

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101535307 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 30

(21) 申请号 200780037450. 6

A61P 37/00(2006. 01)

(22) 申请日 2007. 08. 30

A61P 35/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

061198313 2006. 08. 30 EP

071087696 2007. 05. 23 EP

(56) 对比文件

CN 1541216 A, 2004. 10. 27, 说明书第 11 页第 3 段至第 24 页第 1 段.

WO 2004/072072 A1, 2004. 08. 26, 说明书第 1 页第 2 行至第 87 页第 5 行.

WO 2006/018735 A2, 2006. 02. 23, 说明书第 [0001]-[0294] 段.

WO 2006/038116 A2, 2006. 04. 13, 说明书第 1 页第 5 行至第 81 页第 1 行.

Chiji Yamazaki et al..Cyclization of Isothiosemicarbazones. Part 10. A Novel Route to 2-Amino[1, 2, 4]triazolo[1, 5-a]pyridine Derivatives. 《Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1》. 1994, (第 7 期), 825-828.

Matthias Nettekoven et al..Synthetic Access to 2-Amido-5-aryl-8-methoxy-triazolopyridine and 2-Amido-5-morpholino-8-methoxy-triazolopyridine Derivatives as Potential Inhibitors of the Adenosine Receptor subtypes. 《Synthesis》. 2003, (第 10 期), 1649-1652.

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 04. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2007/059051 2007. 08. 30

(87) PCT申请的公布数据

W02008/025821 EN 2008. 03. 06

(73) 专利权人 塞尔佐姆有限公司

地址 英国剑桥郡

(72) 发明人 F·威尔逊 N·拉姆斯登 K·贝尔

A·坎斯菲尔德 S·伯克哈特

J·泰勒 M·苏诺斯

D·米德尔米斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

72001

代理人 谭明胜 李连涛

审查员 张建英

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/437(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

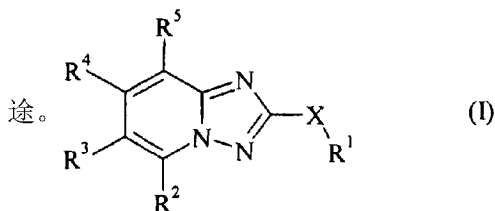
权利要求书6页 说明书55页

(54) 发明名称

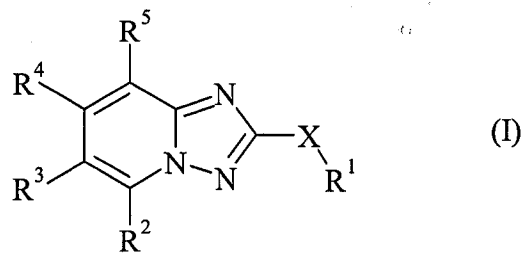
作为激酶抑制剂的三唑衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中X和R¹至R⁵具有如说明书和权利要求书所述含义。所述化合物可用作蛋白激酶抑制剂,特别是 Itk 或 PI3K 的抑制剂,以用于治疗或预防免疫性、炎性或过敏性障碍。本发明还涉及包含所述化合物的药物组合物,此类化合物的制备以及作为医药的产品和用途。



1. 式 (I) 化合物或其药学可接受的盐,



其中

X 是 NR^6 ;

R^1 是 C_{1-6} 烷基; $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$; $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$; $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7\text{R}^{7a})$, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个 OH 取代;

R^2 是 R^{5a} , R^3 是 T^2 ;

R^4 、 R^5 独立地选自 H 和 CH_3 ; R^{5a} 为 H 或 CH_3 ;

R^6 、 R^{7a} 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R^7 是 T^1 ; 或 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个 R^8 取代;

R^8 是 OH; OCH_3 ; 环己基或苯基;

T^1 是环丙基; 环己基; 呋喃基; 异噁唑基; 或苯基;

T^2 是 T^3 ;

T^3 是噻吩基; 吡啶基; 嘧啶基; 咪唑基; 二氢苯并呋喃基; 苯并二噁烷基; 苯并间二氧杂环戊烯基; 喹啉基; 异喹啉基; 苯基; 其中 T^3 任选被一个或多个 R^{14} 取代;

R^{14} 是 Cl; F; COOH ; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$; $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; NH_2 ; $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$; $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $\text{NCH}_3\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; CH_3 或 CF_3 。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 是 H 或 CH_3 。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^7 是甲基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 T^1 是环丙基; 环己基; 或呋喃基。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 T^3 是未取代的或者被至多 3 个相同或不同的 R^{14} 取代。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{14} 是 F; Cl; NH_2 ; OH; OCH_3 ; OCF_3 ; $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; CH_3 ; CF_3 ; $\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$; $\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHC}(\text{CH}_3)_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$; $\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; 或 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 。

7. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

N-[6-(3- 甲烷磺酰基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(3- 乙酰氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(4- 甲氧基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(1H- 咪唑 -5- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(1H- 咪唑 -4- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺;

N-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
N-[6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-(6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-[6-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-[6-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
5-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺；
N-[6-(3-二甲基氨磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(2,5-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-{6-[3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
N-[6-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-甲基-丁酰胺；
2-环己基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
2-甲氧基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
呋喃-2-甲酸[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
异噁唑-5-甲酸[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]酰胺；
N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-苯基-丙酰胺；
N-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙酰胺；
N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丙酰胺；
呋喃-2-甲酸[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
N-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
N-[6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
N-[6-(3-氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺；
3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基苯甲酰胺；
5-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
4-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺；
N-[6-(3-甲基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

N-[6-(3- 异丙基氨磺酰基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 叔丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺 ;
N-(6- 异喹啉 -6- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基) 乙酰胺 ;
N-[6-(4- 羟基 -3,5- 二甲基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(4- 羟基 -3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(2- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
环丙烷甲酸 [6-(6- 氨基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 酰胺 ;
N-[6-(4- 羟基 -3- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]-3,3- 二甲基 - 丁酰胺 ;
N-[6-(3- 甲烷磺酰基氨基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 甲烷磺酰基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 丁酰胺 ;
N-(6- 噻啶 -5- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基)- 乙酰胺 ;
N-[6-(5- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3,5- 二氟 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 三氟甲基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-{6-[5-(2- 羟基 - 乙基氨磺酰基)- 吡啶 -3- 基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基 }- 乙酰胺 ;
N-(6- 噻吩 -3- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基)- 乙酰胺 ;
N-(8- 甲基 -6- 吡啶 -3- 基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基)- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 甲烷磺酰基 - 苯基)-8- 甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 羟基 -4- 甲氧基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(6- 三氟甲基 - 吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(4- 氯 -3- 甲烷磺酰基 - 苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;
N-[6-(3- 氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基] 乙酰胺 ;
N-{6-[3-(甲烷磺酰基甲基氨基) 苯基]-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基 } 乙酰胺 ;
N-[6-(6- 氨基吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 苯甲酰胺 ;
环己烷甲酸 [6-(3- 甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 酰胺 ;
环丙烷甲酸 [6-(3- 甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 酰胺 ;
N-[6-(5- 甲烷磺酰基氨基吡啶 -3- 基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -2- 基]- 乙酰胺 ;

N-[6-(6-氯-5-甲磺酰基氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-[6-(5-丁基氨基磺酰基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺;
3-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲酸;

N-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

4-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺;

N-(6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(3,4-二甲氧基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(6-(4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-[6-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-[6-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-[6-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-(6-异喹啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺;

N-(6-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺;

N-[6-(6-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-{6-[3-(2-甲氧基-乙基氨基磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺;

N-{6-[3-(3-羟基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺;

N-(6-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基磺酰基]-苯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺;

N-{6-[3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基氨基磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺;

N-[6-(5-氨基磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-{6-[5-(3,3,3-三氟-丙基氨基磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺;

N-[6-(5-叔丁基氨基磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺;

N-{6-[5-(2-乙基-丁基氨基磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺;

2-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-乙醇;

N-(5-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N-(8-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;

N,N-二甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺;
N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;
N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺;
1-(2-羟乙基)-3-(6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脒;

1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脒;

1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-甲基脒;

6-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺;

[6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]氨基甲酸甲酯;和

N-(6-(4-羟基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺。

8. 一种药物组合物,其包含权利要求1的化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体,任选与一种或多种其它药物组合物组合。

9. 权利要求8的药物组合物,其包含一种或多种另外的化合物或其药学可接受的盐,该另外的化合物或其药学可接受的盐选自权利要求1的化合物并且不是所述第一化合物;与权利要求1的化合物不同的Itk抑制剂;与权利要求1的化合物不同的PI3K抑制剂,甾族化合物,白三烯拮抗药,抗组织胺药,环孢霉素或雷帕霉素。

10. 权利要求1的化合物或其药学可接受的盐制备用于治疗或预防与PI3K相关的疾病和障碍的药物的用途。

11. 权利要求1的化合物或其药学可接受的盐制备用于治疗或预防与PI3K相关的免疫性或炎症性疾病的药物的用途。

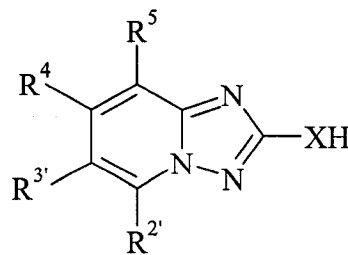
12. 权利要求11的用途,用于制备治疗或预防与PI3K相关的自身免疫性疾病;急性或慢性炎症的药物。

13. 权利要求11的用途,用于制备治疗或预防与PI3K相关的克罗恩病或溃疡性结肠炎的药物。

14. 权利要求1的化合物或其药学可接受的盐制备用于治疗或预防与PI3K相关的癌症或心血管障碍的药物的用途。

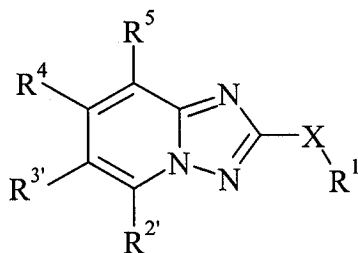
15. 制备权利要求1的化合物的方法,其包括以下步骤:

