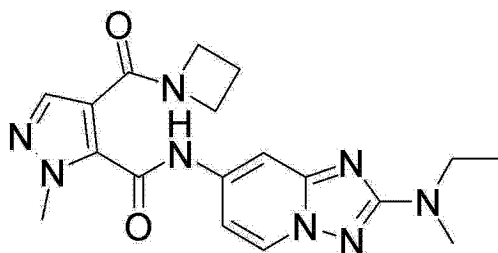
[0731]



[0732] 将 5-(2-(乙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯 (366mg, 985  $\mu$ mol) 和水合氢氧化锂 (82.7mg, 1.97mmol) 在甲醇 (15ml) 和水 (5ml) 中的混合物在 50°C 搅拌 5 小时。蒸发甲醇, 将残余物用水稀释, 随后用盐酸 1N (1.97ml, 1.97mmol) 中和。将沉淀的白色固体滤出, 用水洗涤若干次, 并且干燥, 得到白色固体的 5-[2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (306mg, 90.4%)。熔点: > 250°C, 质谱:  $m/z = 342.1 (M-H^+)$ 。

[0733] f) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0734]

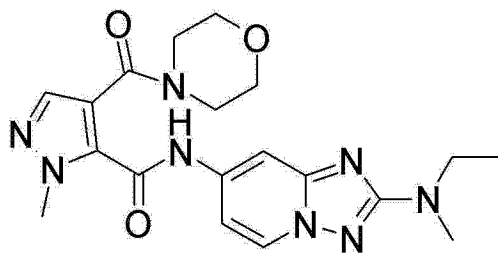


[0735] 将 5-(2-(乙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (144mg, 419  $\mu$ mol)、吡啶 (84.8  $\mu$ l, 1.26mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 618  $\mu$ l, 1.05mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (214  $\mu$ l, 1.26mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (151mg 白色固体, 94.1%)。熔点: 229-232°C, 质谱:  $m/z = 383.1 (M+H^+)$ 。

[0736] 实施例 59

[0737] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0738]



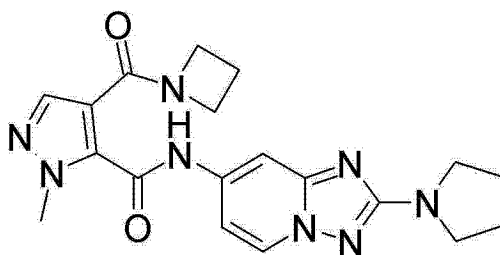
[0739] 将 5-(2-(乙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (144mg, 419  $\mu$ mol)、吡啶 (84.8  $\mu$ l, 1.26mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 618  $\mu$ l, 1.05mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (214  $\mu$ l, 1.26mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物回流 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (151mg 白色固体, 94.1%)。熔点: 229-232°C, 质谱:  $m/z = 383.1 (M+H^+)$ 。

基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (144mg, 419  $\mu$ mol)、吗啉 (365mg, 4.19mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 618  $\mu$ l, 1.05mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (214  $\mu$ l, 1.26mmol) 在四氢呋喃 (7.00ml) 中的混合物回流 2.5 天 (周末)。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到白色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(乙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (141mg, 81.5%)。熔点: 167-169°C, 质谱:  $m/z = 413.4 (M+H^+)$

[0740] 实施例 60

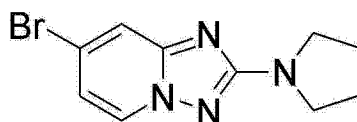
[0741] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0742]



[0743] a) 7-溴-2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

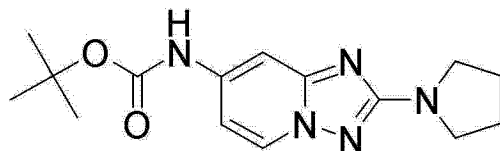
[0744]



[0745] 将 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (770mg, 2.78mmol) 和吡咯烷 (15ml, 181mmol) 的混合物在氮气氛下回流 3 小时。蒸发吡咯烷。将残余物用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机层分离, 经过硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 50g 硅胶柱, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-50% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到灰白色固体的 7-溴-2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (383mg, 51.5%)。熔点: 170-172°C, 质谱:  $m/z = 266.9/269 (M+H^+)$ 。

[0746] b) (2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯

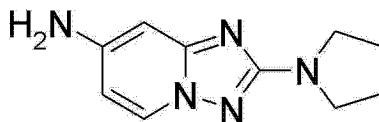
[0747]



[0748] 向氩吹扫过的 7-溴-2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (383g, 1.43mol) 在二噁烷 (14.4ml) 中的溶液中, 添加氨基甲酸叔丁酯 (202g, 1.72mol)、碳酸铯 (654g, 2.01mol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (26.3g, 28.7mmol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (33.2g, 57.4mmol)。将所得的混合物在氩气氛下加热至 100°C 并搅拌 18 小时。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 10-70% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到灰白色固体的 (2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯 (346mg, 79.5%)。熔点: 216-219°C, 质谱:  $m/z = 304.1 (M+H^+)$ 。

[0749] c) 2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

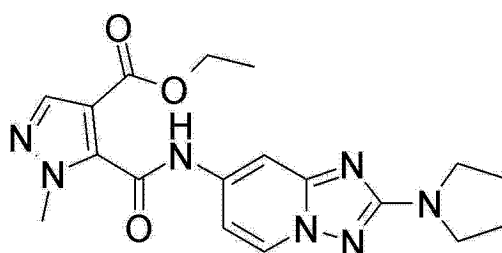
[0750]



[0751] 将 2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (340mg, 1.12mmol) 和盐酸 (在醚中 5N, 25ml, 125mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的混合物在 25℃ 搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠溶液一起研磨, 将固体滤出, 用水洗涤若干次, 并且干燥, 得到浅黄色固体的 2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (194mg, 85.2%)。熔点: 221-225℃, 质谱:  $m/z = 204.4 (M+H^+)$ 。

[0752] d) 1-甲基-5-(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

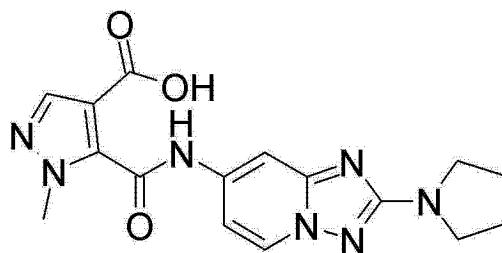
[0753]



[0754] 将 2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (197mg, 969  $\mu$ mol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (231mg, 1.16mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 1.43ml, 2.42mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (494  $\mu$ l, 2.91mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 1-甲基-5-(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (327mg, 88.0%)。熔点: 233-234℃, 质谱:  $m/z = 384.5 (M+H^+)$ 。

[0755] e) 1-甲基-5-(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸

[0756]

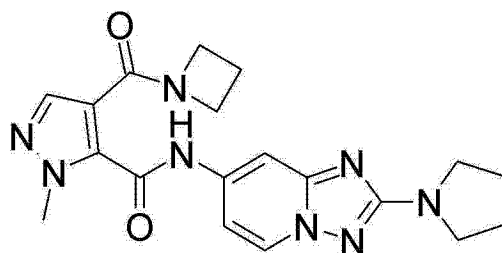


[0757] 将 1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (322mg, 840  $\mu$ mol) 和水合氢氧化锂 (141mg, 3.36mmol) 在甲醇 (20ml) 和水 (5ml) 中的混合物在 25℃ 搅拌 2.5 天。蒸发溶剂, 将残余物用 37% 盐酸酸化至 pH = 0, 将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到灰白色固体的 1-甲基-5-(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (316mg, 106%)。熔点: > 250℃, 质谱:  $m/z = 356.4 (M+H^+)$ 。

[0758] f) 4-(吡啶-1-基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]

三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基) - 酰胺

[0759]

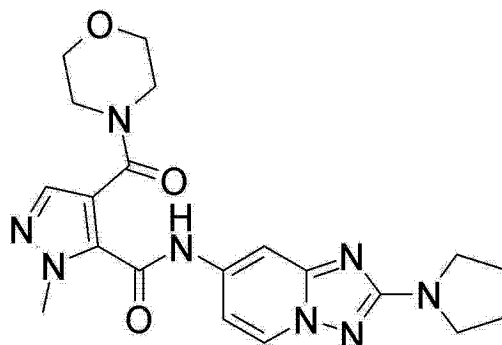


[0760] 将 1- 甲基 -5-(2-(吡咯烷 -1- 基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基氨基甲酰基) -1H- 吡啶 -4- 甲酸 (150mg, 422  $\mu$  mol)、吡丁啉 (85.4  $\mu$  l, 1.27mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 622  $\mu$  l, 1.06mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (287  $\mu$  l, 1.69mmol) 在四氢呋喃 (6ml) 中的混合物在 70 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 并且干燥, 得到浅棕色固体的 4-(吡丁啉 -1- 羰基) -2- 甲基 -2H- 吡啶 -3- 甲酸 (2- 吡咯烷 -1- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基) - 酰胺 (136mg, 81.7%)。熔点: > 250 $^{\circ}$ C, 质谱: m/z = 395.4 (M+H $^{+}$ )。

[0761] 实施例 61

[0762] 2- 甲基 -4-(吗啉 -4- 羰基) -2H- 吡啶 -3- 甲酸 (2- 吡咯烷 -1- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基) - 酰胺

[0763]

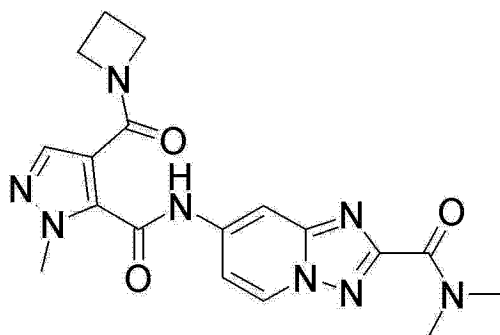


[0764] 将 1- 甲基 -5-(2-(吡咯烷 -1- 基) -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基氨基甲酰基) -1H- 吡啶 -4- 甲酸 (150mg, 422  $\mu$  mol)、吗啉 (368  $\mu$  l, 4.22mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 622  $\mu$  l, 1.06mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (215  $\mu$  l, 1.27mmol) 在四氢呋喃 (6ml) 中的混合物在 70 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将混合物用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤。将有机层分离, 经过硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到浅黄色固体的 2- 甲基 -4-(吗啉 -4- 羰基) -2H- 吡啶 -3- 甲酸 (2- 吡咯烷 -1- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -7- 基) - 酰胺 (109mg, 60.8%)。熔点: 194-197 $^{\circ}$ C, 质谱: m/z = 425.3 (M+H $^{+}$ )。

[0765] 实施例 62

[0766] 7- {[4-(吡丁啉 -1- 羰基) -2- 甲基 -2H- 吡啶 -3- 羰基] - 氨基} - [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 甲酸二甲基酰胺

[0767]

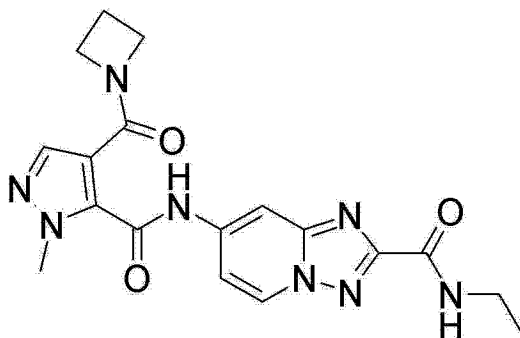


[0768] 将 7-(4-(吡咯啉-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙酯(实施例 33, 步骤 d) (658mg, 1.66mmol) 和水合氢氧化锂 (139mg, 3.31mmol) 在甲醇 (20ml) 和水 (5ml) 和四氢呋喃 (10ml) 中的混合物在 60°C 搅拌 6 小时 (加热时可溶)。使用 2N 盐酸 (1.655ml, 3.31mmol) 将混合物中和, 将混合物蒸发, 得到用于下述反应的浅棕色固体 7-[[4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (776mg, 77.4%)。将 7-(4-(吡咯啉-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (120mg, 244  $\mu$ mol)、二甲胺盐酸盐 (99.4mg, 1.22mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 359  $\mu$ l, 609  $\mu$ mol) 和二异丙基乙胺 (298  $\mu$ l, 1.71mmol) 在四氢呋喃 (7ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 20 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨, 将沉淀的固体滤出, 用水洗涤并干燥。将物质施加在硅胶上, 经过 5g 硅胶柱, 使用二氯甲烷/甲醇 5% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到灰白色的泡沫体的 7-[[4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸二甲基酰胺 (39mg, 40.4%)。质谱:  $m/z = 397.1 (M+H^+)$ 。

[0769] 实施例 63

[0770] 7-[[4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙基酰胺

[0771]

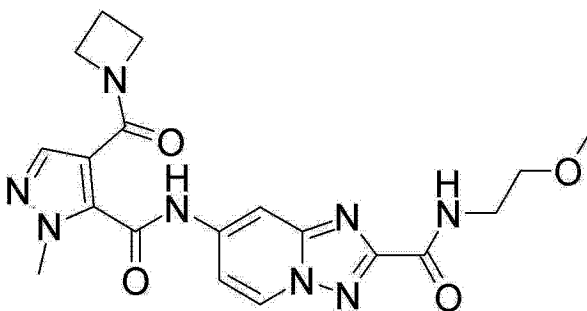


[0772] 使用 7-(4-(吡咯啉-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (130mg, 264  $\mu$ mol) 和乙胺盐酸盐 (215mg, 2.64mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 62 中所述相同的方式制备产物。反应得到白色固体的 7-[[4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-羰基]-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸乙基酰胺 (38mg, 36.3%)。熔点: 217-229°C, 质谱:  $m/z = 397.1 (M+H^+)$ 。

[0773] 实施例 64

[0774] 7-(4-(吡咯啉-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺

[0775]

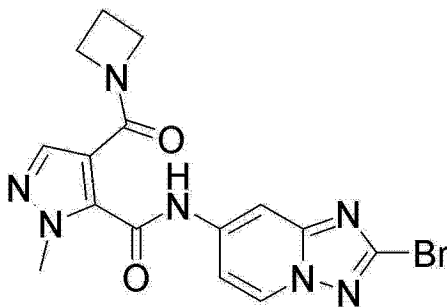


[0776] 使用 7-(4-(吡咯丁-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸 (140mg, 0.379 毫摩尔) 和 2-甲氧基乙胺 (163  $\mu$ l, 1.9 毫摩尔) 作为起始物料, 以与在实施例 62 中所述相同的方式制备产物。反应得到白色固体的 7-(4-(吡咯丁-1-羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(2-甲氧基乙基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酰胺 (32mg, 19.8%)。熔点: 159-161°C, 质谱:  $m/z = 427.3 (M+H^+)$ 。

[0777] 实施例 65

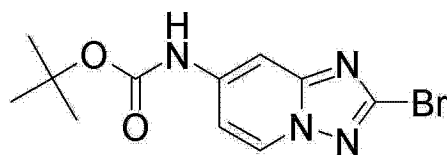
[0778] 4-(吡咯丁-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0779]



[0780] a) (2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0781]

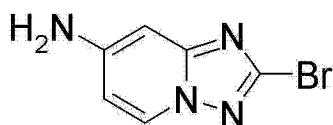


[0782] 向氩吹扫过的 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (6.00g, 21.7mmol) 在噶烷 (222ml) 中的溶液中, 添加氨基甲酸叔丁酯 (3.05g, 26.0mmol)、碳酸铯 (9.88g, 30.3mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (397mg, 433  $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (501mg, 867  $\mu$ mol)。将所得的混合物在氩气氛下加热至 100°C 并搅拌 18 小时。将物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-70% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体的 (2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-氨基甲酸叔丁酯 (5.19g, 76.5%)。质谱:  $m/z = 313.0 (M+H^+)$ 。

[0783] b) 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

[0784]

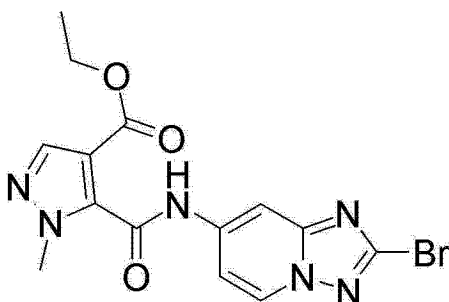




[0785] 将 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (5.19g, 16.6mmol) 在二氯甲烷 (150ml) 和盐酸 (在醚中 5N, 150ml, 750mmol) 中的悬浮液在 25℃ 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物悬浮在水 (200ml) 中, 并使用 32% 氢氧化钠调节至 pH = 14。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤 4 次, 并在真空中干燥, 得到浅黄色固体的 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (2.39g, 67.7%)。质谱:  $m/z = 213.0/215.1 (M+H^+)$ 。

[0786] c) 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

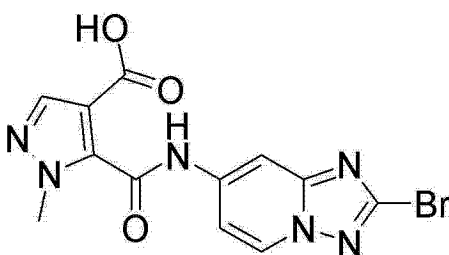
[0787]



[0788] 将 2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (2.39g, 11.2mmol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (2.22g, 11.2mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 16.5ml, 28.0mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (5.72ml, 33.7mmol) 在四氢呋喃 (80ml) 中的混合物在氩气氛下回流 18 小时。蒸发溶剂, 将所得的微黄色油与饱和碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤 4 次, 并在真空中干燥, 得到浅黄色固体的 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (3.64g, 82.5%)。熔点: 177-180℃, 质谱:  $m/z = 393.0/395.0 (M+H^+)$ 。

[0789] d) 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[0790]

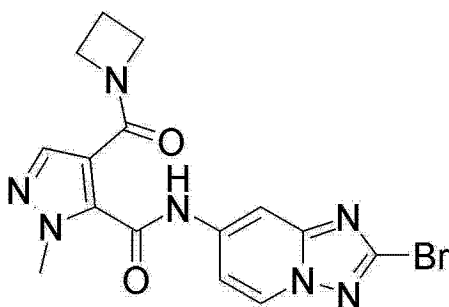


[0791] 将 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.2g, 3.05mmol) 和水合氢氧化锂 (512mg, 12.2mmol) 在甲醇 (40ml) 和水 (10ml) 中的混合物在 50℃ 搅拌 4 小时。蒸发溶剂, 用水溶解残余物, 并使用 37% 盐酸酸化至 pH = 0。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤, 在真空中干燥, 得到浅棕色固体的 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (929mg, 83.4%)。熔点: > 250℃, 质谱:  $m/z = 362.7/364.8 (M+H^+)$ 。