(a) 使式(II)三唑



II

其中 $R^{2'}$ 是 R^{5a} 、 $R^{3'}$ 是 Br, X、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 具有权利要求 1 所示含义, 与 R^1-X' 反应, 其中 X' 是用于与残基 XH 取代反应的适宜离去基团并且 R^1 具有权利要求 1 所示含义, 得到式 (III) 三唑

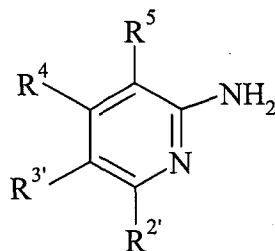


III

; 和

(b) 使三唑 (III) 与硼酸 $T^2-B(OH)_2$ 在 Suzuki 反应中反应, 得到式 (I) 化合物, 其中 T^2 具有如权利要求 1 所示的含义。

16. 权利要求 15 的方法, 其中, 其中的 X 是 NH 的式 (II) 三唑是通过使式 (IV) 吡啶



IV

与乙氧基羰基异硫氰酸酯反应, 在羟胺存在下成环之后得到式 (II) 三唑制备的。

17. 权利要求 15 或 16 的方法, 其中, 其中的 X 是 NH 并且 R^1 是 $C(O)R^7$ 的式 (III) 三唑是通过使式 (II) 三唑与酰氯 $R^7-C(O)Cl$ 反应, 任选个别的二酰化副产物部分水解之后产生式 (III) 三唑制备的。

作为激酶抑制剂的三唑衍生物

[0001] 本发明涉及一类新颖的激酶抑制剂,包括其药学可接受的盐、前药和代谢物,它们可用于调节蛋白激酶活性以调节细胞活性例如信号转导、增殖、分化、程序性细胞死亡、迁移和细胞因子分泌。更具体地,本发明提供了化合物,其抑制、调节和/或调节激酶活性特别是 Itk 或 PI3K 活性,以及涉及上文所述细胞活性的信号转导通路。此外,本发明涉及包含所述化合物的药物组合物,例如用于治疗例如免疫性、炎性和过敏性障碍的疾病,以及制备所述化合物的方法。

[0002] 蛋白激酶参与信号事件,其控制对细胞外介质或刺激物如生长因子、细胞因子或趋化因子应答中细胞的活化、生长、分化和生存。通常,这些激酶分为两类,优选磷酸酪氨酸残基的那些以及优磷酸丝氨酸和/或苏氨酸残基的那些。酪氨酸激酶包括跨膜生长因子受体例如表皮生长因子受体 (EGFR) 和溶胞非受体激酶如 Src 家族激酶 (Lck 和 Lyn), Syk 家族激酶 (ZAP-70 和 Syk) 以及 Tec 家族激酶 (例如 Itk)。

[0003] 不适宜的高蛋白激酶活性与许多疾病有关,包括癌症、代谢疾病、免疫性疾病和炎性障碍。这直接或间接通过因酶的变异、过表达或不适宜活化的控制机制的缺乏而引起。在所有这些情况下,激酶的选择性抑制期待具有有益的作用。

[0004] 蛋白酪氨酸激酶 - 包括受体酪氨酸激酶和非受体激酶 - 对于免疫系统细胞的活化和增殖是必需的。在肥大细胞免疫受体活化的最早可检测的事件中, T 细胞和 B 细胞是非受体酪氨酸激酶的刺激。免疫受体例如高亲和力 IgE 受体 (Fc ϵ RI)、T 细胞抗原受体 (TCR) 和 B 细胞受体 (BCR), 组成了抗原结合亚单位和信号转导亚单位。信号转导链包含免疫受体酪氨酸 - 基的激活基序 (ITAMS) 的一种或多种复制品。对于 TCR 活化,位于 CD3 分子中的 ITAMS 被磷酸化,其是通过 Lck 和 Fyn (两种 Src 家族酪氨酸激酶),接着补充和活化 ZAP-70 (酪氨酸激酶的 Syk 家族的成员)。然后这些活化的酪氨酸激酶磷酸化下游转接分子例如 LAT (T 细胞活化的连接子) 和 SLP-76 (76kDa 的含 SH2 域的白细胞蛋白)。此步骤导致多重下游信号分子例如可诱导的 T 细胞激酶 (Itk)、PLC γ 1 和 PI3 激酶 (PI3K) 的活化 (Wong, 2005, Current Opinion in Pharmacology 5, 1-8)。

[0005] 现在 Tec 家族包括五个成员 (Tec、Btk、Itk、Rlk 和 Bmx),它们主要通过造血细胞表达,并且在发信号穿过免疫受体例如高亲和力 IgE 受体 (Fc ϵ RI)、T 细胞抗原受体 (TCR) 和 B 细胞受体 (BCR) 中发挥核心作用 (Smith et al., 2001, Bioessays 23, 436-446)。Tec 家族成员共享有共同的蛋白区域组织。它们具有氨基酸末端普列克底物蛋白同源域 (Pleckstrin Homology domain)、有一种或两种富含脯氨酸区域的 Tec 同源域、Src 同源 3 (SH3) 和 2 (SH2) 蛋白相互作用域以及羧基末端激酶域。Tec 家族激酶的活化需要多个步骤:通过它们的普列克底物蛋白同源域补充到质膜中,通过 Src 家族激酶的磷酸化,以及与蛋白相互作用,所述蛋白将它们带到免疫受体信号复合物的附近 (Schwartzberg et al., 2005, Nature Reviews Immunology 5, 284-295)。

[0006] Tec 家族激酶对于 B 细胞发育和活化是必需的。具有突变型 Btk 的患者显示出 B 细胞发育受阻,导致几乎完全缺乏 B 细胞和浆细胞、Ig 水平降低和体液免疫应答受损 (Smith et al., 2001, Bioassays 23, 436-446)。

[0007] 此外, Tec 激酶在肥大细胞活化中通过高亲和力 IgE 受体 (Fc ϵ RI) 发挥着作用。Itk 和 Btk 在肥大细胞中表达, 并且通过 Fc ϵ RI 交联活化 (Hata et al., 1998, J. Biol. Chem. 273, 19979-10987)。在 Itk⁻ 缺陷小鼠中, 当用过敏源通过气道攻击时, 急性和晚期炎性过敏性应答显著降低。重要的是, 即使是野生型水平的过敏源 - 特异性 IgE 和 IgG1, 气道肥大细胞脱颗粒作用受损 (Forssell et al., 2005, Am. J. Respir. Cell Mol. Bio. 32, 511-520)。

[0008] T 细胞表达三种 Tec 激酶 (Itk、Rlk 和 Tec), 它们与 T 细胞受体 (TCR) 发信号有关 (Berg et al., 2005, Ann. Rev. Immunol. 23, 549-600)。遗传学处理小鼠的研究给出了有关 Itk 的生理和病理生理功能的重要信息, 在所述小鼠中编码 Itk 蛋白的基因被敲除。TCR 刺激之后, Itk⁻ 缺陷 (Itk^{-/-}) 小鼠显示出钙代谢缺乏 (Liu et al., 1998, J. Exp. Med. 187, 1721-1727)。此外, Itk^{-/-} 小鼠特异性缺乏 T 辅助细胞 2 (T_H2) 细胞发育 (Fowell et al., 1999, Immunity 11, 399-409; Schaeffer et al., 1999, Science 284, 638-641)。T_H2⁻ 细胞应答在过敏性哮喘的病理中发挥作用, 该病理的特征为肺中 T_H2 细胞数目增加、T_H2 细胞因子分泌增加和粘液产生。在过敏性哮喘的小鼠模型中, Itk⁻ 缺陷小鼠显示出白介素 5 (IL-5) 和白介素 13 (IL-13) 分泌减少, 粘液产生减少以及肺中 T 细胞浸润减少 (Mueller and August, 2003, J. Immunol. 170, 5056-5063)。此研究表明对于过敏性哮喘的病理学而言 Itk 是重要的, 并且表明对于哮喘而言 Itk 是潜在的治疗靶。此观点进一步由选择性抑制 Itk 激酶活性的化合物的研究所证实 (Lin et al., 2004, Biochemistry 43, 11056-11062)。

[0009] 相比之下, 特应性皮炎 (一种 T_H2 细胞介导的疾病) 患者的 T 细胞中 Itk 表达升高 (Matsumoto et al., 2002, Int. Archiv. Allergy Immunol 129, 327-340)。综合起来, 这些报告表明, 假如可以鉴定具有充分有效和选择性的抑制剂, 对于免疫性、炎性和过敏性障碍而言, Itk 是一种适宜的治疗靶。

[0010] 磷酸肌醇 3- 激酶 (还称为磷脂酰肌醇 3- 激酶, PI3K) 代表了一组双重 - 特异性激酶, 它们作为脂质和蛋白激酶在众多细胞内发信号事件中例如在 T- 细胞受体发信号中发挥关键作用 (Cantley LC, 2002, Science 296 (5573) :1655-7; Vanhaesebroeck B et al., 2001, Annu. Rev. Biochem. 70 :535-602; Bondeva T et al., 1998, Science 282 (5387) : 293-6)。

[0011] PI3K 属于发信号脂质激酶的超家族, 其在 3' -OH 基团处催化磷脂酰肌醇 -4, 5- 二磷酸酯 (PtdIns (4, 5)P₂ 或磷脂酰肌醇 (PtdIns) 的磷酸化, 产生第二信使磷脂酰肌醇 -3, 4, 5- 三磷酸酯 (PtdIns (3, 4, 5)P₃) 或磷脂酰肌醇 -3- 磷酸酯 (PtdIns (3)P)。PtdIns (3, 4, 5)P₃ 可以通过含有 SH2 的肌醇磷酸酯酶 (SHIP) 转化成 PtdIns (3, 4)P₂, 或者可以通过磷酸酯酶和紧张蛋白同系物 (tensin homologue, PTEN) 磷酸酯酶的脱磷酸化而重新产生 PtdIns (4, 5)P₂。3' - 磷酸化的磷酸肌醇类 PtdIns (3, 4, 5)P₃、PtdIns (3, 4)P₂ 和 PtdIns (3)P 通过直接脂质 - 蛋白质相互作用来补充并活化不同的发信号蛋白 (PtdIns 结合蛋白; PtdIns-BPs) (Fruman DA et al., 1998, Annu. Rev. Biochem. 67 :481-507; Hawkins PT et al., 2006, Biochem. Soc. Trans. 34 :647-62)。

[0012] 磷脂酰肌醇 -3, 4, 5- 三磷酸酯 (PtdIns (3, 4, 5)P₃) 具有重要作用, 其作为第二信使通过脂质结合域例如各种细胞蛋白的普列克底物蛋白同源性 (PH) 域的平台起作用。这些包括触发下游激酶级联的激酶 (例如 3- 磷酸肌醇 - 依赖性蛋白激酶 1 (PDK1) 和

蛋白激酶 B(PKB)/Akt), 以及控制少许鸟苷三磷酸酶 (GTPases) 活性的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (例如 Vav 和 P-Rex) (Wymann MP et al., 2005, *Curr Opin Cell Biol.* 17(2) :141-9; Wymann MP et al., 2003, *Trends Pharmacol. Sci.* 24(7) :366-76; Stephens L et al., 1998, *Science* 279(5351) :710-4)。

[0013] 据认为, PI3- 激酶活化与各种信号转导通路有关, 包括对细胞增殖、细胞分化、细胞生长、细胞存活、细胞凋亡、粘附、趋化作用、侵袭、细胞支架重排、细胞形状改变、泡囊运输和代谢途径所必需的那些。PI3K 显示出与白细胞活化的许多方面有关 (Rommel C et al., 2007, *Nat. Rev. Immunol.* 7(3) :191-201; Ruckle T et al., 2006, *Nat. Rev. Drug Discov.* 5(11) :903-18)。

[0014] 已鉴定了不同类型的 PI3K, 并且根据它们的一级和二级结构、调节模式和底物特异性分类成三类。I 类 PI3K 是到目前为止研究最广泛的, 并且包括由催化性和调节性接头亚单位组成的异二聚体蛋白, 其性质决定了进一步细分为 IA 类和 IB 类 PI3K。II 类 PI3K 使用 PtdIns 作为体内底物, 产生磷脂酰肌醇 -3- 磷酸酯 (PtdIns(3)P)。一些迹象显示, 类似于 I 类的 II 类酶可以通过外部刺激活化。相比之下, III 类 PI3K, 在人类中由单一种 (hVps34) 代表, 即使是在静息细胞也具有相对高的活性。该 III 类代表了 PI3K 的最古老的形式, 并且像 II 类那样, 使用 PtdIns 作为底物产生 PtdIns(3)P (Falasca M et al., 2007, *Biochem. Soc. Trans.* 35 :211-4; Lindmo K et al., 2006, *J. Cell Sci.* 119 :605-14)。

[0015] IA 类 -PI3K α 、 β 和 δ (PIK3CA、PIK3CB 和 PIK3CD) - 组成含有 SH2- 域的调节亚单位 (p85; 它的 5 种不同亚型已被鉴定), 其与三种催化性亚单位 p110 α 、p110 β 或 p110 δ 中的一种形成复合物 (Bader AG et al., 2005, *Nat. Rev. Cancer* 5(12) :921-9; Bi L et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274(16) :10963-8; Brachmann SM et al., 2005, *Mol. Cell. Biol.* 25(5) :1596-607)。

[0016] PI3K 途径中的遗传多态性还伴随有 2 型糖尿病增加的风险。胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 受体的下游, 通过 I 类 PI3K 发信号来控制生长和发育。此外, 编码增加蛋白质酶活性的 PI3K α 基因的扩增和点突变已经经常被发现于人类癌症中。PI3K β 与调节整联蛋白 α (IIb) β (3) 形成和稳定性有关, 其对于血小板的活化和聚集是必需的。PI3K δ 大多数在造血系统中表达, PI3K δ - 缺陷小鼠是能存活的、能生育的、显得健康的, 并且具有正常的生存期。PI3K δ 在 T- 和 B- 细胞发信号、肥大细胞介导的过敏反应、中性粒细胞氧化性暴发以及可能的渗出中具有重要的作用 (Ali K et al., 2004, *Nature* 431(7011) :1007-11; Okkenhaug K et al., 2002, *Science* 297(5583) :1031-4)。有报道对 PI3K δ 选择性的 PI3K 抑制剂在中性粒细胞活化的动物模型中阻断中性粒细胞活化, 因此为了开发抗炎药物而指向作为靶标的 PI3k δ (Sadhu et al., 2003, *Biochem. Biophys. Res. Communications* 308, 764-769)。

[0017] PI3K γ , IB 类 (PIK3CG) 的唯一成员, 与两种调节亚单位 p101 和 p84 结合, 其控制它们的表达、活化和亚细胞定位。PI3K γ 活化是由百日咳 - 毒素 - 敏感的 G α i- 偶合的 G- 蛋白 - 偶合受体 (GPCRs) 的活化驱动的, 并且是由其催化域与 G 蛋白的亚 β γ 单位和 Ras 的直接联系介导的 (Stephens L et al., 1994, *Cell* 77(1) :83-93; Leopoldt D et al., 1998, *Biol. Chem.* 273(12) :7024-9)。

[0018] 若干蛋白质, 例如 Ras、促细胞分裂剂 - 活化的蛋白激酶 (MAPK) 激酶 (MEK)、磷酸

二酯酶 (PDE)、p101 和 p84, 可以结合到 PI3K γ , 表明了除了其酶活性以外的蛋白质 - 支架功能。PI3K γ 还显示出直接的磷酸化, 并且活化 MEK, 以及调节 G β γ - 依赖性的 JNK 活性的调节 (Lopez-Illasaca M et al., 1997, Science 275(5298) :394-7 ;Rubio I et al., 1997, Biochem J. 326 :891-5 ;Stephens LR et al., 1997, Cell 89(1) :105-14 ;Voigt P et al., 2006, J Biol Chem. 281(15) :9977-86)。

[0019] 小鼠 PI3K γ 蛋白是由 Pik3cg 基因座编码的。在常规小鼠设施中, 缺乏功能性 PI3K γ 的小鼠 (PI3K γ -/- 小鼠) 是能存活的、能生育的, 并且显示正常的生存期。进一步的研究揭示, 当用 GPCR 激动剂例如甲酰基化的细菌肽 (N- 甲酰基 -Met-Leu-Phe, fMLP)、补体 C5a 或白介素 8 (IL-8) 刺激时, 这些小鼠的中性粒细胞不能产生 PtdIns (3, 4, 5) P3。此发现证实, PI3K γ 是唯一的 PI3K 亚型, 其中性粒细胞中与这些 GPCR 偶合 (Hirsch E et al., 2000, Science 287(5455) :1049-53 ;Sasaki T et al., 2000, Science 287(5455) :1040-6 ;Li Z et al., 2000, Science 287(5455) :1046-9)。

[0020] 此外, 蛋白激酶 B (PKB) 的 PtdIns (3, 4, 5) P3- 依赖性活化也在那些中性粒细胞中缺乏, 而 PKB 仍然能够通过 GM-CSF 或 IgG/C3b- 包被的酵母聚糖活化。Pi3kcg-/- 小鼠显示出胸腺细胞发育受损, 并且 neutrophil、单核细胞和嗜曙红细胞群增加。此外, 从 Pi3kcg-/- 小鼠分离的中性粒细胞和巨噬细胞在迁移中以及在对 GPCR 激动剂和趋化性药剂应答的呼吸爆发中显示出严重的缺陷。用敲除小鼠的工作还确定, PI3K γ 肥大细胞活化的基本扩增剂 (Ferguson GJ et al., 2007, Nat. Cell Biol. 9(1) :86-91 ;Condliffe AM et al., 2005, Blood 106(4) :1432-40 ;Patrucco E et al., 2004, Cell 118(3) :375-87 ;Laffargue M et al., 2002, Immunity 16(3) :441-51)。

[0021] 总的来说, IB 类的磷酸肌醇 3- 激酶 PI3K γ 似乎在白细胞运输的控制中是至关重要的, 相应地, PI3K γ 的同种型选择性抑制剂的开发应当是一种有吸引力的抗炎治疗策略 (Knight ZA et al., 2006, Cell 125(4) :733-47 ;Thomas MJ et al., 2005, Eur. J. Immunol. 35(4) :1283-91 ;Camps M et al., 2005, Nat. Med. 11(9) :936-43 ;Barber DF et al., 2005, Nat. Med. 11(9) :933-5)。

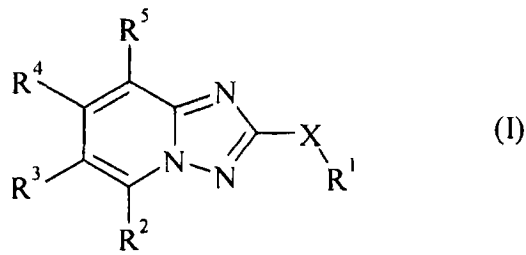
[0022] PI3K γ 在血管细胞和白细胞中均发挥决定性的作用。其控制不同的免疫调节和血管功能如呼吸爆发、细胞补充、肥大细胞反应性、血小板聚集、内皮活化以及平滑肌收缩。这些事件的相对特异性表明, 阻断 PI3K γ 功能可能转变成对疾病有益, 所述疾病如炎症、过敏症、自身免疫、血栓症和大多数心血管障碍如高血压和动脉粥样硬化 (Hirsch E et al., 2006, Thromb. Haemost. 95(1) :29-35)。

[0023] 最近报道了有效的和选择性的 PI3K γ 抑制剂的开发 (Pomel et al., 2006, J. Med. Chem. 49(13) :3857-71)。在急性腹膜炎小鼠模型中用这些化合物治疗引起白细胞补充的减少。

[0024] 因此, 本发明的目的是提供作为激酶抑制剂特别是作为 Itk 或 PI3K 抑制剂的新型化合物, 其可有效地治疗或预防免疫性、炎性、过敏性障碍或者伴随有两种激酶 Itk 和 PI3K 的其它疾病或障碍。此外, 本发明的另一目的是提供所述化合物, 其可有效地治疗或预防仅伴随有 PI3K 的癌症或心血管障碍。