[0792] e) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (2-溴-[1,2,4]三唑并[1,

5-a] 吡啶 -7- 基) - 酰胺

[0793]

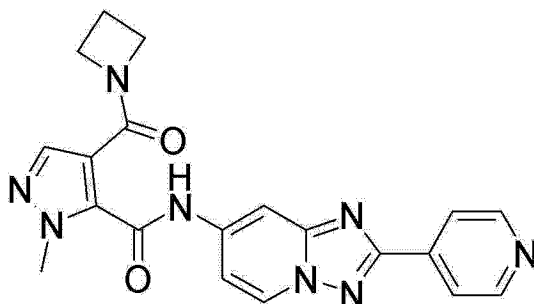


[0794] 将 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (929mg, 2.54mmol)、吡啶 (206  $\mu$ l, 3.05mmol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 3.75ml, 6.36mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.3ml, 7.63mmol) 在四氢呋喃 (20ml) 中的混合物在 25°C 搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与饱和碳酸氢钠溶液一起研磨。将固体滤出, 用水洗涤, 在真空中干燥, 得到浅黄色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 (2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (910mg, 88.5%)。熔点:  $> 250^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 402.2/404.0 (\text{M}^{-})$ 。

[0795] 实施例 66

[0796] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 (2-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[0797]

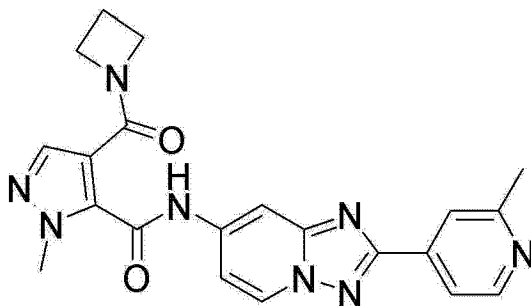


[0798] 使氮气鼓泡通过 4-(吡啶-1-羰基)-N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-1H-吡啶-5-甲酰胺 (150mg, 371  $\mu$ mol) 和吡啶-4-基取代硼酸 (68.4mg, 557  $\mu$ mol) 在二噁烷 (4ml) 与饱和碳酸钠溶液 (1ml) 中的混合物 10 分钟, 随后加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)/dppf (15.2mg, 18.6  $\mu$ mol), 并将所得的混合物在氮气氛下回流 18 小时。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释残余物, 并用水洗涤, 将有机层分离, 经过硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用乙酸乙酯/甲醇 2-5% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 (2-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (28mg, 18.8%)。熔点:  $> 250^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 403.0 (\text{M}^{+})$ 。

[0799] 实施例 67

[0800] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0801]

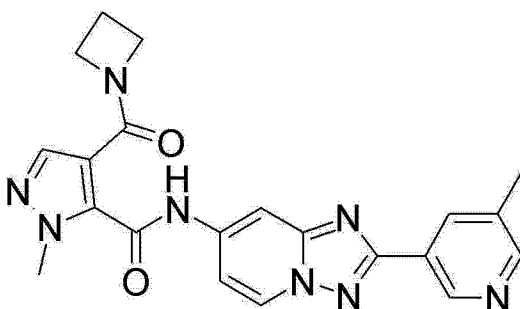


[0802] 使用 4-(吡咯啉-1-羰基)-N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-2H-吡唑-5-甲酰胺 (150mg, 371  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-甲基吡啶-4-基硼酸 (76.2mg, 557  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 66 中所述相同的方式制备产物。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 20g 硅胶柱, 使用乙酸乙酯 / 甲醇 10% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到灰白色固体的 4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (34mg, 22.0%)。熔点: 210-211 $^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 417.4(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0803] 实施例 68

[0804] 4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(5-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0805]

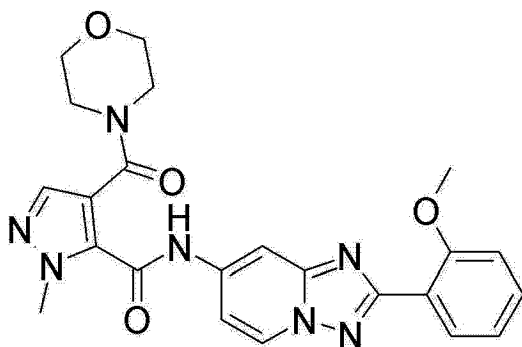


[0806] 使用 4-(吡咯啉-1-羰基)-N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-2H-吡唑-5-甲酰胺 (150mg, 371  $\mu\text{mol}$ ) 和 5-甲基吡啶-3-基硼酸 (76.2mg, 557  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 66 中所述相同的方式制备产物。将粗制物质施加在硅胶上, 经过 50g  $\text{NH}_2$ -硅胶柱, 使用庚烷 / 乙酸乙酯 20-100% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅棕色固体的 4-(吡咯啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(5-甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (90mg, 19.4%)。熔点: 262-264 $^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 417.3(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0807] 实施例 69

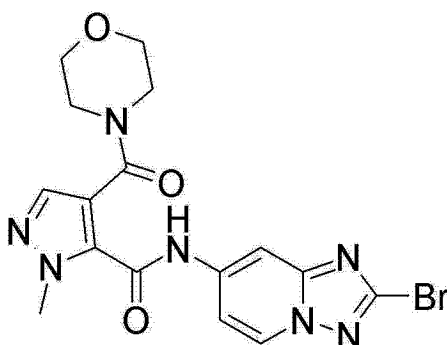
[0808] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0809]



[0810] a) 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

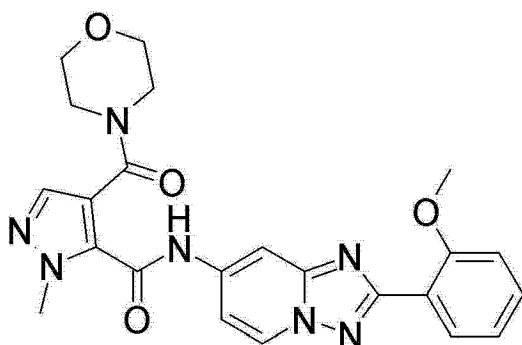
[0811]



[0812] 将5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(238mg, 652  $\mu$ mol)、吗啉(568  $\mu$ l, 6.52mmol)、丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 960  $\mu$ l, 1.63mmol)和N,N-二异丙基乙胺(333  $\mu$ l, 1.96mmol)在四氢呋喃(20ml)中的混合物回流18小时。蒸发溶剂,将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出,用水洗涤,在真空中干燥,得到浅黄色固体的2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺(220mg, 77.7%)。熔点:198-214 $^{\circ}$ C, 质谱:m/z = 434.2/436.1(M+H $^{+}$ )。

[0813] b) 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0814]



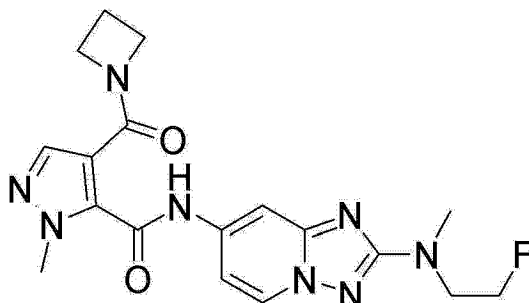
[0815] 使用N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-5-甲酰胺(200mg, 461  $\mu$ mol)和2-甲氧基苯基硼酸(140mg, 921  $\mu$ mol)作为起始物料,以与在实施例66中所述相同的方式制备产物。将粗制物质施加在硅胶上,经过20g硅胶柱,使用乙酸乙酯/甲醇10%作为洗脱剂,通过急骤层析纯化,得到浅棕色泡沫

体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (109mg, 51.3%)。质谱 :m/z = 462.5 (M+H<sup>+</sup>)。

[0816] 实施例 70

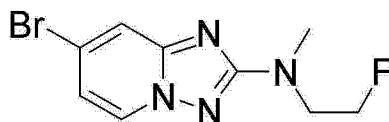
[0817] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0818]



[0819] a) (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(2-氟-乙基)-甲基-胺

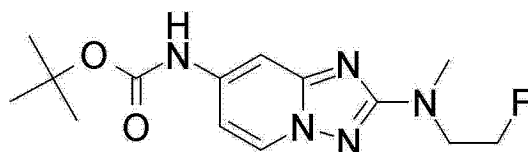
[0820]



[0821] 向 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5g, 18.05mmol) 和 (2-氟-乙基)-甲基-胺盐酸盐 (20g, 180.5mmol) 在乙醇 (30ml) 中的溶液中, 添加二-异丙基乙胺 (47ml, 270.75mmol), 并将反应混合物在密封的管中于 130°C 加热 84 小时。将反应混合物在减压下浓缩, 将所得的残余物用二氯甲烷 (100ml) 稀释。将有机层用水洗涤 (2x75ml), 经过无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗制物质经过硅胶, 使用 0.5% 甲醇 / 二氯甲烷作为洗脱剂, 通过柱层析纯化, 得到灰白色的固体的 (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(2-氟-乙基)-甲基-胺 (1.7g, 34.5%)。质谱 :m/z = 275.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0822] b) {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-氨基甲酸叔丁酯

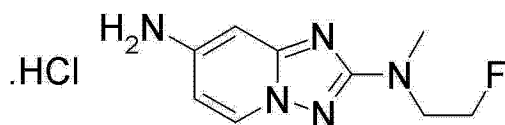
[0823]



[0824] 使用 7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-(2-氟-乙基)-甲基-胺 (0.710g, 2.6mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 65a) 中所述相同的方式制备产物。在真空中除去挥发物, 将粗制残余物直接通过在硅胶上的使用 2% 甲醇 / 二氯甲烷作为洗脱剂的柱层析纯化, 得到浅黄色固体的 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-氨基甲酸叔丁酯 (710mg, 94.5%)。质谱 :m/z = 310.4 (M+H<sup>+</sup>)。

[0825] c) N2-(2-氟-乙基)-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺盐酸盐

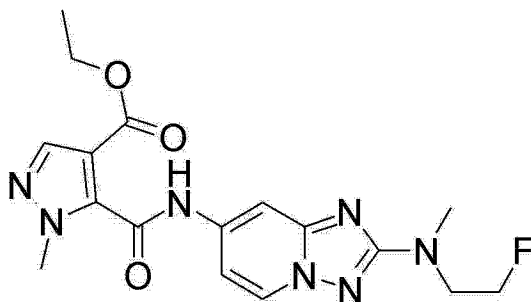
[0826]



[0827] 将 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-氨基甲酸叔丁酯 (1.7g, 5.5mmol) 和盐酸在二噁烷 (4N, 39.2ml, 156.7mmol) 中的混合物在 25°C 搅拌 16h。在真空中除去挥发物, 以得到浅黄色固体的 N2-(2-(2-氟-乙基)-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺盐酸盐 (1.3g, 96.3%)。质谱 :m/z = 210.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0828] d) 5-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

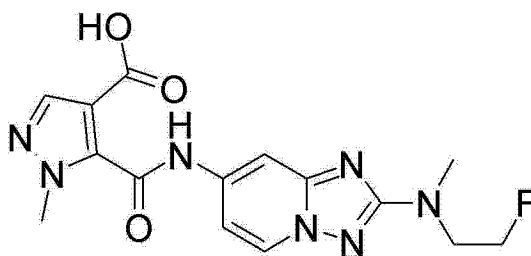
[0829]



[0830] 使用 N2-(2-(2-氟-乙基)-N2-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2,7-二胺盐酸盐 (1.3g, 5.3mmol) 和 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸-4-乙酯 (1.08g, 5.45mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 65c) 中所述相同的方式制备产物。蒸发溶剂, 将所得的微黄色油与饱和碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤 4 次, 在真空中干燥, 得到浅黄色固体的 5-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1.57g, 76.2%)。质谱 :m/z = 390.5 (M+H<sup>+</sup>)。

[0831] e) 5-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

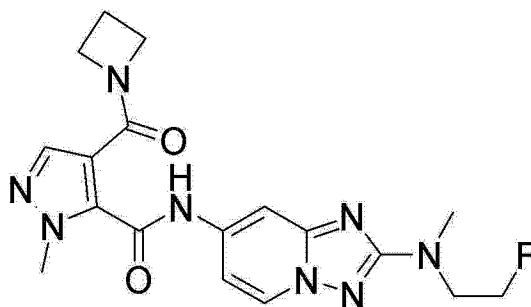
[0832]



[0833] 将 5-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (2.5g, 6.42mmol) 和一水合氢氧化锂 (534mg, 12.84mmol) 在甲醇 (40ml) 和水 (10ml) 的混合物中的溶液在 50°C 搅拌 2.5 小时。蒸发溶剂, 将残余物溶解在少量水中。随后, 使用 2N HCl 水溶液将它酸化至 pH ~ 3。将所得的固体物质过滤, 依次用水 (10ml)、己烷 (2x10ml)、二氯甲烷 (2x15ml) 且最后用甲醇 (2x15ml) 洗涤, 并在真空下干燥, 得到灰白色固体的 5-{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基}-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (2.09g, 88.8%)。质谱 :m/z = 362.4 (M+H<sup>+</sup>)。

[0834] f) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0835]

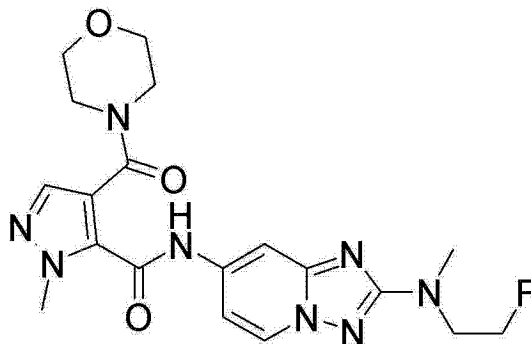


[0836] 将 5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、吡啶 (74.6  $\mu\text{l}$ , 1.11mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 408  $\mu\text{l}$ , 692  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (5ml) 中的混合物在 25 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤并在真空中干燥, 得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺 (93mg, 83.9%)。熔点: 236-237 $^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 401.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0837] 实施例 71

[0838] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0839]

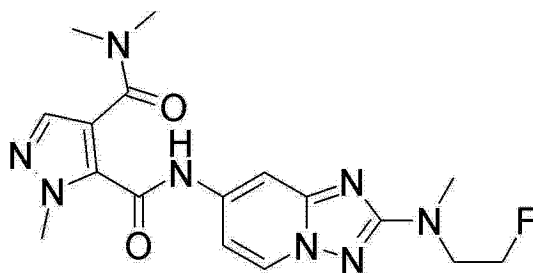


[0840] 将 5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、吗啉 (121  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 408  $\mu\text{l}$ , 692  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃 (5.00ml) 中的混合物回流 18 小时。蒸发溶剂, 将残余物与碳酸氢钠溶液在 5 $^{\circ}\text{C}$  一起研磨。将沉淀的固体滤出, 用水洗涤并在真空中干燥, 得到白色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺 (100mg, 83.9%)。熔点: 144-145 $^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 431.0 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0841] 实施例 72

[0842] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[0843]

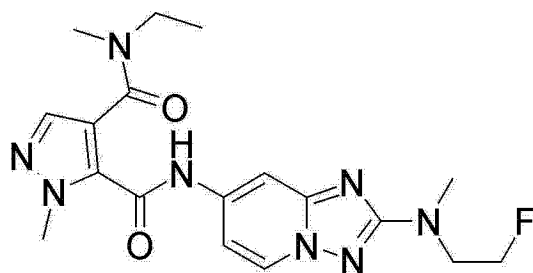


[0844] 将5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(100mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、二甲胺盐酸盐(113mg, 1.38mmol)、N,N-二异丙基乙胺(377  $\mu\text{l}$ , 2.21mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 408  $\mu\text{l}$ , 692  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(5.00ml)中的混合物在25°C搅拌18小时。蒸发溶剂,将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出,用水洗涤并在真空中干燥,得到白色固体的2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-((2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)(96mg, 89.3%)。熔点:203-204°C,质谱: $m/z = 389.1 (M+H^+)$ 。

[0845] 实施例 73

[0846] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-((2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)

[0847]



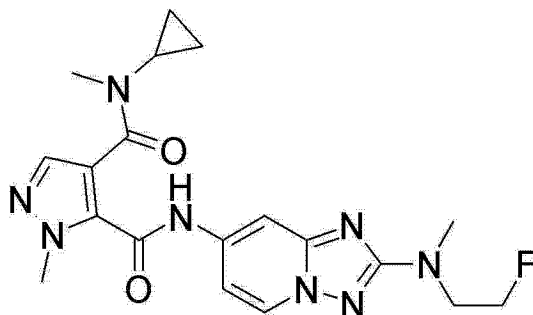
[0848] 将5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(100mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、N-甲基乙胺(81.8mg, 1.38mmol)、N,N-二异丙基乙胺(235  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 408  $\mu\text{l}$ , 692  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(5.00ml)中的混合物在25°C搅拌18小时。蒸发溶剂,将残余物与碳酸氢钠溶液一起研磨。将沉淀的固体滤出,用水洗涤并在真空中干燥,得到白色固体的2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(乙基-甲基-酰胺)3-((2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)(90mg, 80.8%)。熔点:145-147°C,质谱: $m/z = 403.3 (M+H^+)$ 。

[0849] 实施例 74

[0850] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-((2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺)

[0851]



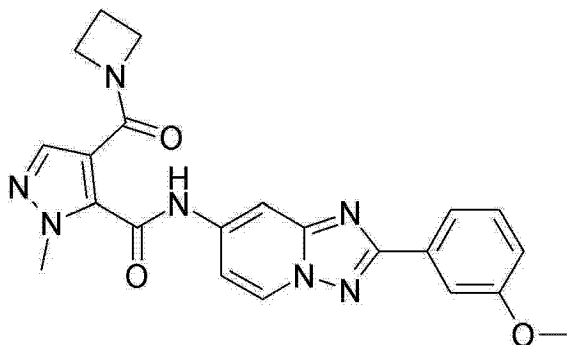


[0852] 将5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、N-甲基环丙胺(19.7mg, 277  $\mu\text{mol}$ )、N,N-二异丙基乙胺(235  $\mu\text{l}$ , 1.38mmol)和丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中50%, 408  $\mu\text{l}$ , 692  $\mu\text{mol}$ ) 在四氢呋喃(5.00ml)中的混合物在25°C搅拌18小时。蒸发溶剂,将残余物与碳酸氢钠溶液在0°C一起研磨。将沉淀的固体滤出,用水洗涤并在真空中干燥,得到白色固体的2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸4-(环丙基-甲基-酰胺)3-({2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)(87mg, 75.9%)。熔点:148-1°C, 质谱: $m/z = 415.0(M+H^+)$ 。

[0853] 实施例 75

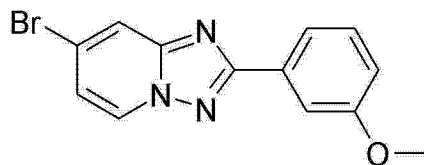
[0854] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0855]