[0025] 因此, 本发明提供式 (I) 化合物

[0026]



[0027] 或其药学可接受的盐、前药或代谢物,其中

[0028] X 是 O ;S 或 NR⁶ ;

[0029] R¹ 是 T¹ ;C₁₋₆ 烷基 ;C(O)OR⁷ ;C(O)R⁷ ;C(O)N(R⁷R^{7a}) ;S(O)₂N(R⁷R^{7a}) ;S(O)N(R⁷R^{7a}) ;S(O)₂R⁷ ;或 S(O)R⁷, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R⁸ 取代 ;

[0030] R²、R³ 中的一个 T² 并且另一个是 R^{5a} ;

[0031] R⁴、R⁵、R^{5a} 独立地选自 H ; 卤素 ;CN ;C(O)OR⁹ ;OR⁹ ;C(O)R⁹ ;C(O)N(R⁹R^{9a}) ;S(O)₂N(R⁹R^{9a}) ;S(O)N(R⁹R^{9a}) ;S(O)₂R⁹ ;S(O)R⁹ ;N(R⁹)S(O)₂N(R^{9a}R^{9b}) ;SR⁹ ;N(R⁹R^{9a}) ;OC(O)R⁹ ;N(R⁹)C(O)R^{9a} ;N(R⁹)S(O)₂R^{9a} ;N(R⁹)S(O)R^{9a} ;N(R⁹)C(O)N(R^{9a}R^{9b}) ;N(R⁹)C(O)OR^{9a} ;OC(O)N(R⁹R^{9a}) ;和 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0032] R⁶、R^{7a}、R⁹、R^{9a}、R^{9b} 独立地选自 H ;和 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0033] R⁷ 是 T¹ ;或 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R⁸ 取代 ;

[0034] R⁸ 是 T¹ ;C₁₋₆ 烷基 ; 卤素 ;CN ;C(O)OR¹¹ ;OR¹¹ ;C(O)R¹¹ ;C(O)N(R¹¹R^{11a}) ;S(O)₂N(R¹¹R^{11a}) ;S(O)N(R¹¹R^{11a}) ;S(O)₂R¹¹ ;S(O)R¹¹ ;N(R¹¹)S(O)₂N(R^{11a}R^{11b}) ;SR¹¹ ;N(R¹¹R^{11a}) ;OC(O)R¹¹ ;N(R¹¹)C(O)R^{11a} ;N(R¹¹)S(O)₂R^{11a} ;N(R¹¹)S(O)R^{11a} ;N(R¹¹)C(O)N(R^{11a}R^{11b}) ;N(R¹¹)C(O)OR^{11a} ;或 OC(O)N(R¹¹R^{11a}), 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0035] T¹ 是 C₃₋₇ 环烷基 ;杂环基 ;或苯基, 其中 T¹ 任选被一个或多个 R¹⁰ 取代 ;

[0036] R¹¹、R^{11a}、R^{11b} 独立地选自 H ;和 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0037] R¹⁰ 是 C₁₋₆ 烷基 ;卤素 ;CN ;C(O)OR¹² ;OR¹² ;氧代 (= O), 其中所述的环是至少部分饱和的 ;C(O)R¹² ;C(O)N(R¹²R^{12a}) ;S(O)₂N(R¹²R^{12a}) ;S(O)N(R¹²R^{12a}) ;S(O)₂R¹² ;S(O)R¹² ;N(R¹²)S(O)₂N(R^{12a}R^{12b}) ;SR¹² ;N(R¹²R^{12a}) ;OC(O)R¹² ;N(R¹²)C(O)R^{12a} ;N(R¹²)S(O)₂R^{12a} ;N(R¹²)S(O)R^{12a} ;N(R¹²)C(O)N(R^{12a}R^{12b}) ;N(R¹²)C(O)OR^{12a} ;或 OC(O)N(R¹²R^{12a}), 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0038] R¹²、R^{12a}、R^{12b} 独立地选自 H ;和 C₁₋₆ 烷基, 其中 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代 ;

[0039] T² 是 T³ ;C(R¹³R^{13a})-T³ ;C(R¹³R^{13a})-C(R^{13b}R^{13c})-T³ ;顺式 C(R¹³) = C(R^{13b})-T³ ;反式 C(R¹³) = C(R^{13b})-T³ ;或 C ≡ C-T³ ;

[0040] R¹³、R^{13a}、R^{13b}、R^{13c} 独立地选自 H ;和 F ;

[0041] T³ 是杂环基 ;杂二环基 ;苯基 ;萘基 ;茛基 ;或茛满基 ;其中 T³ 任选被一个或多个 R¹⁴ 取代 ;

[0042] R¹⁴ 是 C₁₋₆ 烷基 ;卤素 ;CN ;C(O)OR¹⁵ ;OR¹⁵ ;氧代 (= O), 其中所述的环是至少部分饱和的 ;C(O)R¹⁵ ;C(O)N(R¹⁵R^{15a}) ;S(O)₂N(R¹⁵R^{15a}) ;S(O)N(R¹⁵R^{15a}) ;S(O)₂R¹⁵ ;S(O)R¹⁵ ;N(R¹⁵)S(O)₂N(R^{15a}R^{15b}) ;SR¹⁵ ;N(R¹⁵R^{15a}) ;OC(O)R¹⁵ ;N(R¹⁵)C(O)R^{15a} ;N(R¹⁵)S(O)₂R^{15a} ;N(R¹⁵)S(O)R^{15a} ;

$N(R^{15})C(O)N(R^{15a}R^{15b})$; $N(R^{15})C(O)OR^{15a}$; 或 $OC(O)N(R^{15}R^{15a})$, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^{16} 取代;

[0043] R^{15} 、 R^{15a} 、 R^{15b} 独立地选自 H; 和 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选被 R^{17} 取代;

[0044] R^{16} 、 R^{17} 独立地选自卤素; CN ; $C(O)OR^{18}$; OR^{18} ; $C(O)R^{18}$; $C(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)N(R^{18}R^{18a})$; $S(O)_2R^{18}$; $S(O)R^{18}$; $N(R^{18})S(O)_2N(R^{18a}R^{18b})$; SR^{18} ; $N(R^{18}R^{18a})$; $OC(O)R^{18}$; $N(R^{18})C(O)R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)_2R^{18a}$; $N(R^{18})S(O)R^{18a}$; $N(R^{18})C(O)N(R^{18a}R^{18b})$; $N(R^{18})C(O)OR^{18a}$; $OC(O)N(R^{18}R^{18a})$; 和 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代;

[0045] R^{18} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 独立地选自 H; 和 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个相同或不同的卤素取代。

[0046] 在变化或取代可以选自不同变量并且此变化或取代出现不止一次的情况下, 各个变量可以相同或者不同。

[0047] 在本发明含义范围内, 使用以下术语:

[0048] "烷基" 表示直链或分支碳链, 其可含有双键或三键。通常优选的是烷基不含有双键或三键。因此, 术语"烷基" 包括本发明含义范围内的烷基基团以及链烯基和链炔基。烷基碳的每个氢可以被取代基取代。

[0049] " C_{1-4} 烷基" 表示具有 1-4 个碳原子的烷基链, 例如如果存在于分子的末端: 甲基、乙基、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、正丙基、异丙基、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、正丁基、异丁基、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、仲丁基叔丁基, 或者例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_2)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$, 当分子的两个部分由该烷基基团连接时。优选的, C_{1-4} 烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。 C_{1-4} 烷基碳的每个氢可以被取代基取代。

[0050] " C_{1-6} 烷基" 表示具有 1-6 个碳原子的烷基链, 例如如果存在于分子的末端: C_{1-4} 烷基、甲基、乙基、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、正丙基、异丙基、 $-CH=CH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$ 、正丁基、异丁基、 $-CH=CH-CH_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-CH=CH_2$ 、仲丁基; 叔丁基、正戊基、正己基, 或者例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_2)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$, 当分子的两个部分由该烷基基团连接时。优选的, C_{1-6} 烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基和正己基。 C_{1-6} 烷基碳的每个氢可以被取代基取代。

[0051] " C_{3-7} 环烷基" 或 " C_{3-7} 环烷基环" 表示具有 3-7 个碳原子的环状烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己烯基、环庚基。优选的, C_{3-7} 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。环烷基碳的每个氢可以被取代基取代。

[0052] "卤素" 表示氟、氯、溴或碘。通常优选卤素是氟或氯。

[0053] "杂环基" 或 "杂环" 表示环戊烷、环己烷、环庚烷环, 优选环戊烷或环己烷环, 其可含有多至最大数目的双键 (芳族或非芳族环, 其为完全、部分或不饱和的), 其中至少一个碳原子至多 4 个碳原子被选自以下的杂原子取代: 硫 (包括 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$)、氧和氮 (包括 $=N(O)-$), 并且其中该环通过碳或氮原子连接到分子的其它处。杂环的实例是咪喃、噻吩、吡咯、吡咯啉、咪唑、咪唑啉、吡唑、吡唑啉、噁唑、噁唑啉、异噁唑、异噁唑啉、噻唑、噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、噻二唑、噻二唑啉、四氢咪喃、四氢噻吩、吡咯烷、四氢咪唑、吡唑

烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、噻二唑烷、环丁砜、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、四氢咪唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、哌啶、吗啉、四唑、三唑、三唑烷、四唑烷、吡啶因和高哌嗪。”杂环”还表示氮杂环丁烷。相应地，杂环可具有至多 7 个环原子。

[0054] “芳族杂环基”或“芳族杂环”表示环戊烷、环己烷或环庚烷环，优选环戊烷或环己烷环，其含有多至最大数目的共轭环双键。芳族杂环的实例是呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、吡喃鎓、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、三唑和四唑。

[0055] “非芳族杂环基”或“非芳族杂环”表示不同于芳族杂环基或芳族杂环的杂环基或杂环，特别是完全饱和的杂环基或杂环。

[0056] “杂二环基”或“杂二环”表示与苯基、C₃₋₇ 环烷基或另外的杂环稠合以形成二环状环系统的杂环。“稠合”形成二环状环表示两个环通过共享两个环原子而相互连接。杂二环的实例是吲哚、吲哚啉、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、苯并咪唑啉、苯并三唑、[1,24] 三唑并 [1,5a] 吡啶、喹啉、喹唑啉、二氢喹唑啉、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、十氢喹啉、异喹啉、十氢异喹啉、四氢异喹啉、二氢异喹啉、苯并吡啶因、咪唑并哒嗪、吡唑并嘧啶、嘌呤和蝶啶。相应地，杂二环可具有至多 12 个环原子。

[0057] “芳族杂二环基”或“芳族杂二环”表示与苯基或另外的芳族杂环稠合以形成二环状环系统的芳族杂环。“稠合”形成二环状环表示两个环通过共享两个环原子而相互连接。芳族杂二环的实例是吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、[1,24] 三唑并 [1,5a] 吡啶、喹啉、异喹啉、咪唑并哒嗪、吡唑并嘧啶、嘌呤和蝶啶。

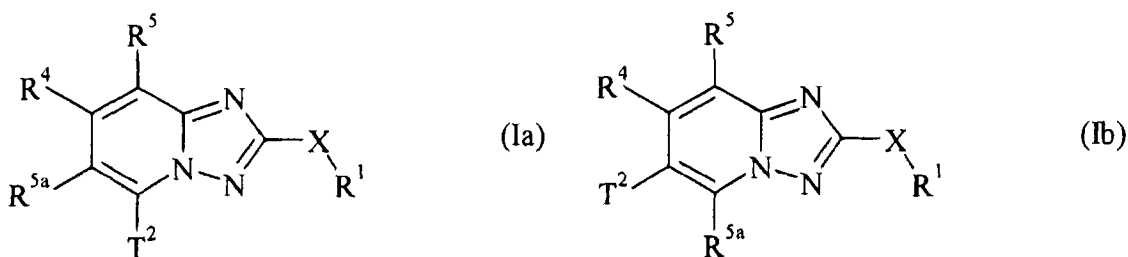
[0058] “非芳族杂二环基”或“非芳族杂二环”表示不同于芳族杂二环基或芳族杂二环的杂二环基或杂二环。

[0059] 优选的式 (I) 化合物是那些化合物，在其中包含的一个或多个残基具有下文所给的含义，优选取代基定义的所有组合为本发明的主题。关于所有优选的式 (I) 化合物，本发明还包括所有互变异构体和立体异构体形式，和它们以任何比例的混合物，以及它们药学可接受的盐。

[0060] 在本发明优选的实施方案中，下文所述取代基独立地具有以下含义。因此，这些取代基的一个或多个可具有下文所给的优选或更优选的含义。

[0061] 本发明优选的化合物是式 (Ia) 或 (Ib) 的那些

[0062]



[0063] 其中 X、T²、R¹、R⁴、R⁵、R^{5a} 具有上文所述含义。

[0064] 优选的，X 是 NR⁶。

- [0065] 优选的, R^6 是 H 或 CH_3 。更优选是 R^6H 。
- [0066] 优选的, R^1 是 $C(O)R^7$ 、 $C(O)OR^7$ 、 $C(O)N(R^7R^{7a})$ 或任选被一个或多个 R^8 取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0067] 优选的, R^4 和 R^5 独立地是 H 或 CH_3 。更优选是 R^4 和 R^5H 。
- [0068] 优选的, R^{5a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。更优选是 $R^{5a}H$ 或 CH_3 , 再更优选 H。
- [0069] 优选的, R^7 是 T^1 ; 未取代的 C_{1-6} 烷基; 或被一个 R^8 取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0070] 优选的, R^7 是甲基。
- [0071] 优选的, R^8 是 T^1 ; OH ; OC_{1-6} 烷基; $(O)O-C_{1-6}$ 烷基; $C(O)NH_2$; $C(O)NH-C_{1-6}$ 烷基; 或 $C(O)N(C_{1-6} \text{烷基})_2$ 。
- [0072] 优选的, T^1 是未取代的 C_{3-7} 环烷基; 未取代的非芳族杂环基; 或未取代的芳族杂环基。
- [0073] 优选的, T^1 是环丙基; 环己基; 呋喃基; 或吡啶基。
- [0074] 优选的, R^{13} 、 R^{13a} 、 R^{13b} 、 R^{13c} 是 H。
- [0075] 优选的, T^2 是 T^3 。
- [0076] 优选的, T^3 是未取代的苯基; 取代的苯基; 未取代的杂环基; 取代的杂环基; 未取代的杂二环基; 或取代的杂二环基。
- [0077] 优选的, T^3 是未取代的或者被至多 3 个相同或不同的 R^{14} 取代。
- [0078] 优选的, T^3 是苯基; 吡咯基; 呋喃基; 噻吩基; 噁唑基; 噻唑基; 吡啶基及其 N-氧化物; 嘧啶基; 咪唑基; 二氢咪唑基; 吡唑基; 喹啉基, 异喹啉基, 苯并间二氧杂环戊烯基, 二氢苯并呋喃基; 二氢苯并噁嗪基; 或苯并二噁烷基。
- [0079] 优选的, R^{14} 是氧代 ($=O$), 其中所述的环至少部分被取代; F ; Cl ; $N(R^{15}R^{15a})$; OR^{15} ; $C(O)OR^{15}$; $C(O)N(R^{15}R^{15a})$; $N(R^{15})S(O)_2R^{15a}$; $S(O)_2N(R^{15}R^{15a})$; $S(O)_2R^{15}$; $S(O)R^{15}$; $N(R^{15})C(O)R^{15a}$; 或任选被一个或多个 R^{16} 取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0080] 优选的, R^{15} 、 R^{15a} 独立地选自 H ; CH_3 ; CH_2CH_3 ; 正丁基; 叔丁基; 异丙基; 2-乙基丁基; CF_3 ; CH_2CH_2OH ; $CH_2CH_2CH_2OH$; $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$; $CH_2CH_2OCH_3$; $CH_2CH_2NH_2$; $CH_2CH_2CF_3$; $CH_2CH_2NHCH_3$; 和 $CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 。
- [0081] 优选的, R^{16} 是 F ; Cl ; Br ; OH ; CH_3 ; 或 CH_2CH_3 。
- [0082] 优选的, R^{14} 是 F ; Cl ; NH_2 ; $NH(CH_3)$; $N(CH_3)_2$; $NH(CH_2)_2OH$; $N((CH_2)_2OH)_2$; OH ; OCH_3 ; OCF_3 ; $OCH(CH_3)_2$; CH_2OH ; CH_2OCH_3 ; CH_2Br ; CH_3 ; CH_2CH_3 ; $CH(CH_3)_2$; $C(CH_3)_3$; CF_3 ; $C(O)OH$; $C(O)OCH_3$; $C(O)OCH_2CH_3$; $C(O)NH_2$; $C(O)NH(CH_3)$; $C(O)(CH_3)_2$; $C(O)NHCH_2CH_3$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_3$; $C(O)NHCH_2CH_2OH$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OH$; $C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$; $C(O)NHCH_2CH_2NH_2$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$; $C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_2NHCH_3$; $C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$; $C(O)N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$; $HNC(O)H_3$; $S(O)_2CH_3$; $S(O)CH_3$; $S(O)_2NH_2$; $S(O)_2NHC(CH_3)_3$; $S(O)_2NHCH_2CH(CH_2CH_3)_2$; $S(O)_2NH(CH_2)_2OH$; $S(O)_2NH(CH_2)_2CF_3$; $S(O)_2NH(CH_2)_3OH$; $S(O)_2NHCH_2C(CH_3)_2CH_2OH$; $S(O)_2NH(CH_2)_2OCH_3$; 或 $NHS(O)_2CH_3$ 。
- [0083] 部分或全部上述基团具有优选含义的式 (I) 化合物也是本发明的对象。
- [0084] 本发明优选的化合物是选自以下的那些:
- [0085] 环丙烷甲酸 [5-(2-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

- [0086] 环丙烷甲酸 [5-(3-氯-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0087] 环丙烷甲酸 (5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；
- [0088] 环丙烷甲酸 [5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0089] 环丙烷甲酸 [5-((E)-苯乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0090] 环丙烷甲酸 [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0091] 环丙烷甲酸 (5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；
- [0092] 环丙烷甲酸 [5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0093] 3-环己基-N-[5-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丙酰胺；
- [0094] 环己烷甲酸 (5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；
- [0095] 呋喃-2-甲酸 [5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0096] 呋喃-2-甲酸 [5-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0097] 3-甲氧基-N-(5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-丙酰胺；
- [0098] N-[6-(3-羟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3,3-二甲基-丁酰胺；
- [0099] 环丙烷甲酸 [6-(2-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0100] N-[6-(4-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0101] 4-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺；
- [0102] 4-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺；
- [0103] 环丙烷甲酸 (5-呋喃-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；
- [0104] N-[5-(3-氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-吡啶-3-基-丙酰胺；
- [0105] 环丙烷甲酸 [5-(3-甲烷磺酰基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0106] 3-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺；
- [0107] N-[6-(3-甲烷磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0108] N-[6-(3-乙酰氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0109] N-[6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0110] N-[6-(1H-吡啶-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0111] N-[6-(1H-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0112] N-[6-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

胺；

[0113] N-[6-(2,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

[0114] N-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；

[0115] N-[6-(5-甲氧基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

[0116] N-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

[0117] N-(6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；

[0118] N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

[0119] N-[6-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；

[0120] N-[6-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0121] 5-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺；

[0122] N-[6-(3-二甲基氨磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0123] N-[6-(2,5-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0124] N-[6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0125] N-{6-[3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；

[0126] N-[6-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0127] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-甲基-丁酰胺；

[0128] 2-环己基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0129] 2-甲氧基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0130] 呋喃-2-甲酸 [6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；

[0131] 异噁唑-5-甲酸 [6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]酰胺；

[0132] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-苯基-丙酰胺；

[0133] N-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0134] N-[6-(5-甲烷磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0135] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙酰胺；

[0136] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丙酰胺；

[0137] 呋喃-2-甲酸 [6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡

啉-2-基]-酰胺；

[0138] N-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0139] N-[6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)乙酰胺；