[0856] a) 7-溴-2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

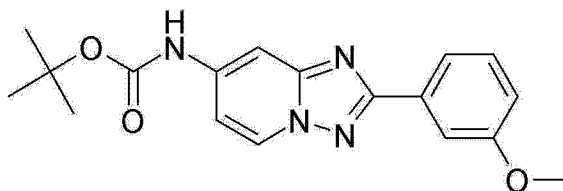
[0857]



[0858] 向1,2-二氨基-4-溴-吡啶鎓-2,4,6-三甲基-苯磺酸酯(实施例1,步骤a)(8g, 20.7mmol)在吡啶(50ml)中的溶液中,添加3-甲氧基苯甲酰氯(6ml, 41.3mmol)。将反应混合物在85°C加热3h。在真空中除去挥发物,所得的残余物用EtOAc(300ml)稀释。依次地用水(2x250ml)和盐水(100ml)洗涤有机层,经过无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,并在真空中蒸发。将这样获得的粗制物质通过柱层析在硅胶(10-15% EtOAc/己烷)上纯化,得到白色固体的7-溴-2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(8g, 定量的)。LC-MS(液相色谱-质谱): $m/z = 303.8[M+H]^+$ 。

[0859] b) [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

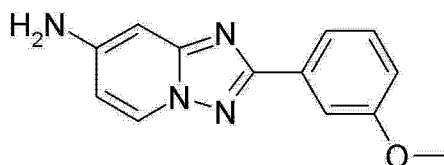
[0860]



[0861] 将7-溴-2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (5.0g, 16.4mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (2.88g, 24.7mmol) 和碳酸铯 (10.6g, 32.9mmol) 在二噁烷 (85ml) 中的溶液在 25°C 用氩充分地脱气 20min。随后向该溶液中添加三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (3.0g, 3.28mmol) 和 xantphos (3.8g, 6.57mmol), 并将所得的混合物用氩再次脱气另一个 20min。将反应混合物在氩气氛下在 100°C 加热 16h。用 EtOAc (500ml) 稀释反应混合物。依次地用水 (2x 250ml) 和盐水 (100ml) 洗涤有机层, 经过无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并在真空中蒸发。将这样得到的粗制物质通过柱层析在硅胶 (20-40% EtOAc/ 己烷) 上纯化, 得到黄色固体的 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.8g, 51%)。LC-MS :m/z = 341 [M+H]<sup>+</sup>。

[0862] c) 2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

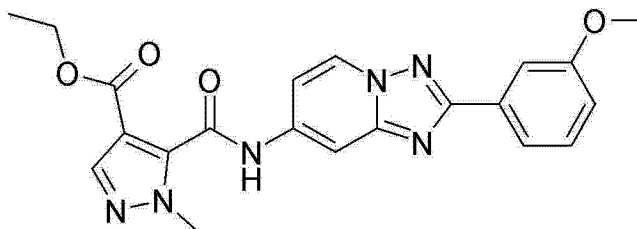
[0863]



[0864] 向 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (5.5g, 16.2mmol) 在 DCM (100ml) 中的溶液中, 添加 HCl 在二噁烷中的溶液 (4N, 20ml)。将所得的反应混合物在 25°C 搅拌 16h。在真空中除去挥发物, 并在真空下将所得的残余物干燥, 得到浅黄色固体的 2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (5g, 定量的)。LC-MS :m/z = 241.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0865] d) 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0866]

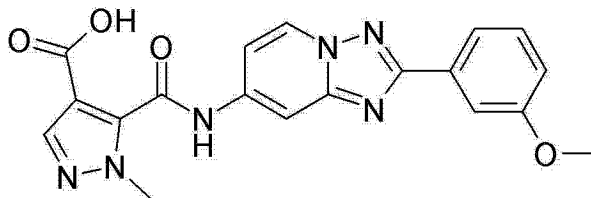


[0867] 在 0°C, 向 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-乙酯 (8.0g, 40.4mmol) 在 DMF (120ml) 的溶液中添加 HATU (34g, 88.9mmol)、2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (10.6g, 44.4mmol) 和 DIPEA (30ml, 161.1mmol)。将反应混合物在 25°C 搅拌 16h。用水稀释反应混合物。将所得的沉淀的固体过滤, 用水洗涤, 用甲苯共沸干燥, 随后真空干

燥,制得白色固体的 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(7.8g,56%)。LC-MS:m/z = 421.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0868] e)5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

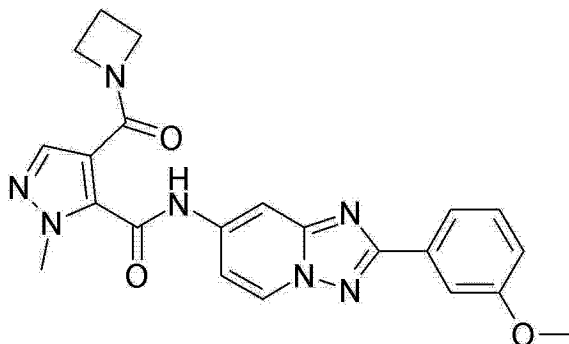
[0869]



[0870] 在 0℃,向 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(3.5g,8.33mmol)在 THF(20ml)、MeOH(14ml)和水(7ml)的混合物中的溶液中,添加 LiOH x H<sub>2</sub>O(1.0g,25.0mmol)。将反应混合物在 25℃搅拌 4h。在真空中除去溶剂,并用水(150ml)稀释所得的粗制物质。用醚(2x 100ml)洗涤水层,冷却至 0℃,并在搅拌下用 1N HCl 水溶液缓慢地酸化(pH 5)。将所得的沉淀的固体过滤,并在真空下干燥,得到白色固体的 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(5.9g;粗制的,定量的)。LC-MS:m/z = 393.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0871] f)4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0872]

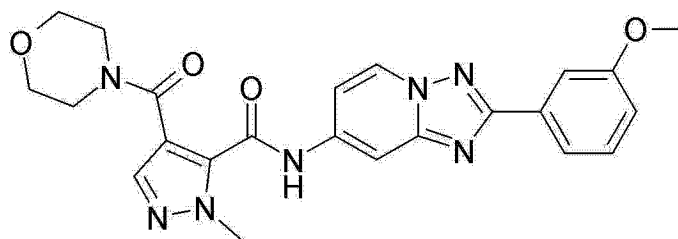


[0873] 在 0℃,向 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(4.0g,10.2mmol)在 DMF(50ml)的溶液中,添加 HATU(8.5g,22mmol)、吡啶盐酸盐(1.05g,93.5mmol)和 DIPEA(7.5ml,40mmol)。将所得的反应混合物在 25℃搅拌 16h。用水(100ml)稀释混合物,并搅拌 15min。将所得的沉淀的固体过滤,用水彻底洗涤,并用甲苯共沸干燥,随后真空干燥,制得灰白色的固体 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺(1.9g,44%)。LC-MS:m/z = 432.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0874] 实施例 76

[0875] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0876]

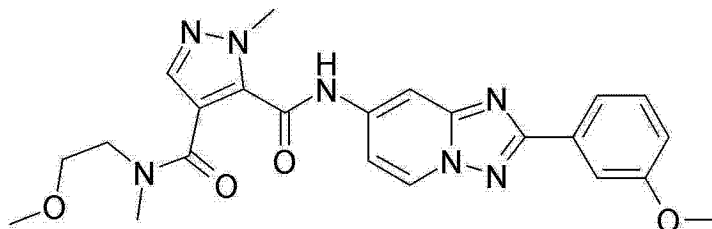


[0877] 由 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(实施例 75, 步骤 e) (1.0g, 2.55mmol) 和吗啉 (245ul, 2.80mmol) 开始, 以与在实施例 75 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体 (937mg, 80%)。LC-MS :m/z = 462.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0878] 实施例 77

[0879] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]3-[[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[0880]

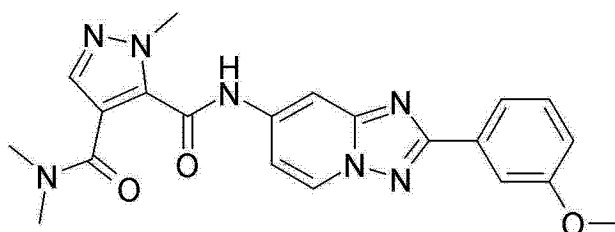


[0881] 由 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(实施例 75, 步骤 e) (600mg, 1.53mmol) 和 (2-甲氧基-乙基)-甲胺 (180ul, 1.68mmol) 开始, 以与在实施例 75 中所述相同的方式制备此化合物。棕色固体 (35mg, 5%)。LC-MS :m/z = 464.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0882] 实施例 78

[0883] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-[[2-(3-甲氧基-苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[0884]

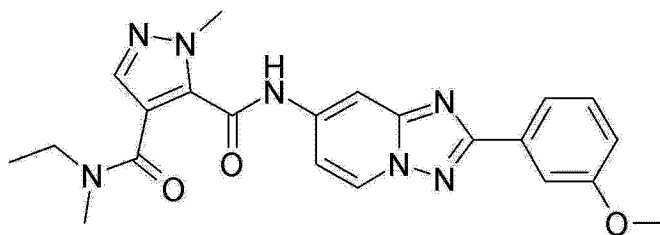


[0885] 由 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(实施例 75, 步骤 e) (600mg, 1.53mmol) 和二甲基胺盐酸盐 (137mg, 1.68mmol) 开始, 以与在实施例 75 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (125mg, 19%)。LC-MS :m/z = 420.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0886] 实施例 79

[0887] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[0888]

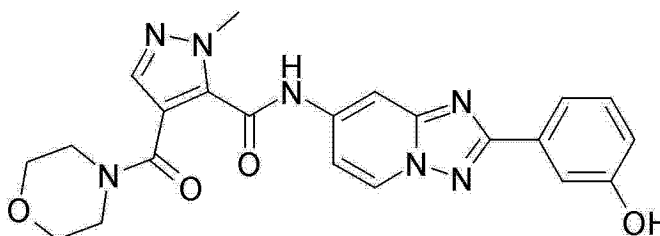


[0889] 由 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酰基-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸(实施例 75, 步骤 e) (600mg, 1.53mmol) 和 N-乙基甲胺(146ul, 1.68mmol) 开始, 以与在实施例 75 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体(50mg, 7%)。LC-MS :m/z = 434. 2[M+H]<sup>+</sup>。

[0890] 实施例 80

[0891] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0892]

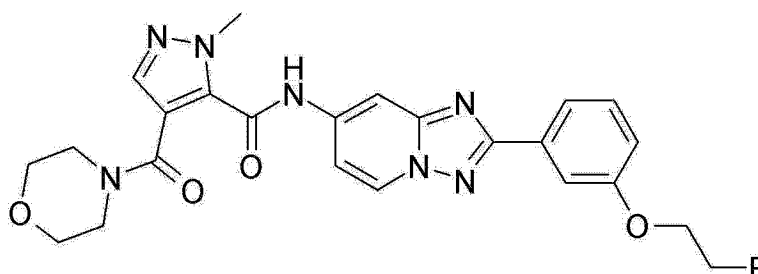


[0893] 在 25℃, 向 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺(实施例 75) (2.7g, 5.86mmol) 在 DCM(50ml) 的溶液中, 添加三溴化硼在 DCM 中的溶液(1M 溶液; 15ml, 14.6mmol)。将反应混合物在氮气氛下在 25℃ 搅拌 4h。用水(100ml) 稀释混合物, 并搅拌 15min。将所得的沉淀的固体过滤, 用水彻底洗涤, 并用甲苯(3x 100ml) 共沸干燥, 得到灰白色的固体 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺(2.5g, 96%)。LC-MS :m/z = 448. 4[M+H]<sup>+</sup>。

[0894] 实施例 81

[0895] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 {2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0896]



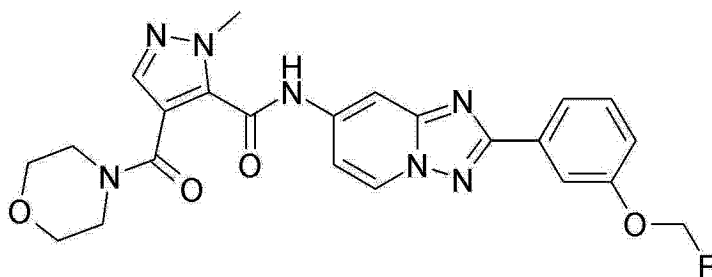
[0897] 向 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺(实施例 80) (350mg, 0.782mmol) 在 DMF(5ml) 中的溶液中, 添加 1-溴-2-氟乙烷(250mg, 1.96mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(108mg, 0.782mmol)。将反应混合物在 60℃ 搅拌 16h。用 EtOAc(30ml) 稀释反应混合物, 并用水(2x10ml) 和盐水(15ml) 洗涤。

将有机层经过无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并在真空中蒸发掉。将这样获得的粗制物质通过柱层析在硅胶 (5% MeOH/DCM) 上纯化, 得到灰白色的固体 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (90mg, 23%)。LC-MS :m/z = 494.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0898] 实施例 82

[0899] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0900]

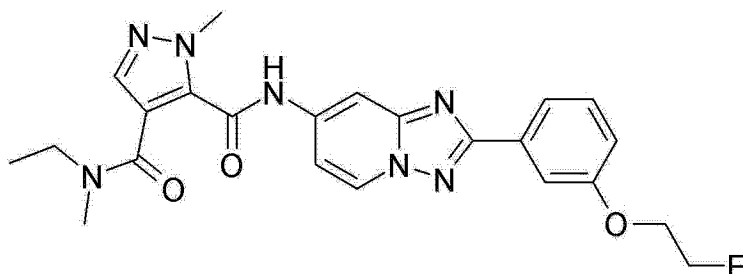


[0901] 由 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (实施例 80) (250mg, 0.559mmol) 和甲苯-4-磺酸氟甲酯 (171mg, 0.838mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (10mg, 4%)。LC-MS :m/z = 480.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0902] 实施例 83

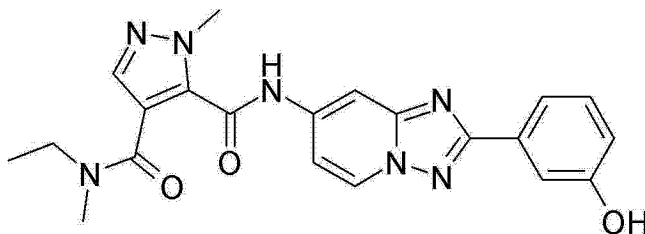
[0903] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[0904]



[0905] a) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[0906]

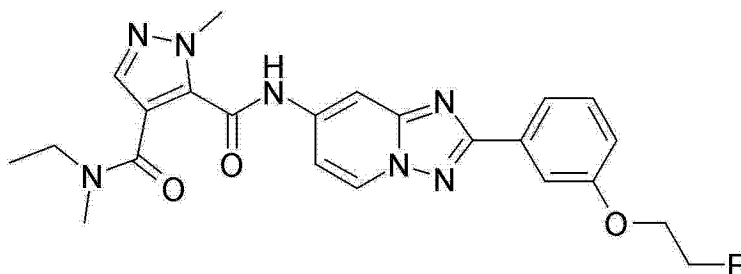


[0907] 由 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺) (实施例 79) (1.1g, 2.54mmol) 开始, 以与在实施例 80 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (210mg, 20%)。LC-MS :m/z =

419.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0908] b) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[0909]

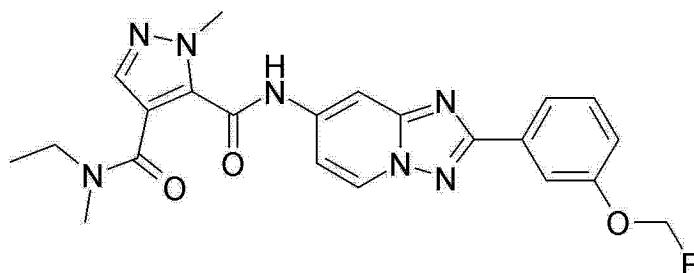


[0910] 由 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺} (实施例 83, 步骤 a) (210mg, 0.501mmol) 和 1-溴-2-氟乙烷 (96mg, 0.751mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (30mg, 12%)。LC-MS :m/z = 466.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0911] 实施例 84

[0912] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}

[0913]

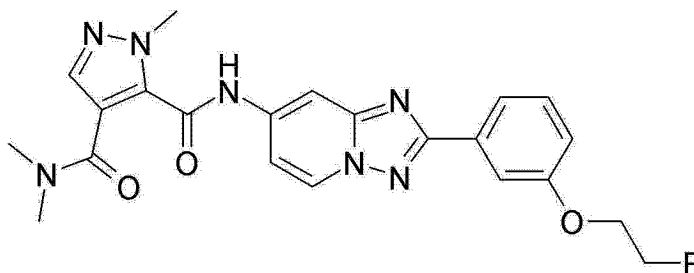


[0914] 由 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺} (实施例 83, 步骤 a) (210mg, 0.501mmol) 和 甲苯-4-磺酸氟甲酯 (182mg, 0.894mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (15mg, 5%)。LC-MS :m/z = 451.8[M+H]<sup>+</sup>。

[0915] 实施例 85

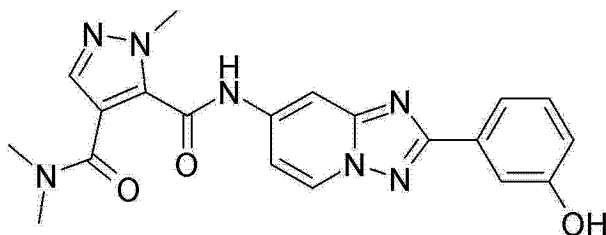
[0916] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[0917]



[0918] a) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}

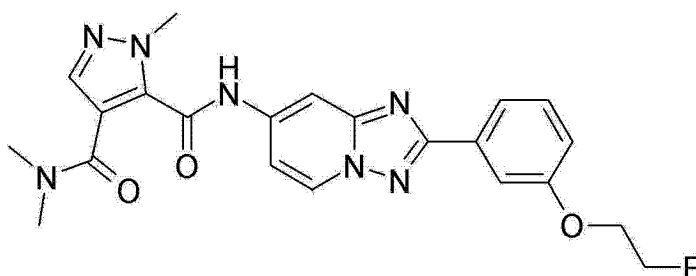
[0919]



[0920] 由2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-([2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺) (实施例78) (1.0g, 2.39mmol) 开始, 以与在实施例80中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (600mg, 62%)。LC-MS :m/z = 406.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0921] b) 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-([2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)

[0922]

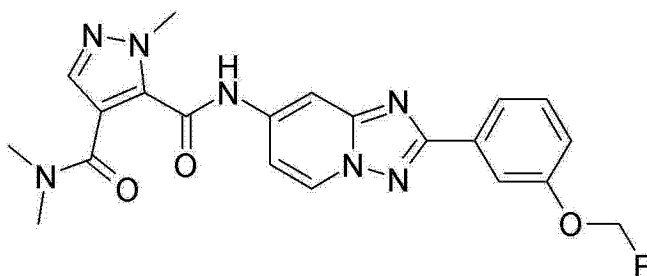


[0923] 由2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-([2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶-7-基]-酰胺) (500mg, 1.23mmol) 和1-溴-2-氟乙烷 (480mg, 1.85mmol) 开始, 以与在实施例81中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (130mg, 23%)。LC-MS :m/z = 452.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0924] 实施例86

[0925] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-([2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)

[0926]



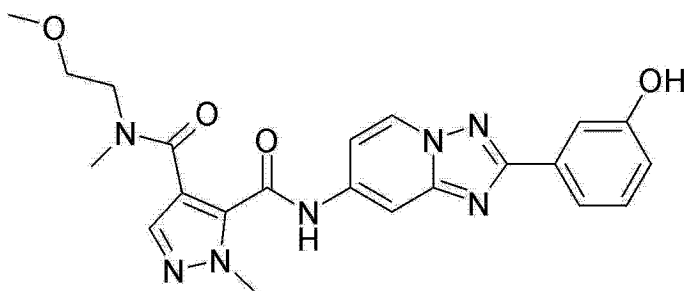
[0927] 由2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸4-二甲基酰胺3-([2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶-7-基]-酰胺) (实施例85, 步骤a) (500mg, 1.23mmol) 和甲苯-4-磺酸氟甲酯开始, 以与在实施例81中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (25mg, 9%)。LC-MS :m/z = 438.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0928] 实施例87

[0929] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸3-([2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]

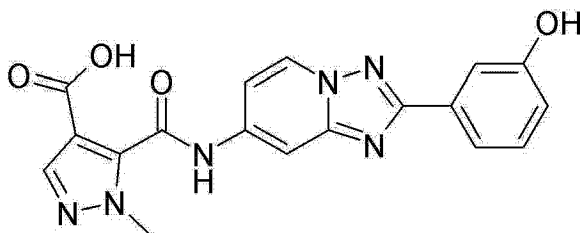
[0930]





[0931] a) 5-[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

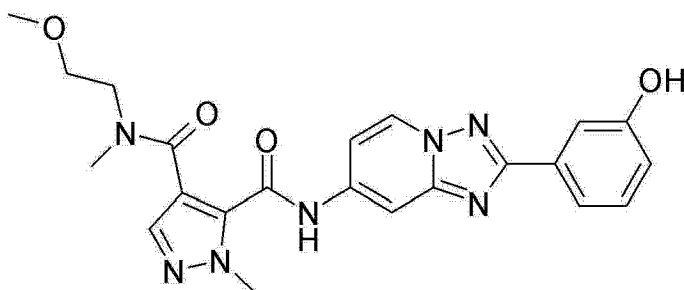
[0932]



[0933] 由 5-[2-(3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (实施例 75, 步骤 e) (500mg, 1.27mmol) 开始, 以与在实施例 80 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体 (450mg, 93%)。LC-MS :m/z = 379.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0934] b) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 3-{{2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺} 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]

[0935]

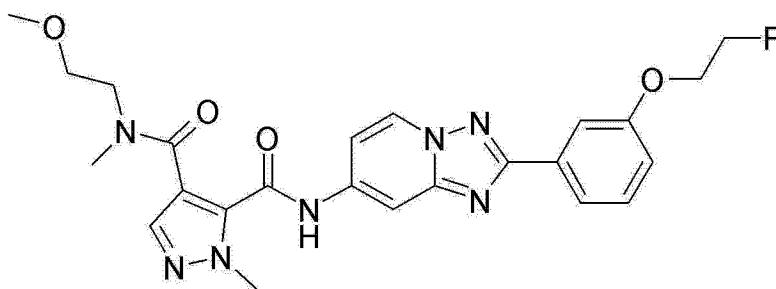


[0936] 由 5-[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (425mg, 1.12mmol) 和 (2-甲氧基-乙基)-甲胺 (150ul, 1.34mmol) 开始, 以与在实施例 75, 步骤 f 中所述相同的方式制备此化合物。棕色固体 (400mg, 79%)。LC-MS :m/z = 449.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0937] 实施例 88

[0938] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 3-({2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺) 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]

[0939]

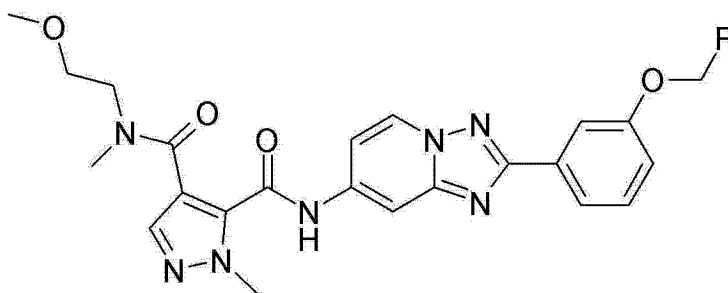


[0940] 由 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 3-[[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺](实施例 87)(150mg, 0.333mmol) 和 1-溴-2-氟乙烷(42mg, 0.333mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体(40mg, 24%)。LC-MS :m/z = 496.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0941] 实施例 89

[0942] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 3-[[2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]

[0943]

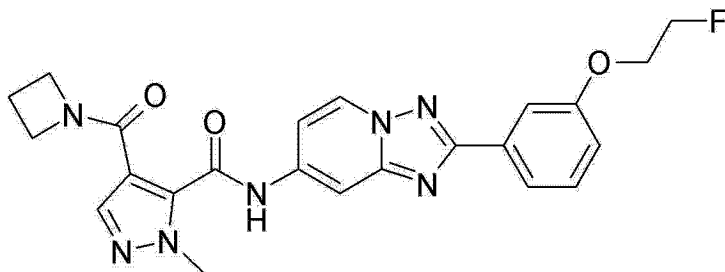


[0944] 由 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 3-[[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺](实施例 87)(400mg, 0.668mmol) 和 甲苯-4-磺酸氟甲酯(186mg, 0.668mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体(20mg, 5%)。LC-MS :m/z = 482.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0945] 实施例 90

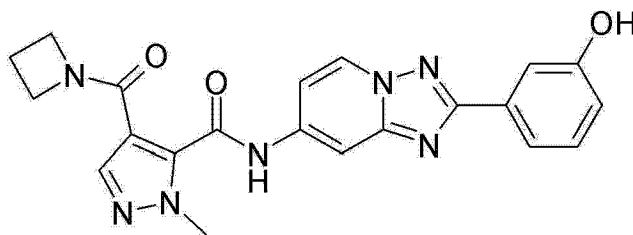
[0946] 4-(吡啶啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 {2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0947]



[0948] a) 4-(吡啶啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶-7-基]-酰胺

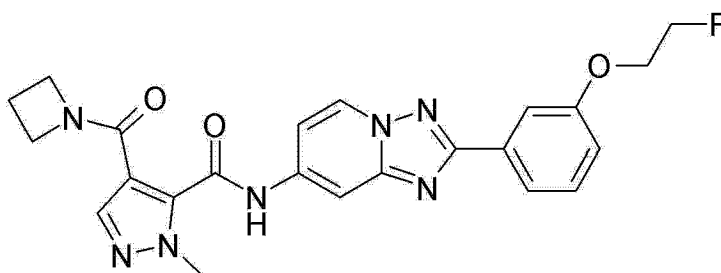
[0949]



[0950] 由 5-[2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (实施例 87, 步骤 a) (1.5g, 3.97mmol) 和吡丁啉盐酸盐 (556mg, 5.95mmol) 开始, 以与在实施例 75, 步骤 f 中所述相同的方式制备此化合物。棕色固体 (1.0g, 60%)。LC-MS :m/z = 418. 2[M+H]<sup>+</sup>。

[0951] b) 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[3-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[0952]

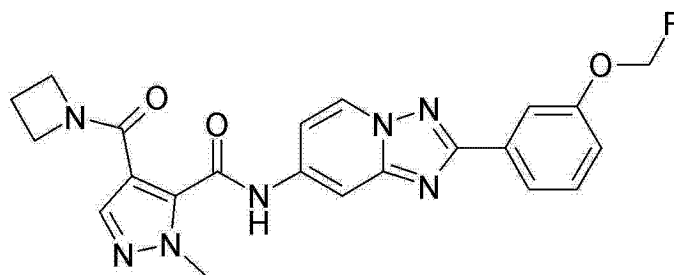


[0953] 由 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶-7-基]-酰胺 (750mg, 1.80mmol) 和 1-溴-2-氟乙烷 (228mg, 1.80mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体 (40mg, 5%)。LC-MS :m/z = 464. 4[M+H]<sup>+</sup>。

[0954] 实施例 91

[0955] 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[0956]

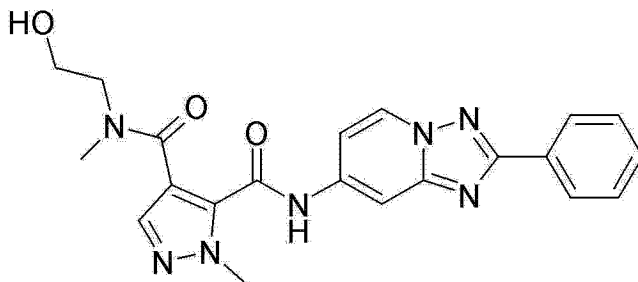


[0957] 由 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5a]吡啶-7-基]-酰胺 (实施例 90, 步骤 a) (260mg, 0.623mmol) 和甲苯-4-磺酸氟甲酯 (127mg, 0.623mmol) 开始, 以与在实施例 81 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体 (50mg, 18%)。LC-MS :m/z = 450. 4[M+H]<sup>+</sup>。

[0958] 实施例 92

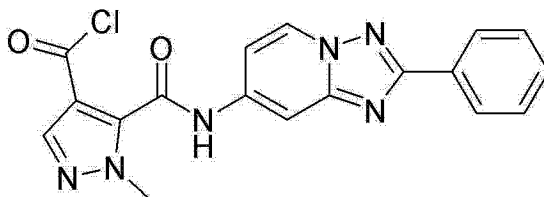
[0959] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0960]



[0961] a) 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羧酰氯

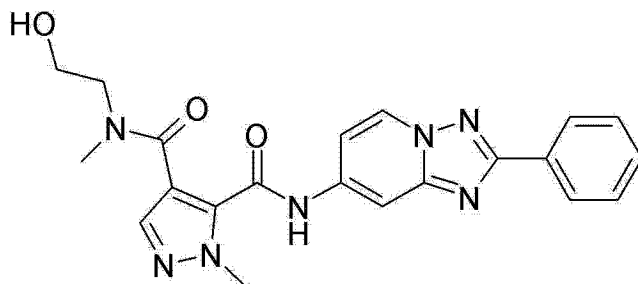
[0962]



[0963] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (实施例 2) (2.0g, 5.52mmol) 与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (54.4ml) 和 DMF (272  $\mu$ l) 组合, 得到白色悬浮液。在冷却至  $0^\circ\text{C}$  之后, 加入草酰氯 (1.87ml, 22.1mmol), 并将反应混合物在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 15min, 随后在 RT 搅拌 3h。将混合物在真空中浓缩, 并将获得的白色固体在 HV 下过夜干燥。将此粗制物质不经进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

[0964] b) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0965]

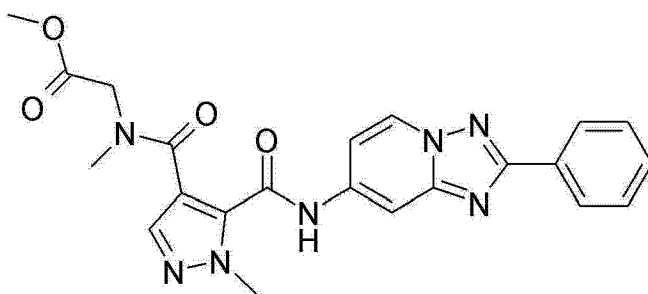


[0966] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羧酰氯 (2.1g, 5.51mmol) 与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40.0ml) 组合, 得到白色悬浮液。在冷却至  $0^\circ\text{C}$  之后, 滴加 2-(甲基氨基)乙醇 (2.07g, 2.21ml, 27.6mmol), 并获得浅黄色溶液。在  $0^\circ\text{C}$  搅拌 10min 之后, 继续在 RT 搅拌。在 2h 之后, 加入  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 并将悬浮液过滤器。通过从 EtOH 重结晶, 获得纯的产物 (553mg, 24%)。白色固体; MS :  $m/z = 420.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0967] 实施例 93

[0968] { 甲基-[1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羧基]-氨基 }-乙酸甲酯

[0969]

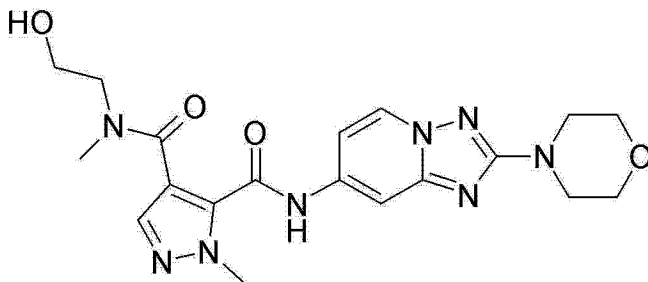


[0970] 由 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-碳酰氯(实施例 92,步骤 a)(263mg,691  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-(甲基氨基)乙酸甲酯盐酸盐(482mg,3.45mmol) 开始,以与在实施例 92 中所述相同的方式制备此化合物。向反应混合物中加入额外的 TEA(349mg,481  $\mu\text{l}$ )。最终产物以白色固体分离(146mg,46%);质谱: $m/z = 448.2[M+H]^+$ 。

[0971] 实施例 94

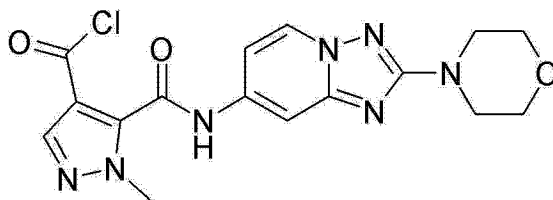
[0972] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0973]



[0974] a) 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-碳酰氯

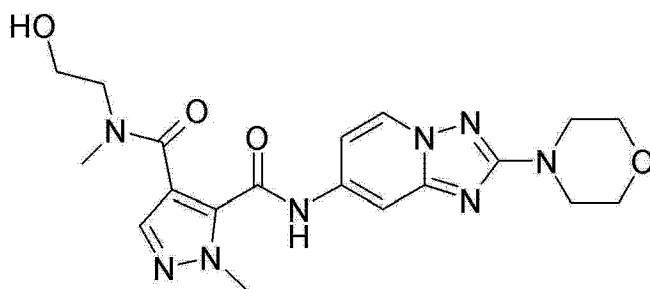
[0975]



[0976] 由 1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡啶-4-甲酸(实施例 29,步骤 a)(250mg,673  $\mu\text{mol}$ ) 开始,以与在实施例 92,步骤 a 中所述相同的方式制备此化合物。将此粗制物质不经进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

[0977] b) 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0978]

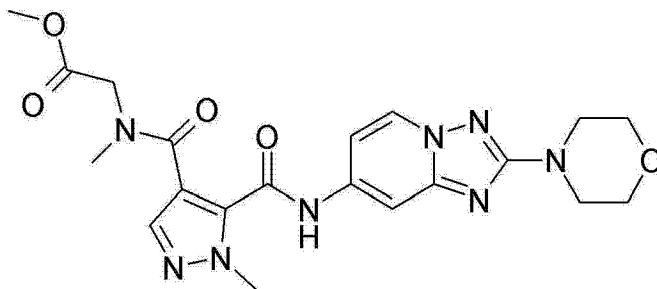


[0979] 将 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-碳酰氯 (262mg, 672  $\mu\text{mol}$ ) 与  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10ml) 组合, 得到浅棕色的悬浮液。在 RT 滴加 2-(甲基氨基)乙醇 (252mg, 3.36mmol), 获得浅黄色溶液。在 RT 将此溶液搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的产物, 并用 HPLC 纯化, 以制得 101mg (35%) 白色固体。质谱:  $m/z = 429.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0980] 实施例 95

[0981] { 甲基-[1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基 }-乙酸甲酯

[0982]

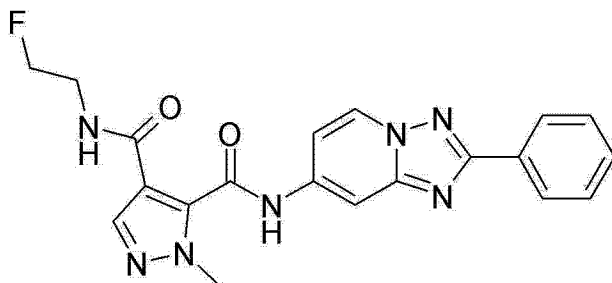


[0983] 由 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-碳酰氯 (实施例 94, 步骤 a) (250mg, 641  $\mu\text{mol}$ ) 开始, 以与在实施例 93 中所述相同的方式制备此化合物。白色固体 (107mg, 34%); 质谱:  $m/z = 457.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0984] 实施例 96

[0985] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-氟-乙基)-酰胺] 3-[(2-苯基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[0986]

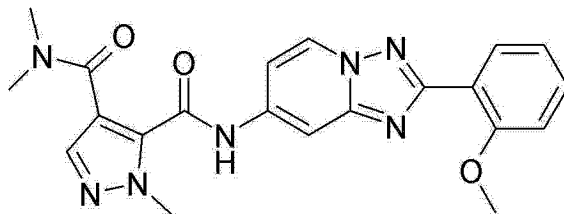


[0987] 由 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-碳酰氯 (实施例 92, 步骤 a) (116mg, 305  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-氟乙胺盐酸盐 (152mg, 1.52mmol) 开始, 以与在实施例 93 中所述相同的方式制备此化合物。灰白色的固体 (85mg, 68%); 质谱:  $m/z = 408.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0988] 实施例 97

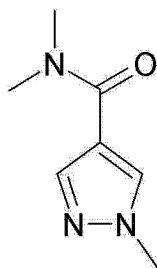
[0989] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[0990]



[0991] a) 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸二甲基酰胺

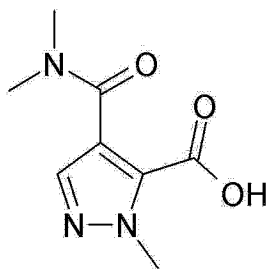
[0992]