[0140] N-[6-(3-氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)乙酰胺；

[0141] 3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-6-基)苯甲酰胺；

[0142] 3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-6-基)-N-甲基苯甲酰胺；

[0143] 5-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-6-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；

[0144] 4-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-6-基)苯甲酰胺；

[0145] N-[6-(3-甲基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]乙酰胺；

[0146] N-[6-(3-异丙基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]乙酰胺；

[0147] N-[6-(3-叔丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]乙酰胺；

[0148] N-[6-(3-丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]乙酰胺；

[0149] N-(6-异喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)乙酰胺；

[0150] N-[6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0151] N-[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0152] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0153] 环丙烷甲酸[6-(6-氨基-吡啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-酰胺；

[0154] N-[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-3,3-二甲基-丁酰胺；

[0155] N-[6-(3-甲烷磺酰基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0156] N-[6-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0157] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-丁酰胺；

[0158] N-(6-噻啉-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-乙酰胺；

[0159] N-[6-(5-甲氧基-吡啉-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0160] N-[6-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0161] N-[6-(3,5-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0162] N-[6-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0163] N-{6-[5-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-吡啉-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基}-乙酰胺；

[0164] N-(6-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-乙酰胺；

[0165] N-(8-甲基-6-吡啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基)-乙酰胺；

[0166] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

[0167] N-[6-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啉-2-基]-乙酰胺；

- [0168] N-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0169] N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0170] N-[6-(4-氯-3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0171] N-[6-(3-氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0172] N-{6-[3-(甲烷磺酰基甲基氨基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}乙酰胺；
- [0173] N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-N-苯甲酰胺；
- [0174] 环己烷甲酸[6-(3-甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0175] 环丙烷甲酸[6-(3-甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；
- [0176] N-[6-(5-(甲烷磺酰基氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-N-乙酰胺；
- [0177] N-[6-(6-氯-5-(甲烷磺酰基氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-N-乙酰胺；
- [0178] N-[6-(5-丁基氨磺酰基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺；
- [0179] 3-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲酸；
- [0180] N-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0181] N-(6-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0182] N-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0183] 4-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺；
- [0184] N-(6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0185] N-(6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0186] N-(6-(3,4-二甲氧基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0187] N-(6-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0188] N-(6-(4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0189] N-[6-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

- [0190] N-[6-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0191] N-[6-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0192] N-(6-异喹啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺；
- [0193] N-(6-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺；
- [0194] N-[6-(6-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0195] N-{6-[3-(2-甲氧基-乙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
- [0196] N-{6-[3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
- [0197] N-(6-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨磺酰基]-苯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺；
- [0198] N-{6-[3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
- [0199] N-[6-(5-氨磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0200] N-{6-[5-(3,3,3-三氟-丙基氨磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
- [0201] N-[6-(5-叔丁基氨磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；
- [0202] N-{6-[5-(2-乙基-丁基氨磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺；
- [0203] 2-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-乙醇；
- [0204] N-(5-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0205] N-(8-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0206] N,N-二甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；
- [0207] N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0208] N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0209] 1-(2-羟乙基)-3-(6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲；
- [0210] 1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲；
- [0211] 1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-甲基脲；
- [0212] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺；
- [0213] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯；和

[0214] N-(6-(4-羟基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺。

[0215] 本发明化合物的前药也在本发明范围内。

[0216] “前药”表示衍生物,其通过在生理条件下在生物体内与酶、胃酸等反应例如通过氧化、还原、水解等而转化成本发明化合物,所述各反应是在酶条件下进行的。前药的实例是这样的化合物,其中在本发明化合物中的氨基基团被酰化、烷基化、磷酸化以形成例如二十碳烷酰氨基(eicosanoylamino)、丙氨酰氨基(alanyl amino)、新戊酰氧基甲基氨基,或者其中所述羟基被酰化、烷基化、磷酸化或者转化成硼酸盐/酯,例如乙酰氧基、棕榈酰氧基(palmitoyloxy)、新戊酰氧基、琥珀酰氧基、富马酰氧基、丙氨酰氨基,或者其中所述羧基被酯化或酰胺化。这些化合物可以根据公知方法从本发明化合物制备。

[0217] 式(I)化合物的代谢物也在本发明范围内。

[0218] 术语“代谢物”是指在细胞或生物体优选是哺乳动物中由本发明任一化合物衍生来的所有分子。

[0219] 优选的,该术语与这样的分子相关,即它与在生理条件下存在于任何该细胞或生物体中的任何分子不同。

[0220] 使用各种适宜的方法,本发明化合物的代谢物的结构对于本领域任何人员而言将会是明显的。

[0221] 当发生通式(I)化合物的互变例如酮-烯醇互变时,个别形式例如酮和烯醇形式包括分别的以及一起为任何比率的混合物。同样适用于立体异构体,例如对映体、顺/反异构体、构象异构体等。

[0222] 如果需要,可以通过本领域公知的方法分离异构体,例如通过液相色谱法。通过使用例如手性固相法同样适用于对映异构体。此外,可以通过将它们转化成非对映异构体而分离对映异构体,即与对映异构体纯的辅助化合物偶合,接着分离所得非对映异构体,再裂解所述辅助残基。另选的,式(I)化合物的任何对映异构体可以使用光学纯起始物质从立体选择性合成获得。

[0223] 在式(I)化合物含有一个或多个酸性或碱性基团的情况下,本发明还包括它们相应的药学或毒理学可接受的盐,特别是它们的药学可用的盐。因此,含有酸性基团的式(I)化合物可以根据本发明例如以碱金属盐、碱土金属盐或铵盐使用。此类盐的更确切的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐,或者与氨或有机胺例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸类成的盐。含有一个或多个碱性基团即可以被质子化的基团的式(I)化合物可以以其与无机酸或有机酸的加成盐形式存在并且被使用。适宜的酸的实例包括氯化氢、溴化氢、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水杨酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、苹果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、异烟酸、枸橼酸、己二酸和本领域技术人员已知的其它酸。如果式(I)化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团,则本发明除了提及的盐形式外还包括内盐或内铵盐类(两性离子类)。式(I)的各个盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得,例如通过将它们与有机酸或无机酸或者碱在溶剂或分散剂中接触,或者通过与其它盐作阴离子交换或阳离子交换。本发明还包括式(I)化合物的所有盐,由于生理相容性低,其不直接适用于制药,但是其可用作例如中间体,以用于化学反应或者用于制备药学可接受的盐。

[0224] 术语“药学可接受的”表示经管理机构例如 EMEA (欧洲) 和 / 或 FDA (US) 和 / 或任何其它国家管理机构批准用于动物优选人。

[0225] 本发明进一步包括本发明化合物的所有溶剂合物。

[0226] 本发明提供作为激酶抑制剂尤其是作为 Itk 或 PI3K 抑制剂的式 (I) 化合物。式 (I) 化合物可以抑制这些激酶的一种或两者, 任选地除了上文所述其它激酶以外, 而不受理论的限制。

[0227] 相应地, 本发明化合物可用于预防或治疗免疫性障碍 (例如免疫或自身免疫性疾病)、炎性障碍或过敏性障碍。

[0228] 因此, 本发明另一对象是用作医药的本发明化合物或其药学可接受的盐。

[0229] 本发明再另一对象是本发明化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗或预防与 Itk 或 PI3K 优选 PI3K γ 相关的疾病和障碍的医药的用途。

[0230] “Itk”、“Itk 激酶”或 It 激酶”表示白介素 -2 (IL-2)- 可诱导的 T- 细胞激酶 (也称为 Emt 或 Tsk)。

[0231] 根据本发明, “PI3K”或“PI3 激酶”包括 PI3K 家族的所有成员, 包括 IA 类 (例如 PI3K α 、 β 和 δ)、IB 类 (例如 PI3K γ)、II 类 (例如 PI3K ϵ 、 ζ 和 η) 以及 III 类 (例如 Vps34 酵母同系物)。

[0232] “PI3K γ ”表示 PI3K γ 蛋白, 其为 PI3K 的 IB 类的唯一成员 (也称为 p110- γ)。描述了编码预测 120kD 1050 个氨基酸残基长的多肽的 PI3K γ 蛋白的人 cDNA (Stoyanow et al., 1995, Science 269 :690-693)。人 PI3K γ 蛋白是由 PI3KCG 基因编码, 该基因包含 10 个外显子, 并且位于染色体 7q22 (Kratz et al., 2002, Blood 99 :372-374)。

[0233] “PI3K δ ”表示 PI3K δ 蛋白, 其为 PI3K 的 IA 类的成员 (也称为 p110- δ)。已报道了编码 1,044 个氨基酸的 PI3K δ 蛋白的人 cDNA (Vanhaesebroeck et al., 1997, Proc. Natl. Acad. Sci. 94 :4330-4335)。人 PI3K δ 蛋白是由 PI3KCD 基因编码, 该基因被映射到染色体 1p3.2 (Seki et al., 1997, DNA Research 4 :355-358)。

[0234] 本发明再另一对象是本发明化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗或预防免疫性、炎性或过敏性障碍的医药的用途。

[0235] 更特别的, 优选的障碍是自身免疫性疾病; 器官或骨髓移植排拆; 移植物 - 抗 - 宿主病; 急性或慢性炎症; 接触性皮炎; 牛皮癣; 类风湿性关节炎; 多发性硬化症; I 型糖尿病; 炎性肠病; 克罗恩病; 溃疡性结肠炎; 移植物抗宿主病; 红斑狼疮; 哮喘; 慢性阻塞性肺病 (COPD); 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS); 支气管炎; 结膜炎; 皮炎; 或过敏性鼻炎。

[0236] 相当更优选的是类风湿性关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、牛皮癣、多发性硬化症 (MS)、哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0237] 类风湿性关节炎 (RA) 是一种慢性进行性、致虚弱性炎性疾病, 其染患世界人口的约 1%。RA 是一种相称性多发性关节炎, 其主要染患手和脚的小关节。除了滑膜中的炎症以外, 关节衬套、称为血管翳的组织的侵袭性前端侵袭并破坏局部关节结构 (Firestein 2003, Nature 423 :356-361)。