[0993] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.0g, 7.93mmol) 与 DMF (10.0ml) 组合, 得到浅黄色溶液。加入三乙胺 (3.3ml, 23.8mmol) 和 2-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基异脲四氟硼酸盐 (2.8g, 8.72mmol)。将反应混合物置于氩气下, 并在 RT 搅拌 1h。随后加入二甲胺盐酸盐 (679mg, 8.33mmol)。将反应混合物搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物吸收在硅胶上并层析 (胺硅胶柱, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。在 HV 将所得的棕色油干燥过夜。收率: 1.16g (96%); 棕色油; 质谱: m/z = 154.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0994] b) 4-二甲基氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸

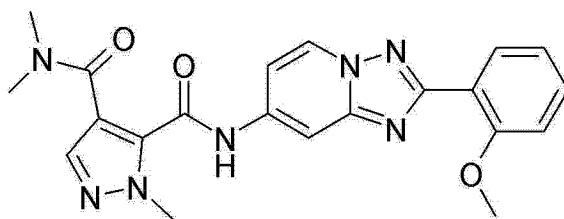
[0995]



[0996] 将干燥的 50ml 三颈烧瓶置于氩气下, 并加入 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸二甲基酰胺 (898mg, 5.86mmol) 在 THF (25.1ml) 中的浅黄色溶液。加入 1,1,4,7,7-五甲基二亚乙基三胺 (1.35ml, 6.45mmol), 并将反应混合物冷却至 -75℃。滴加叔丁基锂 (在戊烷中 1.6M, 5.5ml, 8.79mmol)。将反应在 -75℃ 搅拌 30min。随后, 移除冰浴, 加入过量的干冰, 并将反应搅拌 2.5h。用 30ml H<sub>2</sub>O 稀释该黄色溶液, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 30ml) 萃取以除去杂质。水层用 15ml 1N 的 HCl (pH = 1) 酸化, 并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 40ml) 萃取。将有机层经过 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并蒸发, 以制得作为浅红色固体的产物 (833mg, 72%)。质谱: m/z = 196.1 [M-H]<sup>-</sup>。

[0997] c) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[0998]

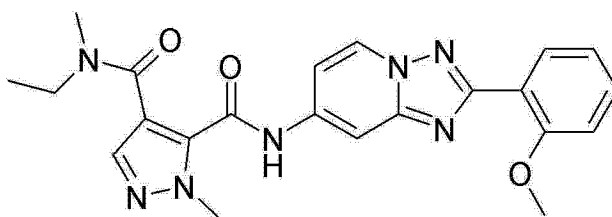


[0999] 在 RT, 向正在搅拌的 4-二甲基氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 (150mg, 0.76mmol) 在干燥 THF (10ml) 中的溶液中, 添加 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-胺基 (110mg, 0.46mmol) (实施例 102, 步骤 c), 随后加入 DIPEA (干燥的; 0.505ml, 3.05mmol) 和丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%; 1.21ml, 0.38mmol)。随后将反应混合物回流 15h。在减压下除去挥发物, 以得到粗制产物。用 DCM 萃取该粗制物质, 并且 DCM 层被用盐水洗涤, 浓缩并经由用在 DCM 中的 2% MeOH 洗提的二氧化硅柱层析法纯化, 随后用己烷洗涤, 得到白色固体 (150mg, 47%)。LC-MS :m/z = 420.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1000] 实施例 98

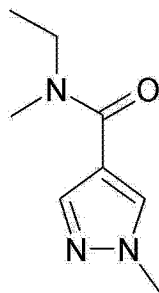
[1001] 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-7-基]-酰胺]

[1002]



[1003] a) 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙基-甲基-酰胺

[1004]

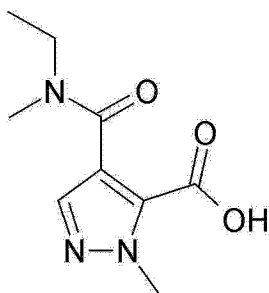


[1005] 由 1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (1.0g, 7.93mmol) 和 N-甲基乙胺 (715 μl, 8.33mmol), 以与在实施例 97, 步骤 a 中所述相同的方式制备此化合物。收率 :995mg (75%); 灰白色的固体; 质谱 :m/z = 168.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1006] b) 4-(乙基-甲基-氨基甲酰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸

[1007]

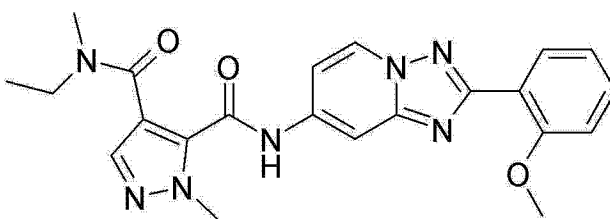




[1008] 由 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙基-甲基-酰胺 (500mg, 2.99mmol) 开始, 以与在实施例 97 步骤 b 中所述相同的方式制备此化合物。收率: 519mg (82%); 浅黄色固体; 质谱:  $m/z = 212.1 [M+H]^+$ 。

[1009] c) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺) 3-{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1010]

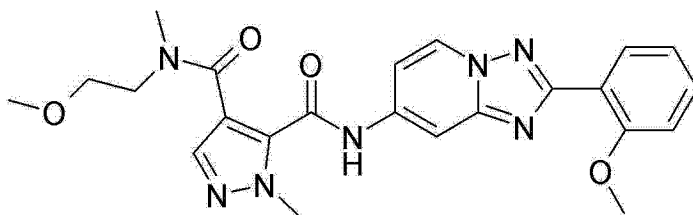


[1011] 由 4-(乙基-甲基-氨基甲酰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (150mg, 0.71mmol) 和 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (102mg, 0.43mmol) 开始, 以与在实施例 97, 步骤 c 中所述相同的方式制备此化合物。收率: 120mg (39%); 灰白色的固体; LC-MS:  $m/z = 434.2 [M+H]^+$ 。

[1012] 实施例 99

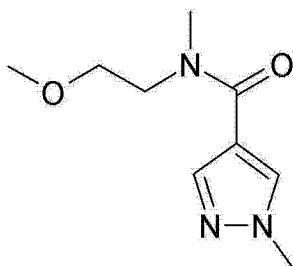
[1013] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺] 3-{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1014]



[1015] a) 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺

[1016]

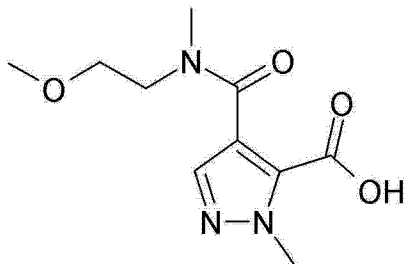


[1017] 由 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (500mg, 3.96mmol) 和 2-甲氧基-N-甲基乙胺 (389mg, 4.36mmol) 开始, 以与在实施例 97 步骤 a 中所述相同的方式制备此化合物。收率:

580mg (74%) ; 无色液体 ; 质谱 :  $m/z = 198.1 [M+H]^+$ 。

[1018] b) 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸

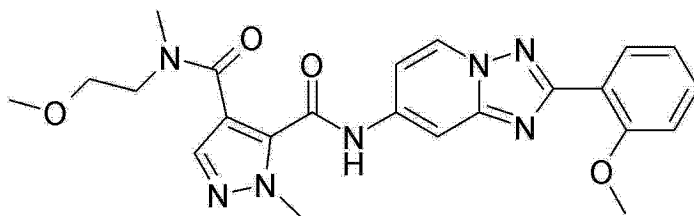
[1019]



[1020] 由 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺 (550mg, 2.79mmol) 开始, 以与在实施例 97 步骤 b 中所述相同的方式制备此化合物。收率 : 590mg (88%) ; 无色蜡状固体 ; 质谱 :  $m/z = 240.1 [M-H]^-$ 。

[1021] c) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺] 3-{{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}}

[1022]

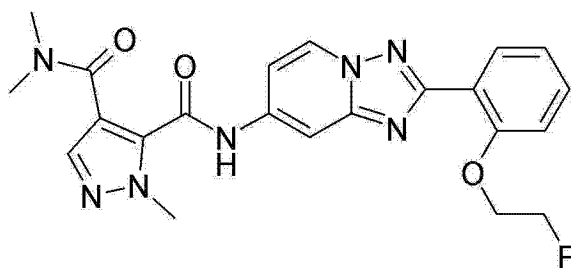


[1023] 由 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (150mg, 0.62mmol) 和 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (89mg, 0.37mmol) 开始, 以与在实施例 97 步骤 c 中所述相同的方式制备此化合物。收率 : 84mg (29%) ; 灰白色的固体 ; LC-MS :  $m/z = 464.6 [M+H]^+$ 。

[1024] 实施例 100

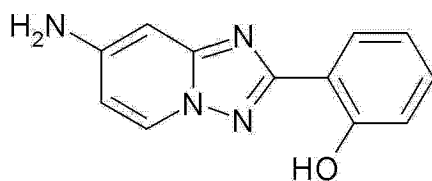
[1025] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[1026]



[1027] a) 2-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯酚

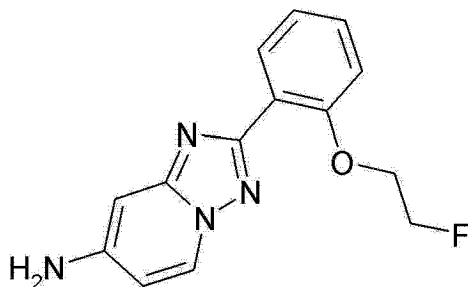
[1028]



[1029] 向 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (2.3g, 9.6mmol) (实施例 102, 步骤 c) 在 DCM (60ml) 中的溶液中添加  $\text{BBr}_3$  (在 DCM 中 1M, 28.7ml, 28.7mmol) 溶液。允许混合物温热至 25°C, 并继续搅拌 2h。在减压下除去挥发物, 并将粗制残余物用 DCM 萃取并用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液洗涤。有机层用盐水洗涤, 经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 浓缩以得到粗制产物, 该粗制产物用在己烷中的 10% DCM 洗涤, 得到灰白色固体的标题化合物 (1.3g, 60%)。LC-MS :m/z = 227.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1030] b) 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

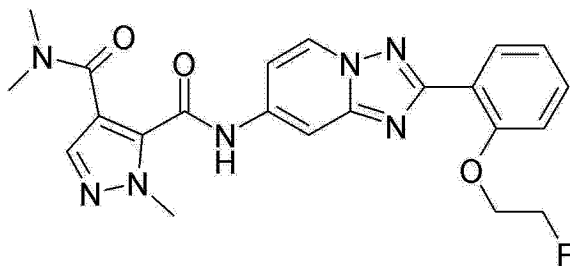
[1031]



[1032] 向 2-(7-氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-苯酚 (250mg, 1.10mmol) 在干燥 DMF (6ml) 中的溶液中, 在正的氮压力下添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (611mg, 4.42mmol), 将混合物在密封管中在 rt 搅拌 20min。滴加 1-氟-2-溴乙烷 (93mg, 0.66mmol) 在 DMF 中的溶液, 将反应混合物在 90°C 加热 8h。当反应完成时 (通过 TLC 监测), 将混合物冷却, 用水稀释, 并用 DCM 萃取。将有机层经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并在减压下浓缩, 以得到粗制产物。使用在 DCM 中的 2% MeOH 作为洗脱剂, 通过硅胶柱层析纯化, 得到灰白色固体的所需产物 (200mg, 66%)。LC-MS :m/z = 273.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1033] c) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(二甲基酰胺 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺))

[1034]

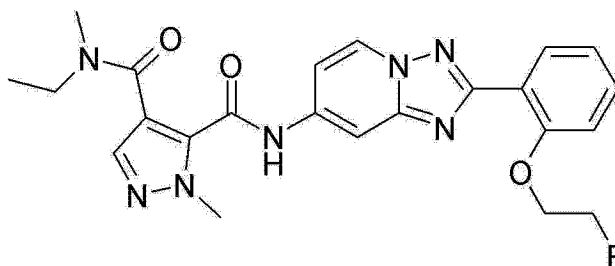


[1035] 由 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (159mg, 0.58mmol) 和 4-二甲基氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (实施例 97, 步骤 b) (150mg, 0.78mmol) 开始, 以与在实施例 97 步骤 c 中所述相同的方式制备此化合物。收率: 135mg (38%); 白色固体; LC-MS :m/z = 452.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1036] 实施例 101

[1037] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺) 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)

[1038]

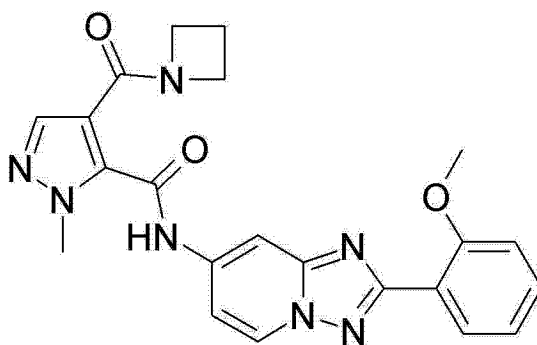


[1039] 由 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (126mg, 0.46mmol) 和 4-(乙基-甲基-氨基甲酰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (实施例 98, 步骤 b) (130mg, 0.61mmol) 开始, 以与在实施例 100 中所述相同的方式制备此化合物。收率: 142mg (50%); 灰白色的固体; LC-MS:  $m/z = 466.2 [M+H]^+$ 。

[1040] 实施例 102

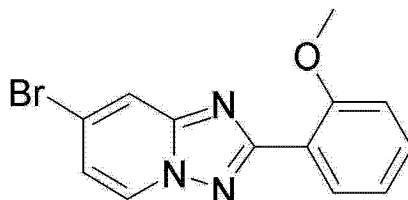
[1041] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1042]



[1043] a) 7-溴-2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

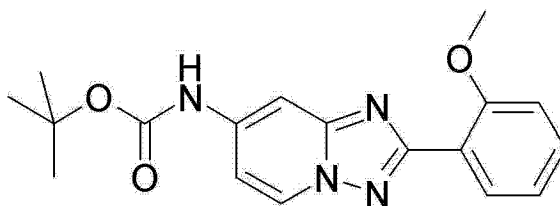
[1044]



[1045] 使用 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2.2g, 5.67mmol) 和 2-甲氧基苯甲酰氯 (1.52ml, 11.3mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1b 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 7-溴-2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (490mg, 28.4%)。质谱:  $m/z = 306.0 (M+H^+)$ 。

[1046] b) [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

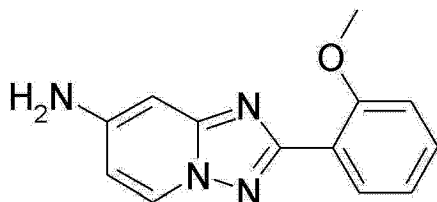
[1047]



[1048] 使用 7-溴-2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (490mg, 1.61mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (350mg, 2.99mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1c 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色固体的 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (520mg, 94.8%)。熔点: 202.8°C, 质谱:  $m/z = 341.1 (M+H^+)$ 。

[1049] c) 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

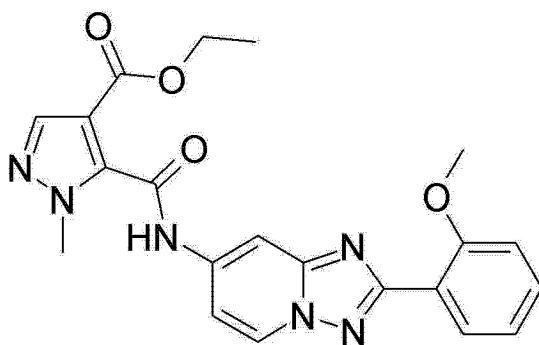
[1050]



[1051] 使用 2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁基酯 (510mg, 1.5mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色泡沫体的 2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (370mg, 103%)。质谱:  $m/z = 241.1 (M+H^+)$ 。

[1052] d) 5-[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

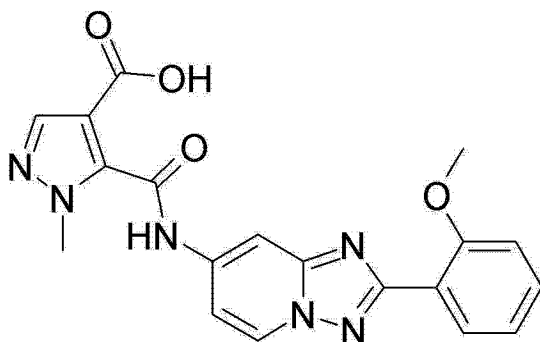
[1053]



[1054] 使用 2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (365mg, 1.52mmol) 和 4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (331mg, 1.67mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 28 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (410mg, 64.2%)。质谱:  $m/z = 421.1 (M+H^+)$ 。

[1055] e) 5-[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

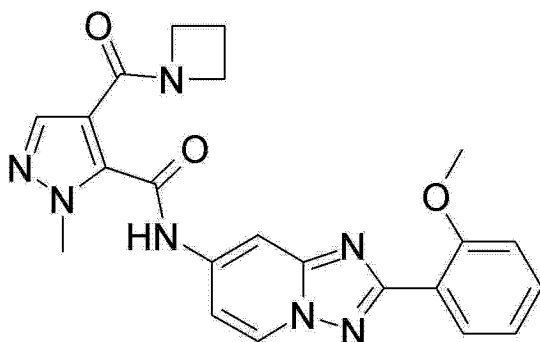
[1056]



[1057] 使用 5-[2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (400mg, 951  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 29a 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色固体的 5-[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (405mg, 108%)。熔点: 283°C, 质谱:  $m/z = 393.0 (M+H^+)$ 。

[1058] f) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1059]

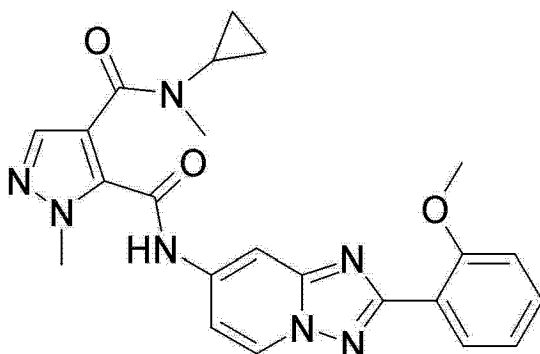


[1060] 使用 5-[2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (75mg, 191  $\mu\text{mol}$ ) 和吡啶 (51.5  $\mu\text{mol}$ , 765  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (36.6mg, 44.4%)。熔点: 258.1°C, 质谱:  $m/z = 432.3 (M+H^+)$ 。

[1061] 实施例 103

[1062] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺) 3-[[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺]

[1063]