[0238] 系统性红斑狼疮 (SLE) 是一种由 T 细胞介导的 B 细胞激活而产生的慢性炎性疾病, 其导致肾小球肾炎和肾衰竭。人 SLE 在早期的特征为长期 - 持续自体反应性 CD4⁺ 记忆细胞的扩张 (D' Cruz et al., 2007, Lancet 369 (9561) :587-596)。

[0239] 牛皮癣是一种慢性炎性皮肤病,其染患人口的约 2%。其特征为通常在头皮、肘和膝盖处见到红色、鳞状皮肤斑,并且可能伴随严重的关节炎。该损害是由异常角质化细胞增殖以及炎症细胞浸润到真皮和表皮而引起的 (Schön et al., 2005, New Engl. J. Med. 352 : 1899-1912)。

[0240] 多发性硬化症 (MS) 是一种炎性和脱髓鞘神经病 (demyelinating neurological disease)。其被认为是一种由 CD4+ 的 1 型 T 辅助细胞介导的自身免疫障碍,但是近期研究显示出其它免疫细胞的作用 (Hemmer et al., 2002, Nat. Rev. Neuroscience 3, 291-301)。

[0241] 哮喘是一种复杂的综合征,其在成人和儿童中均具有许多临床表型。其主要特征包括可变速度的气流阻塞、支气管高反应性、和气道炎症 (Busse and Lemanske, 2001, N. Engl. J. Med. 344 : 350-362)。

[0242] 慢性阻塞性肺病 (COPD) 的特征为炎症、不是完全可逆的气流受限、和肺功能逐渐丧失。在 COPD 中,长期吸入刺激物引起异常炎症应答,重新塑造气道、和肺气流限制。吸及的刺激物通常是烟草烟雾,但是职业灰尘和环境污染可变的相关 (Shapiro 2005, N. Engl. J. med. 352, 2016-2019)。

[0243] 尤其是伴随有 PI3K 的疾病和障碍是癌症和心血管障碍。

[0244] 本发明再另一方面是本发明化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗或预防癌症或心血管障碍的医药的用途,更特别的是心肌梗塞、中风、缺血或动脉粥样硬化。

[0245] 癌症包括一组特征为异常细胞的不可控生长和蔓延的疾病。所有类型的癌症通常包括在控制细胞生长、分化和生存中的某些异常,导致细胞恶性生长。促成所述细胞恶性生长的关键因素是独立于生长信号、对抗生长信号不敏感、细胞凋亡的逃避、无限复制的潜能、持续的血管生成、组织侵袭和转移、以及基因组不稳定性 (Hanahan and Weinberg, 2000. The Hallmarks of Cancer. Cell 100, 57-70)。

[0246] 通常,癌症分类为血液癌 (例如非白血性白血病和淋巴瘤) 和实体癌例如肉瘤和癌 (例如脑癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌)。

[0247] 本发明另一对象是在有需要治疗的哺乳动物患者中治疗、控制、延缓或预防一种或多种选自伴有 Itk 和 PI3K 的疾病和障碍的病情的方法,其中该方法包括给所述患者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学可接受的盐。

[0248] 再另一对象是在有需要治疗的哺乳动物患者中治疗、控制、延缓或预防一种或多种选自以下的病情的方法:免疫性;炎性;和过敏性障碍,其中该方法包括给所述患者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学可接受的盐。

[0249] 更特别的,所述的一种或多种病情选自:自身免疫性疾病;器官或骨髓移植排拆;移植物-抗-宿主病;急性或慢性炎症;接触性皮炎;牛皮癣;类风湿性关节炎;多发性硬化症;I 型糖尿病;炎性肠病;克罗恩病;溃疡性结肠炎;移植物抗宿主病;红斑狼疮;哮喘;慢性阻塞性肺病 (COPD);急性呼吸窘迫综合征 (ARDS);支气管炎;结膜炎;皮炎;和过敏性鼻炎。

[0250] 更优选是类风湿性关节炎 (RA)、系统性红斑狼疮 (SLE)、牛皮癣、多发性硬化症 (MS)、哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0251] 本发明再另一对象是在有需要治疗的哺乳动物患者中治疗、控制、延缓或预防一种或多种选自以下的病情的方法:癌症;和心血管障碍,更特别的是心肌梗塞、中风、缺血

或动脉粥样硬化,其中该包括给所述患者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学可接受的盐。

[0252] 如用于本文的,术语“治疗”或“治疗”欲意指所有的方法,其中可以为使疾病的进程延缓、中断、阻止或停止,但是不必显示出所有症状的总体消除。

[0253] 不希望受理论的限制,本发明化合物通过抑制 Itk 来调节 T 细胞和肥大细胞活化。T 细胞活化的抑制作用对于抑制免疫功能而言是治疗上有用的。因此 Itk 的抑制可用于预防和治疗多种免疫障碍,其包括自身免疫性疾病、器官或骨髓移植排拆、移植物-抗-宿主病和炎性疾病。

[0254] 特别地,本发明化合物可用于预防或治疗急性或慢性炎症、变态反应、接触性皮炎、牛皮癣、类风湿性关节炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、移植物抗宿主病和红斑狼疮。

[0255] 肥大细胞活化和脱粒的抑制剂防止促炎症反应介质和细胞因子的释放。因此 Itk 的抑制作用可用于预防和治疗炎性和过敏性障碍,包括哮喘,慢性阻塞性肺病 (COPD),急性呼吸窘迫综合征 (ARDS),支气管炎,结膜炎,皮炎和过敏性鼻炎。由 T 细胞或肥大细胞介导的其它障碍将是本领域普通技术人员已知的,并且还可以用本发明化合物治疗。

[0256] 不希望受理论的限制,本发明化合物还可以通过 PI3K 的抑制调节其它的或另选的免疫细胞活化。特别是在 T 细胞、B 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞的发信号和其它功能中 PI3K δ 和 PI3K γ 的重要作用显示,这些激酶是若干炎病介导的疾病的有效治疗靶标。这些疾病包括类风湿性关节炎(其中涉及 T 细胞、B 细胞和中性粒细胞)、系统性红斑狼疮(其中涉及中性粒细胞)、牛皮癣(其中涉及 T 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞)、多发性硬化症(其中涉及 T 细胞、B 细胞和肥大细胞)、哮喘(对其而言重要的是 T 细胞和肥大细胞)、和慢性阻塞性肺病(其涉及中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞)(Rommel et al., 2007, Nat. Rev. Immunology 7:191-201)。

[0257] 在某些情况下,PI3K δ 和 PI3K γ 作为特定疾病的潜在药物靶标之间的联系已经通过在动物疾病模型中测试各 PI3K- 裸鼠而试验性地确定。通过使用小分子 PI3K 抑制剂在野生型小鼠中获得了另外的药理学确证,其中炎性疾病是试验诱导的。

[0258] 团队和同事们使用以结构为基础的药物设计,以开发有效的小分子 PI3K γ 的抑制剂,称之为 AS-605240 (Nat. Med. 2005, 11 (9) :936-43)。已发现, Pik3cg- 裸鼠被保护以避免由胶原 II- 特异性抗体诱导的关节炎,其为伴有中性粒细胞活化的淋巴细胞-非依赖性类风湿性关节炎 (RA) 的鼠科动物模型。该作用伴有受损的中性粒细胞趋化性。用口服 AS-605240 治疗野生型小鼠导致诱发的胶原 II- 抗体-诱导的关节炎的临床和组织征象,其与 Pik3cg- 裸鼠中所见到的相似。在由直接胶原 II 注射的淋巴细胞-依赖性类风湿性关节炎的独特的小鼠模型中,口服 AS-605240 还导致关节炎病和损伤减少。作者断定,在趋化因子发信号通路的中性粒细胞和淋巴细胞臂 (arms) 中均产生 PI3K γ 抑制作用,并且因此在各种慢性炎性疾病中有治疗价值。

[0259] 在系统性红斑狼疮 (SLE) 的 MRL-1pr 小鼠模型中,已发现腹膜内施用药理学 PI3K γ 抑制剂 AS-605240 减少了 CD4+T- 细胞群,减少了肾小球肾炎,并延长了生存期 (Barber et al., 2005, Nat. Med. 11 (9) :933-935)。

[0260] 通过非选择性 PI3K 抑制剂例如渥曼青霉素 (wortmannin) 和 LY294002,在过敏性

炎性疾病例如哮喘中涉及的 PI3 激酶被证实始终为药理学抑制。然而,这些化合物不足以在不同 PI3K 亚型之间选择性区别 (Walker et al., 2006, Drug Discovery Today :Disease Mechanisms, 3(1) :63-69)。

[0261] 在另一研究中显示,在小鼠 (Pi3kcg^{-/-} 小鼠) 中 PI3K γ 的切除减小了试验诱导的急性胰腺炎的严重度 (Lupia et al., 2004, Am. J. Pathol. 165(6) :2003-11)。

[0262] 使用选择性 PI3K δ 抑制剂证实, PI3K δ 在中性粒细胞炎症应答中发挥作用。PI3K δ 的抑制作用阻断了 fMLP- 和 TNF1 α - 诱导的中性粒细胞过氧化物产生和弹性蛋白酶胞吐作用 (Sadhu et al., 2003, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003 Sep 5 ;308(4) :764-769)。

[0263] 在过敏反应中 PI3K δ 的基本作用是由肥大细胞 PI3K δ 的遗传和药理失稍大证实的。此抑制作用导致有缺陷的 SCF- 介导的体外增殖、粘附和迁移,并导致受损的变应原 -IgE- 诱导的脱粒和细胞因子释放。此外,PI3K δ 的失活保护小鼠抑制致过敏性过敏反应。总之,这些研究表明 PI3K δ 作为靶标以用于治疗性介入到过敏症和肥大 - 细胞 - 相关的疾病中 (Ali et al., 2004, Nature 423 :1007-1011)。