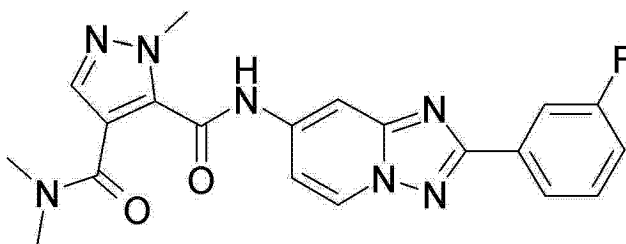


[1064] 使用 5-(2-(2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (75mg, 191  $\mu$ mol) 和 N-甲基环丙胺 (54.4mg, 765  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺) 3-{[2-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺} (35mg, 41.1%)。熔点: 239.2°C, 质谱:  $m/z = 446.1 (M+H^+)$ 。

[1065] 实施例 104

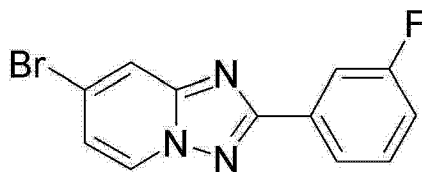
[1066] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{[2-(3-氟-苯基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1067]



[1068] a) 7-溴-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

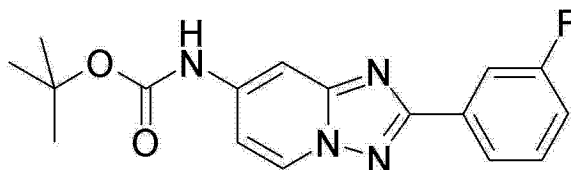
[1069]



[1070] 使用 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2g, 5.15mmol) 和 3-氟苯甲酰氯 (1.24ml, 10.3mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1b 中所述相同的方式制备此产物。反应得到粉红色固体的 7-溴-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.067g, 70.9%)。熔点: 186-188°C, 质谱:  $m/z = 291.9/293.9 (M+H^+)$ 。

[1071] b) [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

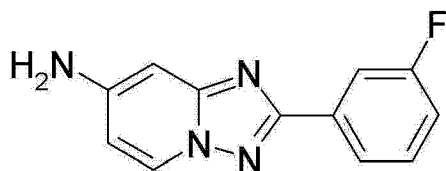
[1072]



[1073] 使用 7-溴-2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1g, 3.42mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (481mg, 4.11mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1c 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色泡沫体的 2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.15g, 102%)。质谱:  $m/z = 329.0 (M+H^+)$ 。

[1074] c) 2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

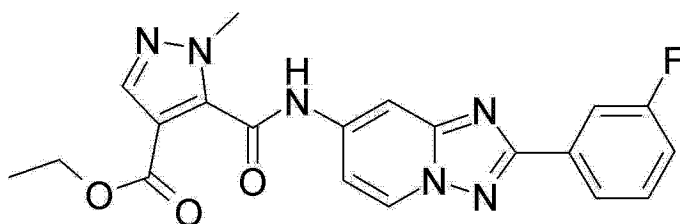
[1075]



[1076] 使用 2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 3.05mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色固体的 2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (606g, 87.2%)。熔点: 200-203°C, 质谱:  $m/z = 229.1 (M+H^+)$ 。

[1077] d) 5-[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

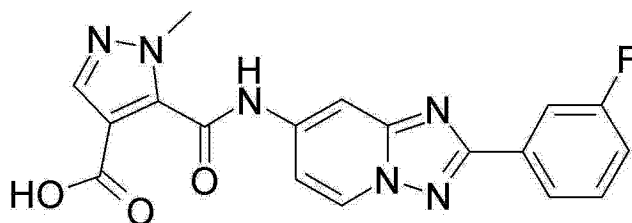
[1078]



[1079] 使用 2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (580mg, 2.54mmol) 和 4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (604mg, 3.05mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 28 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (600mg, 57.8%)。熔点: 246-249°C, 质谱:  $m/z = 409.3 (M+H^+)$ 。

[1080] e) 5-[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[1081]

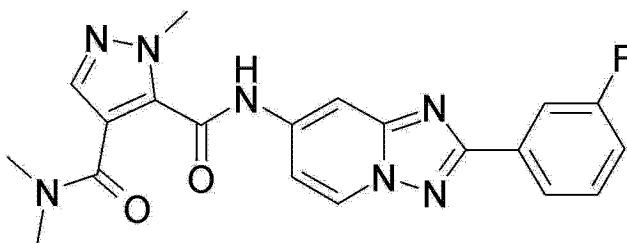


[1082] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯 (550mg, 1.35mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 29a 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 5-[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (421mg, 82.2%)。熔点:  $> 270^\circ\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 381.1 (M+H^+)$ 。

[1083] f) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-[[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1084]



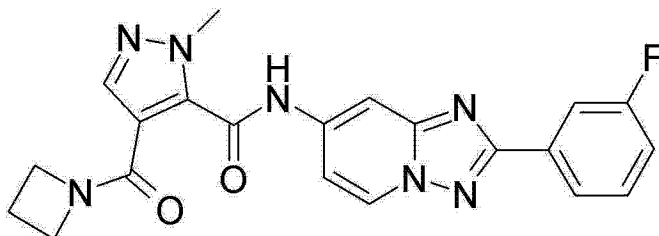


[1085] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 184  $\mu$ mol) 和在 THF 中的 2M 二甲胺 (276  $\mu$ l, 552  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-[[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺] (45mg, 60%)。熔点: 255-260°C, 质谱:  $m/z = 408.1 (M+H^+)$ 。

[1086] 实施例 105

[1087] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1088]

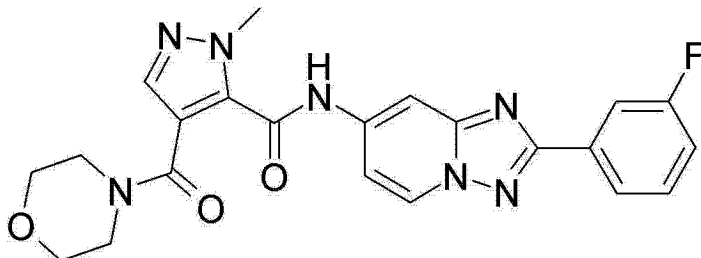


[1089] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 184  $\mu$ mol) 和吡啶 (12.5  $\mu$ l, 184  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (70mg, 90.7%)。熔点: 232-236°C, 质谱:  $m/z = 420.0 (M+H^+)$ 。

[1090] 实施例 106

[1091] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1092]

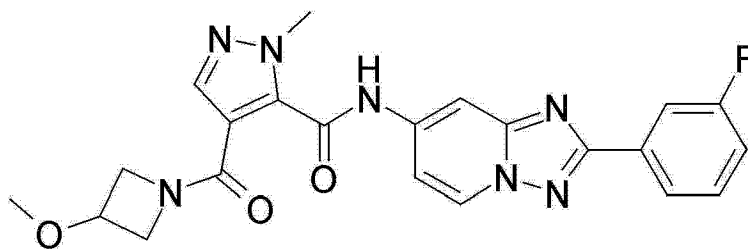


[1093] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (70mg, 184  $\mu$ mol) 和吗啉 (16  $\mu$ l, 184  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (44mg, 53.2%)。熔点: 212-214°C, 质谱:  $m/z = 450.0 (M+H^+)$ 。

[1094] 实施例 107

[1095] 4-(3-甲氧基-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1096]

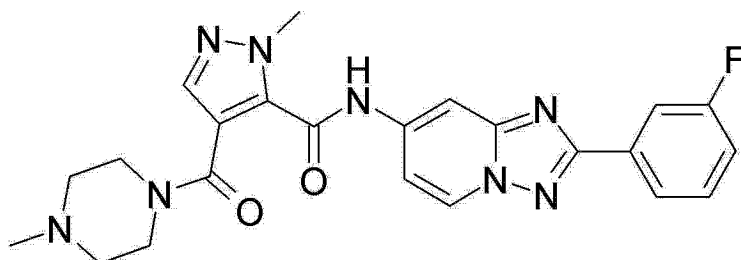


[1097] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) 和 3-甲氧基吡啶盐酸盐 (58.5mg, 473  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(3-甲氧基-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (10mg, 14.1%)。熔点: 255-257°C, 质谱:  $m/z = 450.0 (M+H^+)$ 。

[1098] 实施例 108

[1099] 2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1100]

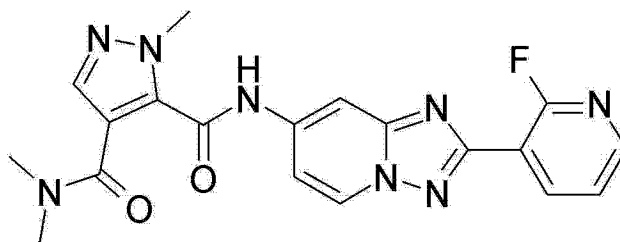


[1101] 使用 5-(2-(3-氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 158  $\mu\text{mol}$ ) 和 1-甲基哌嗪 (52.6  $\mu\text{l}$ , 473  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅灰色固体的 2-甲基-4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (35mg, 48%)。熔点: 224-227°C, 质谱:  $m/z = 263.0 (M+H^+)$ 。

[1102] 实施例 109

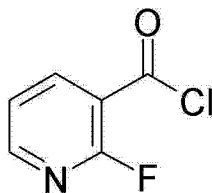
[1103] N5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-N4,N4,1-三甲基-1H-吡唑-4,5-二甲酰胺

[1104]



[1105] a) 2-氟烟酰氯

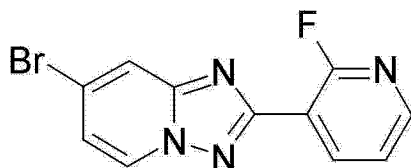
[1106]



[1107] 将 2-氟烟酸 (5.00g, 35.4mmol) 和亚硫酸氯 (35ml, 480mmol) 的混合物回流 48 小时。在环境压力下, 将亚硫酸氯馏出, 在高真空下蒸馏残余物。反应得到白色固体的 2-氟烟酰氯 (4.45g, 78.7%)。质谱:  $m/z = 156.1 (M+H^+)$ 。

[1108] b) 7-溴-2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

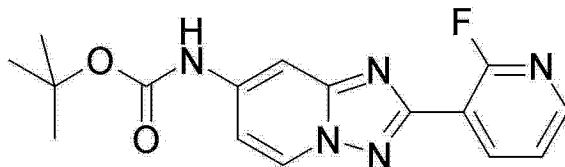
[1109]



[1110] 使用 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2.2g, 5.67mmol) 和 2-氟烟酰氯 (1.81ml, 11.3mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1b 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色固体的 7-溴-2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.175g, 70.8%)。质谱:  $m/z = 294.9 (M+H^+)$ 。

[1111] c) [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

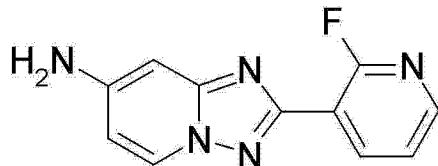
[1112]



[1113] 使用 7-溴-2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.1g, 3.75mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (528mg, 4.5mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1c 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色固体的 [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (870mg, 70.4%)。质谱:  $m/z = 330.1 (M+H^+)$ 。

[1114] d) 2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

[1115]

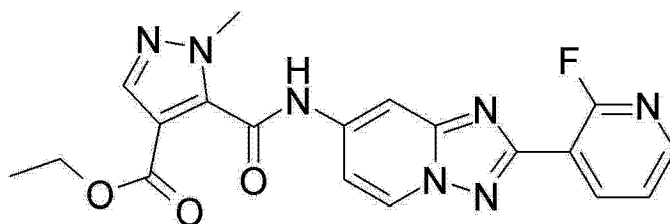


[1116] 使用 2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (0.84g, 2.55mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色固体的 2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (547mg, 93.6%)。质谱:  $m/z = 230.1 (M+H^+)$ 。

[1117] e) 5-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酰

基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

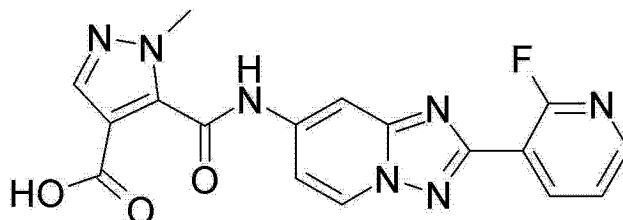
[1118]



[1119] 使用 2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (500mg, 2.18mmol) 和 4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (519mg, 2.62mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 44d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (761mg, 85.2%)。熔点: 249-251°C, 质谱:  $m/z = 410.0 (M+H^+)$ 。

[1120] f) 5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

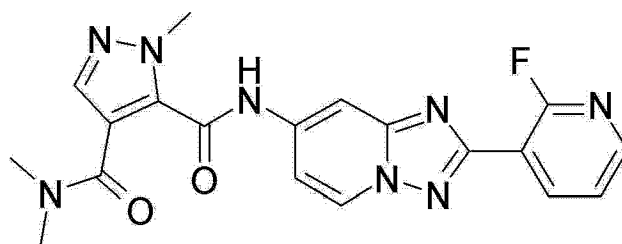
[1121]



[1122] 使用 5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸酯 (700mg, 1.71mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 35h 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (420mg, 64.4%)。熔点: > 260°C, 质谱:  $m/z = 382.1 (M+H^+)$ 。

[1123] g) 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{[2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1124]

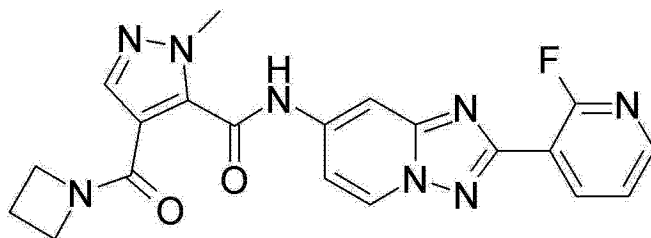


[1125] 使用 5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (80mg, 210 μmol) 和二甲胺 (在 THF 中 2M, 315 μl, 629 μmol) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{[2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺} (5.8mg, 6.77%)。质谱:  $m/z = 409.1 (M+H^+)$ 。

[1126] 实施例 110

[1127] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1128]

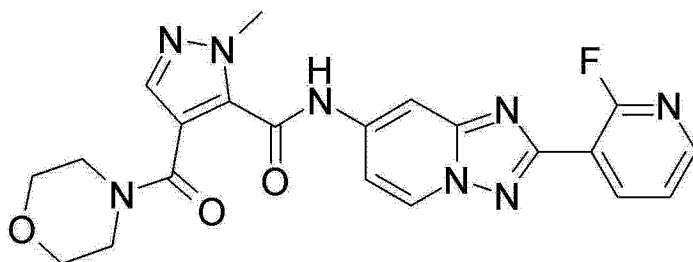


[1129] 使用 5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (80mg, 210  $\mu\text{mol}$ ) 和吡啶 (42.8  $\mu\text{l}$ , 629  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (38.2mg, 43.3%)。质谱:  $m/z = 421.0 (M+H^+)$ 。

[1130] 实施例 111

[1131] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1132]

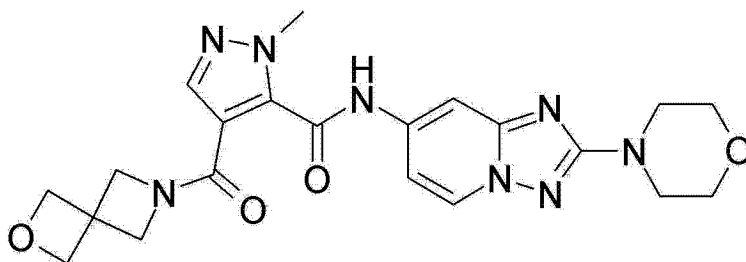


[1133] 使用 5-(2-(2-氟吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (80mg, 210  $\mu\text{mol}$ , 1 当量) 和吗啉 (54.8  $\mu\text{l}$ , 629  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (48mg, 50.8%)。熔点: 267-269°C, 质谱:  $m/z = 451.0 (M+H^+)$ 。

[1134] 实施例 112

[1135] 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[1136]



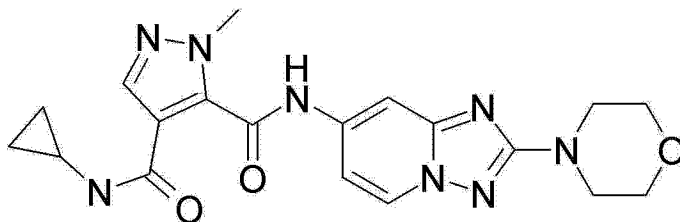
[1137] 使用 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 162  $\mu\text{mol}$ ) 和 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷半草酸盐

(69.9mg, 242  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 43 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺(16.7mg, 22.8%)。熔点:  $> 300^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 453.0(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[1138] 实施例 113

[1139] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-环丙基酰胺 3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[1140]

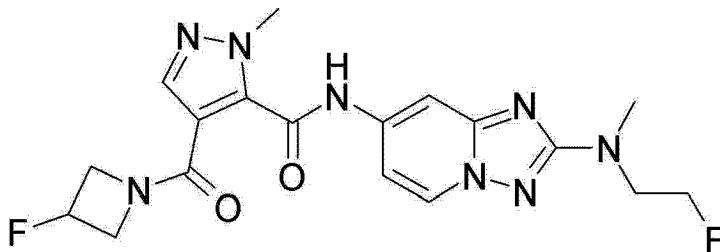


[1141] 使用 1-甲基-5-(2-吗啉基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸(80mg, 215  $\mu$ mol) 和环丙胺(45.3  $\mu$ mol, 646  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 43 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-环丙基酰胺 3-[(2-吗啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺](30.8mg, 34.8%)。熔点: 分解  $> 250^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 411.4(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[1142] 实施例 114

[1143] 4-(3-氟-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1144]

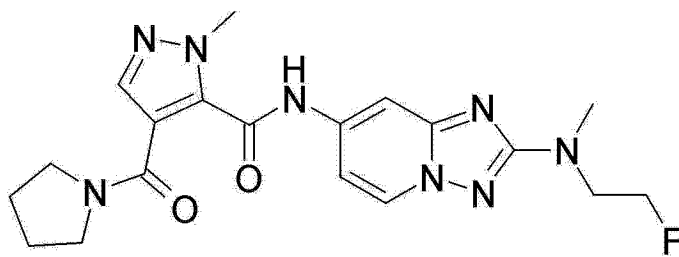


[1145] 使用 5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(100mg, 277  $\mu$ mol) 和 3-氟吡啶盐酸盐(92.6mg, 830  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 70f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(3-氟-吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺(98.2mg, 84.8%)。熔点:  $233-236^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 419.0(\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[1146] 实施例 115

[1147] 2-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸{2-[(2-氟-乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1148]

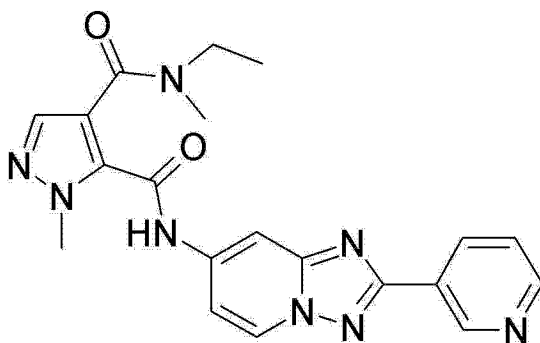


[1149] 使用 5-(2-((2-氟乙基)(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 277  $\mu\text{mol}$ ) 和吡咯烷 (68.7  $\mu\text{l}$ , 830  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 70f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-4-(吡咯烷-1-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[(2-氟乙基)-甲基-氨基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺 (96.8mg, 84.4%)。质谱 :m/z = 415.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1150] 实施例 116

[1151] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[1152]

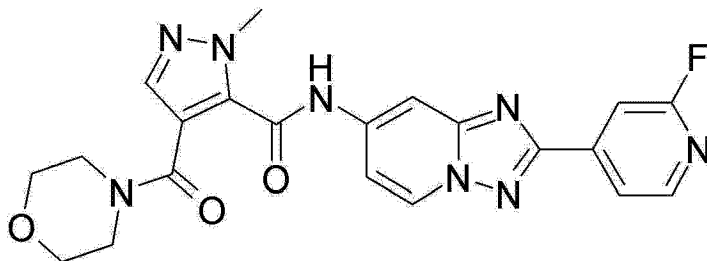


[1153] 使用 1-甲基-5-(2-(吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (77mg, 172  $\mu\text{mol}$ ) 和 N-甲基乙胺 (59.1  $\mu\text{l}$ , 687  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 45 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (7.1mg, 10.2%)。质谱 :m/z = 405.4 (M+H<sup>+</sup>)。

[1154] 实施例 117

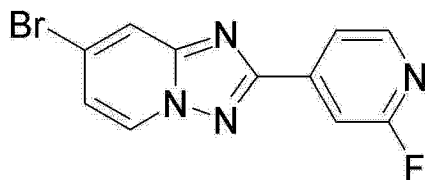
[1155] N-(2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[1156]



[1157] a) 7-溴-2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

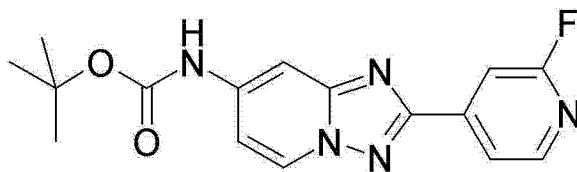
[1158]



[1159] 使用 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2.2g, 5.67mmol) 和 2-氟异烟酰氯 (1.81g, 11.3mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1b 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色粉末的 7-溴-2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.29g, 77.7%)。质谱:  $m/z = 294.9(M+H^+)$ 。

[1160] b) [2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

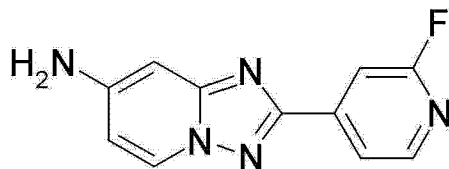
[1161]



[1162] 使用 7-溴-2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.2g, 4.09mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (576mg, 4.91mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1c 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色粉末的 [2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (1.126mg, 83.5%)。质谱:  $m/z = 330.0(M+H^+)$ 。

[1163] c) 2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

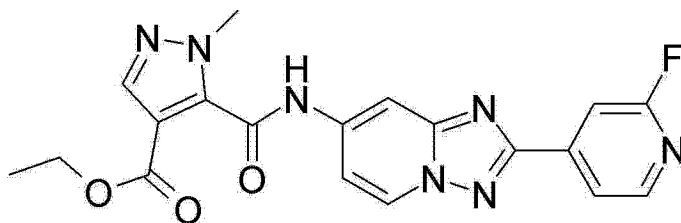
[1164]



[1165] 使用 2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯 (1.1g, 3.34mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色粉末的 2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (512mg, 66.9%)。质谱:  $m/z = 230.1(M+H^+)$ 。

[1166] d) 5-[2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]氨基甲酰基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[1167]



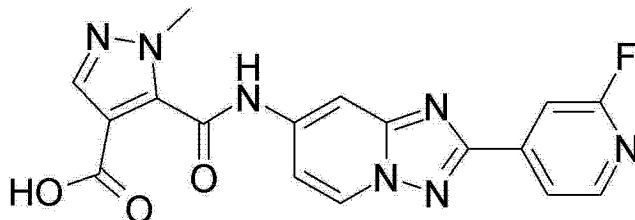
[1168] 使用 2-(2-氟吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (0.5g, 2.18mmol) 和 4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (519mg, 2.62mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 44d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(2-氟-吡



啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(585mg,65.5%)。熔点:220-230°C,质谱:m/z = 410.0(M+H+)。

[1169] e)5-[2-(2-氟-吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

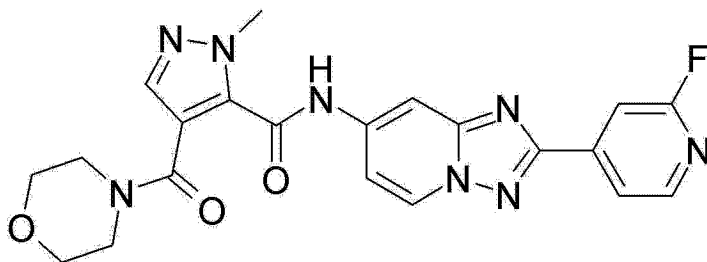
[1170]



[1171] 使用5-(2-(2-氟吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(520mg,1.27mmol)作为起始物料,以与在实施例35h中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色固体的5-[2-(2-氟-吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(300mg,61.9%)。熔点:>290°C,质谱:m/z = 382(M+H+)。

[1172] f)2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(2-氟-吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基]-酰胺

[1173]

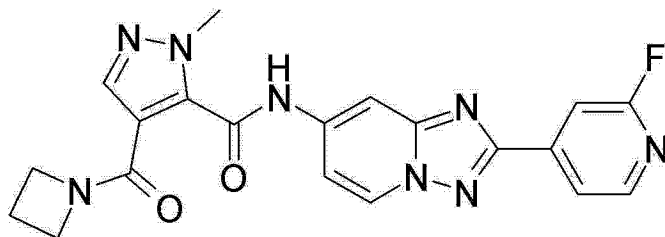


[1174] 使用5-(2-(2-氟吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(60mg,157 μmol)和吗啉(41.1 μmol,472 μmol)作为起始物料,以与在实施例3中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸[2-(2-氟-吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基]-酰胺(33mg,46.6%)。熔点:>280°C,质谱:m/z = 451.1(M+H+)。

[1175] 实施例118

[1176] 4-(吡啶啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸[2-(2-氟-吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基]-酰胺

[1177]



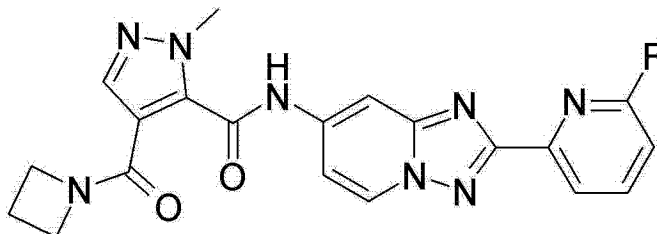
[1178] 使用5-(2-(2-氟吡啉-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(60mg,157 μmol)和吡啶啉(27.0mg,472 μmol)作为起

始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氟-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (48.8mg, 73.8%)。熔点: > 280°C, 质谱:  $m/z = 421.0 (M+H^+)$ 。

[1179] 实施例 119

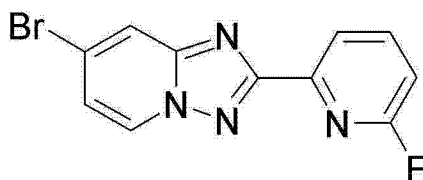
[1180] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1181]



[1182] a) 7-溴-2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

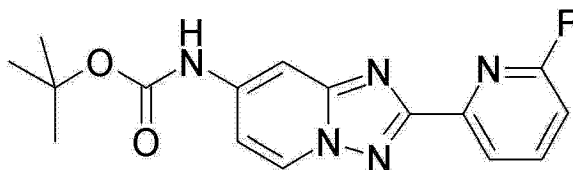
[1183]



[1184] 使用 2,4,6-三甲基苯磺酸 1,2-二氨基-4-溴吡啶鎓 (2.24g, 5.77mmol) 和 6-氟皮考啉基氯 (1.84g, 11.5mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1b 中所述相同的方式制备此产物。反应得到棕色固体的 7-溴-2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.44g, 85.4%)。质谱:  $m/z = 294.9 (M+H^+)$ 。

[1185] b) [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

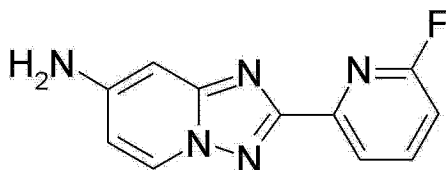
[1186]



[1187] 使用 7-溴-2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.44g, 4.91mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (691mg, 5.9mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1c 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色的晶体 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (526mg, 32.5%)。质谱:  $m/z = 330.0 (M+H^+)$ 。

[1188] c) 2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基

[1189]

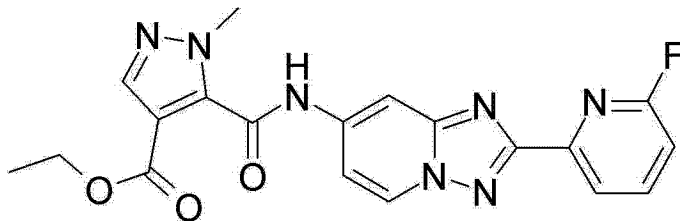


[1190] 使用 2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯

(520mg, 1.58mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 1d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (350mg, 96.7%)。质谱:  $m/z = 230.1 (M+H^+)$ 。

[1191] d) 5-[2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

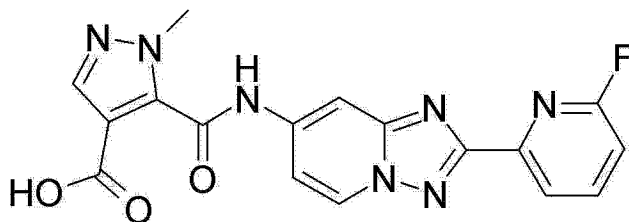
[1192]



[1193] 使用 2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺 (350mg, 1.53mmol) 和 4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (363mg, 1.83mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 44d 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (253.1mg, 40.5%)。熔点:  $290^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 410.0 (M+H^+)$ 。

[1194] e) 5-[2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

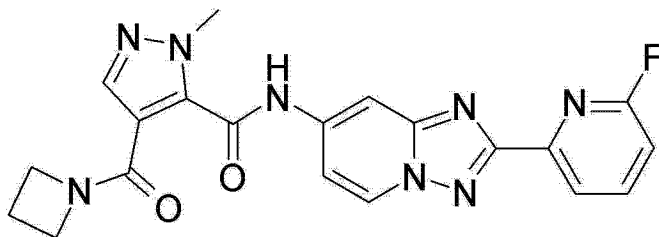
[1195]



[1196] 使用 5-[2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (253.1mg, 618  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 35h 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 5-[2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (192.2mg, 81.5%)。熔点:  $> 290^{\circ}\text{C}$ , 质谱:  $m/z = 382.1 (M+H^+)$ 。

[1197] f) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1198]



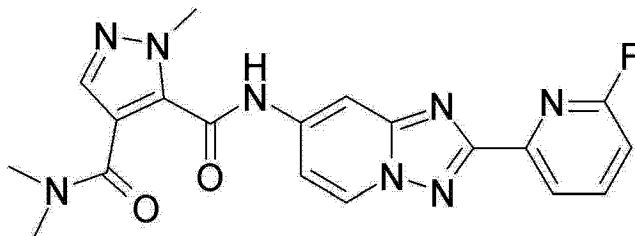
[1199] 使用 5-[2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 157  $\mu\text{mol}$ ) 和吡啶 (27.0mg, 472  $\mu\text{mol}$ ) 作为起

始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (48mg, 72.6%)。熔点: 263.9°C, 质谱:  $m/z = 421.0 (M+H^+)$ 。

[1200] 实施例 120

[1201] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{{2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺}

[1202]

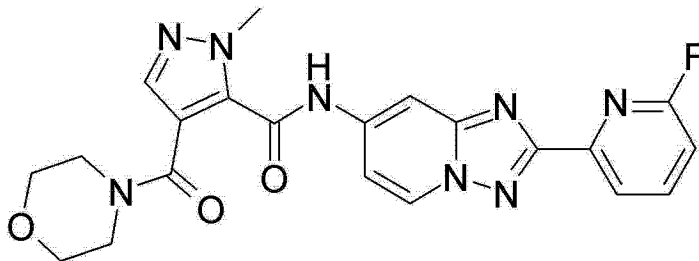


[1203] 使用 5-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 157  $\mu\text{mol}$ ) 和二甲基胺 (21.3mg, 472  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-{{2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺} (33.3mg, 51.8%)。熔点: 264.4°C, 质谱:  $m/z = 409.1 (M+H^+)$ 。

[1204] 实施例 121

[1205] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1206]

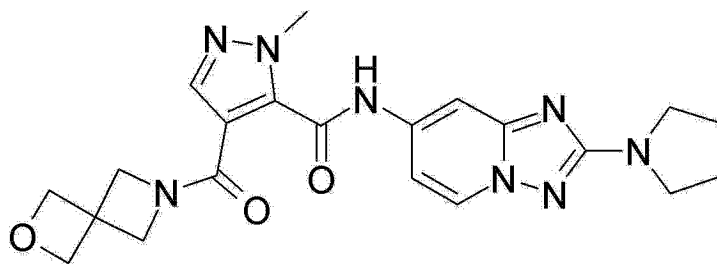


[1207] 使用 5-(2-(6-氟吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (60mg, 157  $\mu\text{mol}$ ) 和吗啉 (41.1mg, 472  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 3 中所述相同的方式制备此产物。反应得到白色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(6-氟-吡啶-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (54.9mg, 77.5%)。质谱:  $m/z = 451.0 (M+H^+)$ 。

[1208] 实施例 122

[1209] 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[1210]

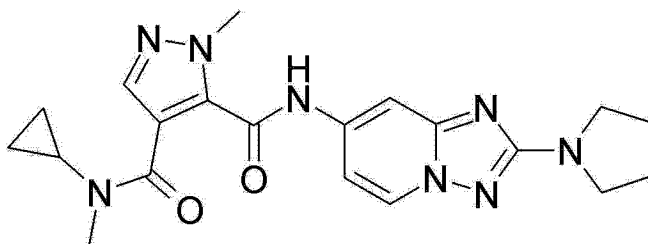


[1211] 使用 1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (75mg, 211  $\mu$ mol) 和 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷半草酸盐 (30.4mg, 106  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 60f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂-螺[3.3]庚烷-6-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (14.5mg, 15.7%)。质谱:  $m/z = 437.5$  (M+H<sup>+</sup>)。

[1212] 实施例 123

[1213] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[1214]

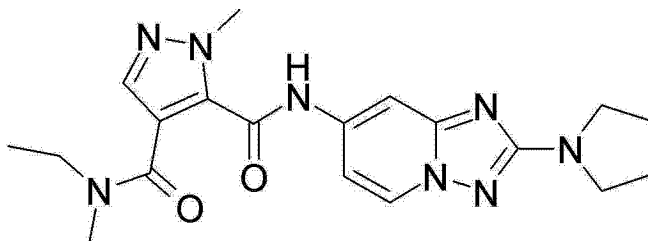


[1215] 使用 1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (75mg, 211  $\mu$ mol) 和 N-甲基环丙胺 (15mg, 211  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 60f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺] (19.8mg, 23%)。熔点: 274.3°C, 质谱:  $m/z = 409.1$  (M+H<sup>+</sup>)。

[1216] 实施例 124

[1217] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺]

[1218]



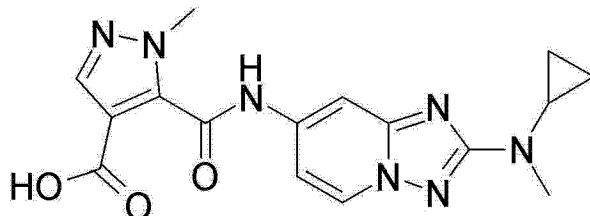
[1219] 使用 1-甲基-5-(2-(吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (75mg, 211  $\mu$ mol) 和 N-甲基乙胺 (12.5mg, 211  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 60f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(乙基-甲基-酰胺)3-[(2-吡咯烷-1-基-[1,2,4]三唑并

[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺](10.3mg, 12.3%)。熔点:323.1℃, 质谱:m/z = 397.1(M+H+)。

[1220] 实施例 125

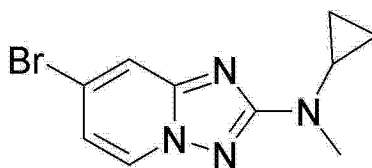
[1221] 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[1222]



[1223] a) (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-环丙基-甲基-胺

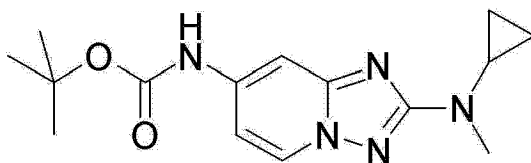
[1224]



[1225] 将 2,7-二溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (1.5g, 5.42mmol) 在 N-甲基环丙胺 (3.85g, 54.2mmol) 中回流 4h。蒸发溶剂, 用乙酸乙酯稀释残余物, 并用水和盐水洗涤。将有机层经过硫酸镁干燥, 过滤, 并施加在 SiO<sub>2</sub> 上。经过在 70g SiO<sub>2</sub> 上使用庚烷/乙酸乙酯的柱层析, 得到了白色粉末的 (7-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-环丙基-甲基-胺 (593mg, 41%)。质谱:m/z = 397.1(M+H+)。

[1226] b) [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯

[1227]

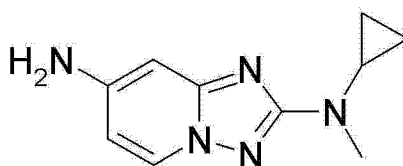


[1228] 使用 7-溴-N-环丙基-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺 (540mg, 2.02mmol) 和氨基甲酸叔丁酯 (284mg, 2.43mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 8e 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅黄色晶体 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-氨基甲酸叔丁酯 (338mg, 55.03%)。熔点:323.1℃, 质谱:m/z = 397.1(M+H+)。

[1229] b) 2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基-铵盐酸盐

[1230]

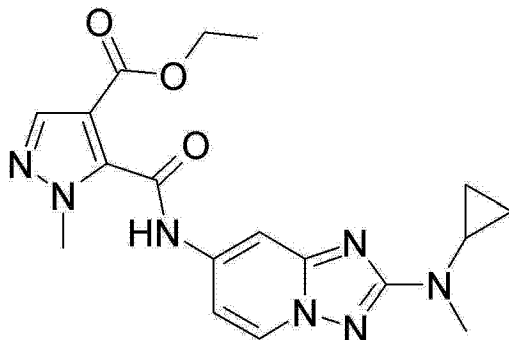
Cl



[1231] 使用 2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酸叔丁酯(330mg, 1.09mmol) 作为起始物料, 以与在实施例 8f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到浅棕色固体的 2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基-铵盐酸盐(261mg, 100%)。熔点: 222.6°C, 质谱:  $m/z = 397.1(M+H^+)$ 。

[1232] c) 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

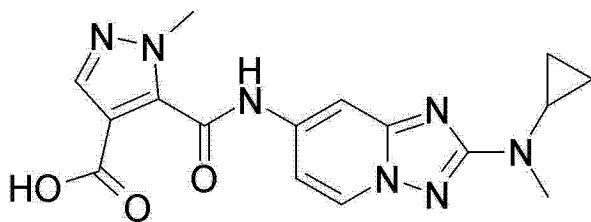
[1233]



[1234] 将氯化 2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基铵(260mg, 1.08mmol)、4-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(258mg, 1.3mmol)、丙基膦酸酐(在乙酸乙酯中 50%, 1.6ml, 2.71mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺(738  $\mu$ l, 4.34mmol) 在四氢呋喃(12ml) 中的混合物回流 18 小时。将粗制物质施加在 SiO<sub>2</sub> 上, 经过 10g SiO<sub>2</sub> 柱, 使用 100% 乙酸乙酯作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化。反应得到浅黄色固体的 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(333mg, 80.1%)。熔点: 210.1, 质谱:  $m/z = 384.4(M+H^+)$ 。

[1235] d) 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[1236]

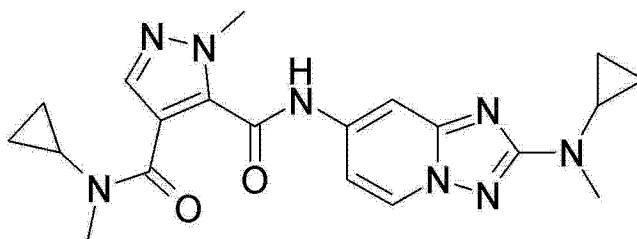


[1237] 使用 5-[2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(325mg, 848  $\mu$ mol) 作为起始物料, 以与在实施例 35h 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 5-[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基]-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸(223mg, 74%)。质谱:  $m/z = 356.3(M+H^+)$ 。

[1238] 实施例 126

[1239] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-[[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺}

[1240]

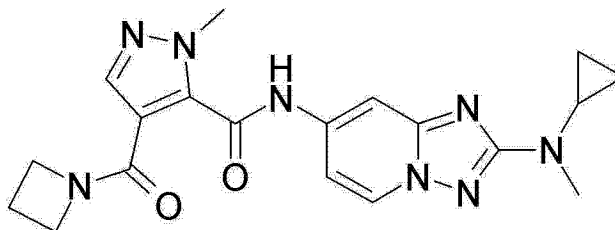


[1241] 使用 5-(2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (65mg, 183  $\mu\text{mol}$ ) 和 N-甲基环丙胺 (52.0mg, 732  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 70f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色固体的 2-甲基-2H-吡啶-3,4-二甲酸 4-(环丙基-甲基-酰胺)3-{[2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺} (48mg, 64.2%)。熔点: 164.8, 质谱:  $m/z = 409.4 (M+H^+)$ 。

[1242] 实施例 127

[1243] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1244]

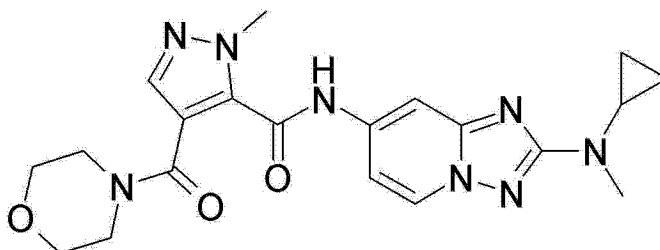


[1245] 使用 5-(2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (70mg, 197  $\mu\text{mol}$ ) 和吡啶 (52.9  $\mu\text{mol}$ , 788  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 70f 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色的固体 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (65mg, 83.7%)。熔点: 229.6, 质谱:  $m/z = 395.0 (M+H^+)$ 。

[1246] 实施例 128

[1247] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺

[1248]



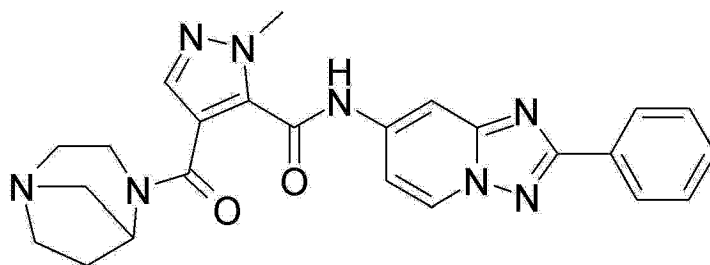
[1249] 使用 5-(2-(环丙基(甲基)氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (70mg, 197  $\mu\text{mol}$ ) 和吗啉 (68.6  $\mu\text{mol}$ , 788  $\mu\text{mol}$ ) 作为起始物料, 以与在实施例 4 中所述相同的方式制备此产物。反应得到灰白色的固体 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡啶-3-甲酸 [2-(环丙基-甲基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (82mg, 98.1%)。质谱:  $m/z = 325.1 (M+H^+)$ 。



[1250] 实施例 129

[1251] 4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺

[1252]

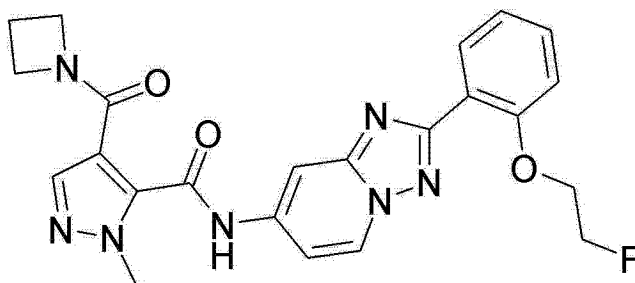


[1253] 将 1-甲基-5-(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-4-甲酸 (100mg, 276  $\mu$ mol)、1,4-二氮杂双环[3.2.1]辛烷二盐酸盐 (102mg, 552  $\mu$ mol)、丙基膦酸酐 (在乙酸乙酯中 50%, 407  $\mu$ l, 690  $\mu$ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (469  $\mu$ l, 2.76mmol) 在四氢呋喃 (4.5ml) 中的混合物在 25°C 搅拌过夜。将混合物施加在碱性硅胶上, 并通过使用二氯甲烷/甲醇 19:1 作为洗脱剂的柱层析纯化, 得到白色固体的 4-(1,4-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷-4-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸(2-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺 (45mg, 35.7%)。熔点: 110.1, 质谱:  $m/z = 457.2 (M+H^+)$ 。

[1254] 实施例 130

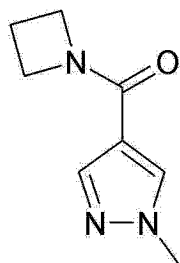
[1255] 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸{2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1256]



[1257] a) 吡啶-1-基-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮

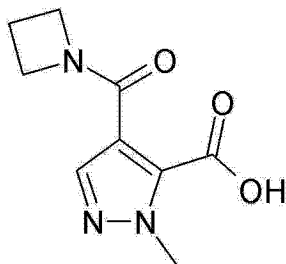
[1258]



[1259] 由 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (1.0g, 7.93mmol) 和吡啶 (475mg, 8.33mmol), 类似于 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸二甲基酰胺 (实施例 97, 步骤 a), 制备此化合物。收率: 1.31g (92%); 浅黄色固体; 质谱:  $m/z = 166.1 ([M+H]^+)$ 。

[1260] b) 4-(吡啶-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸

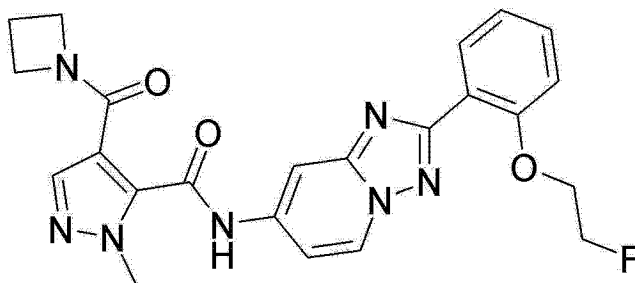
[1261]



[1262] 由吡丁啉-1-基-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-甲酮 (500mg, 3.33mmol), 类似于 4-二甲基氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (实施例 97, 步骤 b) 那样制备此化合物。收率: 548mg (81%); 浅红色固体; 质谱:  $m/z = 210.1 ([M+H]^+)$ 。

[1263] c) 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1264]

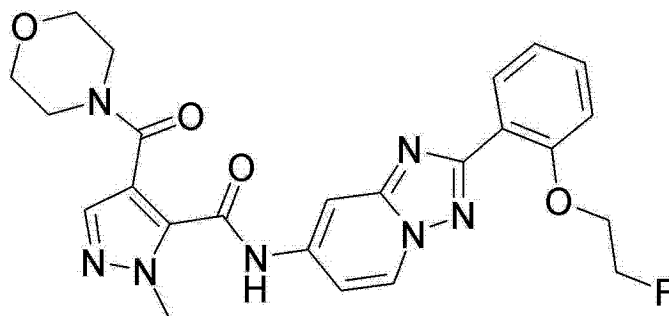


[1265] 由 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (127mg, 0.47mmol) 和 4-(吡丁啉-1-羰基)-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (130mg, 0.62mmol), 类似于 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺) (实施例 100) 那样制备此化合物。收率: 95mg (33%); 灰白色的固体; LC-MS:  $m/z = 464.2 ([M+H]^+)$ 。

[1266] 实施例 131

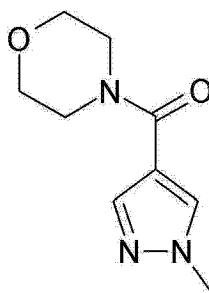
[1267] 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1268]



[1269] a) (1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基-甲酮

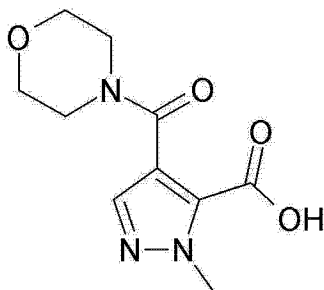
[1270]



[1271] 向 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (2.00g, 15.9mmol) 在 DCM(100ml) 和 TEA(8.80ml, 63.5mmol) 的溶液中, 在氮气氛下在室温添加 EDC HCl(3.65g, 19.0mmol) 和 HOBT(2.57g, 19.0mmol), 并搅拌 30min。随后向反应混合物添加吗啉 (1.68ml, 19.0mmol), 并继续搅拌 18h。当反应完成时 (通过 TLC 监测), 将反应混合物用水和 DCM 稀释。将有机层分离, 经过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并浓缩, 以得到粗制产物。柱层析提供了灰白色固体的所需产物。收率: 1.20g(39%); 质谱:  $m/z = 196.4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[1272] b) 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸

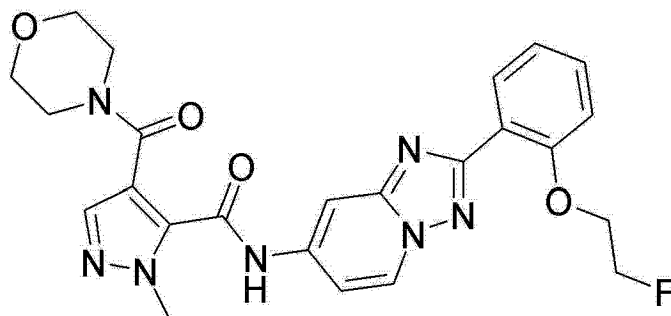
[1273]



[1274] 由 (1-甲基-1H-吡唑-4-基)-吗啉-4-基-甲酮 (1.20g, 6.15mmol), 类似于 4-二甲基氨基甲酰基-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (实施例 97, 步骤 b) 那样制备此化合物。收率: 1.05g(71%); 灰白色的固体; 质谱:  $m/z = 240.2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[1275] c) 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 {2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺

[1276]

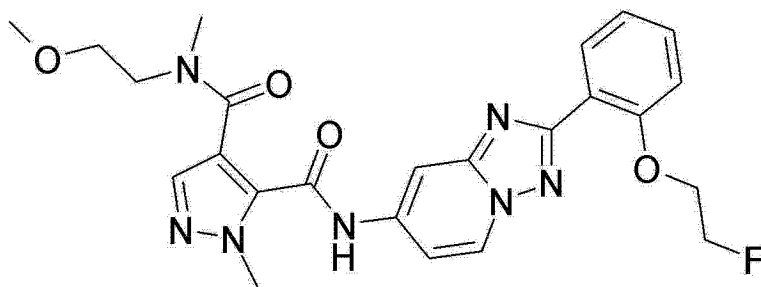


[1277] 由 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (104mg, 0.38mmol) 和 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 (130mg, 0.54mmol), 类似于 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-((2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-酰胺) (实施例 100), 制备此化合物。收率: 76mg(28%); 灰白色的固体; LC-MS:  $m/z = 494.4$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )。

[1278] 实施例 132

[1279] 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺)4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-酰胺]

[1280]

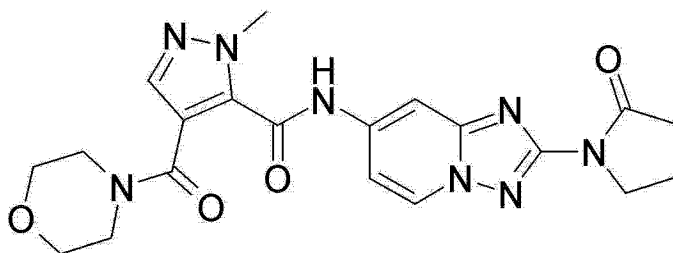


[1281] 由 2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-胺基 (110mg, 0.40mmol) 和 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-2H-吡唑-3-甲酸 (实施例 99, 步骤 b) (130mg, 0.54mmol), 类似于 2-甲基-2H-吡唑-3,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 3-({2-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基}-酰胺) (实施例 100), 制备此化合物。收率: 70mg (23%); 灰白色的固体; LC-MS:  $m/z = 496.4$  ( $[M+H]^+$ )。

[1282] 实施例 133

[1283] 甲基-4-(吗啉-4-羰基)-N-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1H-吡唑-5-甲酰胺

[1284]



[1285] 向氩吹扫过的 N-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)-1-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-1H-吡唑-5-甲酰胺 (40mg, 92.1  $\mu$ mol) 在二噁烷 (1.84ml) 中的溶液中, 添加吡咯烷-2-酮 (8.47  $\mu$ l, 111  $\mu$ mol)、碳酸铯 (42.0mg, 129  $\mu$ mol)、三(二亚苄基丙酮)二钨(0) (1.69mg, 1.84  $\mu$ mol) 和 4,5-双(二苄基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (2.13mg, 3.68  $\mu$ mol)。将所得的混合物加热至 100°C, 并在氩气氛下搅拌过夜。将粗制物质施加在 SiO<sub>2</sub> 上, 经过 5g SiO<sub>2</sub> 柱, 使用庚烷/乙酸乙酯 10-100% 乙酸乙酯/甲醇 2% 作为洗脱剂, 通过急骤层析纯化, 得到浅黄色固体的 2-甲基-4-(吗啉-4-羰基)-2H-吡唑-3-甲酸 [2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-酰胺 (23mg, 57%)。熔点: 269.9, 质谱:  $m/z = 439.1$  ( $M+H^+$ )。

[1286] 实施例 A

[1287] 可以以常规方式生产包含以下成分的薄膜包衣片剂:

[1288]

<u>成分</u>	<u>每片</u>	
内核:		
式(I)的化合物	10.0 mg	200.0 mg
微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
Povidone K30	12.5 mg	15.0 mg
淀粉乙醇酸钠	12.5 mg	17.0 mg
硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
(内核重量)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜衣:		
羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
滑石	1.3 mg	2.6 mg
氧化铁(黄)	0.8 mg	1.6 mg
二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

[1289] 对活性成分进行筛分并将其与微晶纤维素混合,并将该混合物用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。将该颗粒与淀粉乙醇酸钠和硬脂酸镁混合并压制从而分别产生 120 或 350mg 的内核。用上述薄膜衣的水溶液 / 悬浮液涂敷内核。

[1290] 实施例 B

[1291] 可以以常规方式生产包含以下成分的胶囊:

[1292]

<u>成分</u>	<u>单位胶囊</u>
式(I)的化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

[1293] 将组分筛分、混合并填充到 2 号大小的胶囊中。

[1294] 实施例 C

[1295] 注射液可以具有以下组成:

[1296] 式 (I) 的化合物	3.0mg
[1297] 聚乙二醇 400	150.0mg
[1298] 乙酸	适量调至 pH 5.0
[1299] 注射液用水	调至 1.0mL

[1300] 将活性成分溶解在聚乙二醇 400 和注射用水（一部分）的混合物中。用乙酸将 pH 调至 5.0。通过加入剩余量的水将体积调至 1.0mL。过滤溶液，适当过量地装入小瓶中并灭菌。

[1301] 实施例 D

[1302] 可以以常规方式生产包含以下成分的软明胶胶囊：

[1303]

胶囊内含物

式(I)的化合物	5.0 mg
黄蜡	8.0 mg
氢化豆油	8.0 mg
部分氢化的植物油	34.0 mg
豆油	110.0 mg
胶囊内含物的重量	165.0 mg
明胶胶囊	
明胶	75.0 mg
甘油 85 %	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (干物质)
二氧化钛	0.4 mg
氧化铁黄	1.1 mg

[1304] 将活性成分溶解在其他成分的温热熔物中并将混合物装入具有适当尺寸的软明胶胶囊中。根据常规方法处理填充的软明胶胶囊。

[1305] 实施例 E

[1306] 可以以常规方式生产包含以下成分的小药囊：

[1307]

式(I)的化合物	50.0 mg
乳糖，细粉	1015.0 mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0 mg
羧甲基纤维素钠	14.0 mg
聚乙烯吡咯烷酮 K 30	10.0 mg
硬脂酸镁	10.0 mg
调味添加剂	1.0 mg

[1308] 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合并用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物制粒。将该颗粒与硬脂酸镁及调味添加剂混合并装入小药囊中。