[0264] 最近,报道了小鼠中 Pi3kcg 基因的遗传失活对全身性细胞因子和趋化因子反应以及过敏性气道炎症的影响。在 PI3K δ 突变体中 2 型细胞因子反应 (IL-4、IL-5 和 IL-13) 显著降低,而 1 型细胞因子反应 (IFN- γ CXCL10) 强劲。例如,在 PI3K δ 裸鼠中,对吸入性乙酰甲胆碱呼吸高反应性的诱导作用 (哮喘的标志) 减弱。总之,这些数据表明,对于 TH2- 介导的气道疾病而言 PI3K δ 是一种新的靶标 (Nashed et al., 2007, Eur. J. Immunol. 37 :416-424)。

[0265] 相应地,伴有 PI3K δ 和 / 或 PI3K γ 的疾病和障碍是优选的。尤其优选的是炎性和免疫调节性障碍类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、牛皮癣、多发性硬化症、哮喘和慢性阻塞性肺病。

[0266] 如上文所述,PI3K 还发挥着与癌症和心血管障碍有关节的作用。

[0267] 这可能是基于这样的事实,即对于白细胞、血小板和心血管应激传感而言通过 PI3K γ 发信号发挥着重要作用。白细胞协调的活化和血管影响可在生理和病理上有反应,这通常导致产生细胞内第二信使分子例如磷脂酰肌醇 (3,4,5)- 三磷酸酯 (PIP3),其是由 PI3K γ 产生的,该 PI3K γ 在血管和白细胞中均为决定性的信号。缺乏 PI3K γ 的小鼠的研究显示,PIP3 发信号通路控制着免疫 (imune) 细胞和血管功能例如突发性呼吸、细胞补充、肥大细胞反应性、血小板聚集、内皮活化和平滑肌细胞收缩。这些事件的特异性表明,PI3K γ 的抑制作用可能有益于大多数的心血管障碍例如高血压 (Hirsch et al., 2006, Thromb. Haemost. 95(1) :29-35)。

[0268] 心肌梗塞 (MI) 起因于对心脏的双相性缺血 / 再灌注 (I/R) 损伤,其开始于心肌细胞凋亡 (cardiomyocyte apoptosis) (Crow et al., 2004, Circ. Res. 95(10) :957-970), 然后继续进行到第二波的基于炎病的组织损伤 (Frangogiannis et al., 2002, Cardiovasc. Res. 53(1) :31-47)。最近,据报道 PI3K γ 和 δ 的小分子抑制剂在心肌梗塞的动物模型中提供了心脏保护作用 (cardioprotection)。在对已知在心肌梗塞中发挥作用的多重介质的应答中,此化合物 TG100-115 有效地抑制水肿和炎病。重要的是,心肌再灌注之后 (至多 3 小时以后) 给药时实现这一点,在同样的时间期限,此时患者最容易接受治疗介入

(Doukas et al., 2006, PNAS103(52):19866-19871; Doukas et al., 2007, Biochem. Soc. Trans. 35(Pt2):204-206)。

[0269] 2004 年报道了第一项研究,描述了在结肠直肠、脑、胃、乳腺和肺癌中 PIK3CA 基因的点突变,该基因编码 p110 α 催化亚单位 (Samuelset al., 2004, Science 304:554)。后来,在其它癌症类型中鉴定了若干另外的点突变(由 Bader et al., 2005, Nat. Rev. Cancer 5(12):921-929 综述)。这证明,PIK3CA 突变促进了细胞生长和人癌细胞侵袭,而且用非选择性 PI3K 抑制剂 LY294002 的治疗消除了 PIK3A 发信号并且优选地抑制 PI3KCA 突变细胞的生长 (Samuels et al., 2005, Cancer Cell7(6):561-573),这表明 PI3K 蛋白为癌症治疗的有希望的药物靶标 (Hennessy et al., 2005, Nat. Rev. Drug Discovery 4(12):988-1004)。

[0270] 最近,已报道野生型 PI3K 亚型 PI3K β (p110 β)、PI3K γ (p110 γ) 或 PI3K δ (p110 δ) 的过表达足以在培养的细胞中诱发致癌表型 (Kang et al., 2006, PNAS 103(5):1289-1294)。这种需要激酶活性的致癌潜能表明,此活性的抑制剂可能阻断转化能力。人癌症中的非- α I 类 PI3K 亚型的作用未完全探明,但是在不同的人类癌症中有高表达 PI3K β 和 PI3K δ 的报道 (Benistant et al., 2000, Oncogene 19(44):5083-5090; Knobbe and Reifengerger, 2003, Brain Pathol. 13(4):507-518)。在另一研究中,已证实 PI3K δ (p110 δ) 的选择性抑制剂抑制了急性髓性非白血性白血病 (AML) 细胞的增殖和存活,并增加了拓扑异构酶 II 抑制剂的细胞毒性效应,表明 PI3K δ 为一种 AML 中的潜在治疗靶标 (Billottet et al., 2006, 25(50):6648-6659)。

[0271] 本发明提供了药物组合物,其包括作为活性成分的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体,任选与一种或多种其它药物组合物组合。

[0272] “药物组合物”表示一种或多种活性成分和一种或多种制作载体的惰性成分,以及任何产品,其直接或间接产生于任何两种或更多种成分的组合、复合或聚集,或者产生于一种或多种成分的解离,或者产生于一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用。相应地,本发明的药物组合物包括由本发明化合物与药学可接受的载体混合制备的任何组合物。

[0273] 术语“载体”是指用它们治疗给药施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂、或载剂。此药物载体可以是无菌液体,例如水和油类,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,包括但不限于花生油、大豆油、矿物油、麻油等。当该药物组合物经口施用时水是优选的载体。当该药物组合物经静脉内施用时盐水和葡萄糖水溶液是优选的载体。盐水和葡萄糖水溶液以及甘油溶液优选用作可注射用溶液的液体载体。适宜的药用赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要,该组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或者 pH 缓冲剂。这些组合物可以为以下形式:溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊、粉末剂、缓释制剂等。该组合物可以用常规粘合剂和载体例如甘油三酯类配制成栓剂。口服制剂可包括标准载体例如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。适宜的药用载体的实例描述于 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。此类组合物将含有治疗有效量的治疗剂(其优选呈纯化的形式)以及适宜量的载体,以便提供供适当地施用于患者的形式。该制剂应当适合于该施用的形式。

[0274] 本发明的药物组合物可包含一种或多种另外的化合物(其像一种或多种式 (I) 化

合物一样作为活性成分而不是在该组合中为第一化合物),或者其它的 Itk 或 PI3K 抑制剂。

[0275] 用于与其它治疗组合以治疗免疫性、炎性、过敏性障碍的其它活性成分可包括甾族化合物、白三烯拮抗药、抗组织胺药、环孢霉素或雷帕霉素。

[0276] 本发明药物组合物包括适宜经口、直肠、局部、胃肠外(包括皮下、肌内和静脉内)、眼(眼科)、肺(鼻或颊吸入)、或鼻施用的组合物,尽管在任何给定情况下最适宜的途径取决于待治疗病情的性质和严重程度以及活性成分的性质。它们可以方便地以单位剂型存在,并且通过药学领域公知的任何方法制备。

[0277] 在实际使用中,根据常规制药配制技术,式(I)化合物可以作为活性成分与药学载体组合成紧密的混合物。该载体可以采用广泛变化的形式,这取决于期望用于施用的例如经口或胃肠外(包括静脉内)的制剂的形式。在制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何常用的药物介质,在口服液体制剂例如混悬剂、酞剂和溶液剂的情况下例如水、二醇类(glycols)、油类、醇类、调味剂、防腐剂、着色剂等;或者在口服固体制剂例如粉末剂、硬和软胶囊剂以及片剂的情况下例如以下的载体:淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等,固体口服制剂优于液体制剂。

[0278] 由于它们易于施用,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服剂量单位形式,在此情况下显然使用固体药物载体。如果需要,可以通过标准水或非水技术将片剂包衣。此类组合物和制剂将含有至少 0.1% 的活性化合物。在这些组合物中的活性化合物的百分数当然可以变化,并且可以便利地在约 2% 至约 60% 的重量单位内。在此类治疗有用的组合物中活性化合物的量是将会获得的有效剂量。该活性化合物还可以经鼻内例如以液体滴剂或喷雾剂施用。

[0279] 片剂、丸剂、胶囊剂等还可以含有粘合剂例如西黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂例如磷酸二钙;崩解剂例如玉米淀粉、土豆淀粉、海藻酸;润滑剂例如硬脂酸镁;以及甜味剂例如蔗糖、乳糖或糖精。当剂量单位形式是胶囊剂时,其除了上述类型的物质之外可含有液体载体例如脂肪油。

[0280] 各种其它物质可以以衣材存在或者改变该剂量单位的物理形式。例如,片剂可以用虫胶、糖或二者包衣。糖浆剂或酞剂除了活性成分外可含有作为甜味剂的蔗糖,作为防腐剂的尼泊金甲酯和丙酯,染料和调味剂例如樱桃或橙调味剂。

[0281] 式(I)化合物还可经胃肠外施用。这些活性化合物的溶液剂或混悬剂可以在水中适宜地与表面活性剂例如羟丙基纤维素混合来制备。分散剂也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。在常规的贮藏和使用条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0282] 适合于可注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液以及供临时制备成无菌可注射溶液或混悬液的无菌粉末。在所有情况下,该形式必需是无菌的,并且必需是达到易于能以注射器中存在的程度的流体。其在制备和贮藏条件下必需是稳定的,并且必需是防腐的以抑制微生物例如细菌和真菌的污染作用。该载体可以是溶剂或含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、它们的适宜混合物和植物油的分散介质。

[0283] 可以使用任何适宜的施用途径以给哺乳动物尤其是人提供有效剂量的本发明化合物。例如,可以使用口服、直肠、局部、胃肠外、眼、肺、鼻等。剂型包括片剂、含锭、分散剂、

混悬剂、溶液剂、胶囊剂、乳膏剂、软膏剂、气雾剂等。优选地式 (I) 化合物是经口服施用。

[0284] 使用的活性成分的有效剂量可以根据使用的具体化合物、施用方式、待治疗的病情和待治疗的病情的严重程度而改变。此剂型可以容易地通过本领域技术人员确定。

[0285] 合成本发明化合物的方法例如描述于 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, 或者 Organic Reactions, John Wiley & Sons, New York.

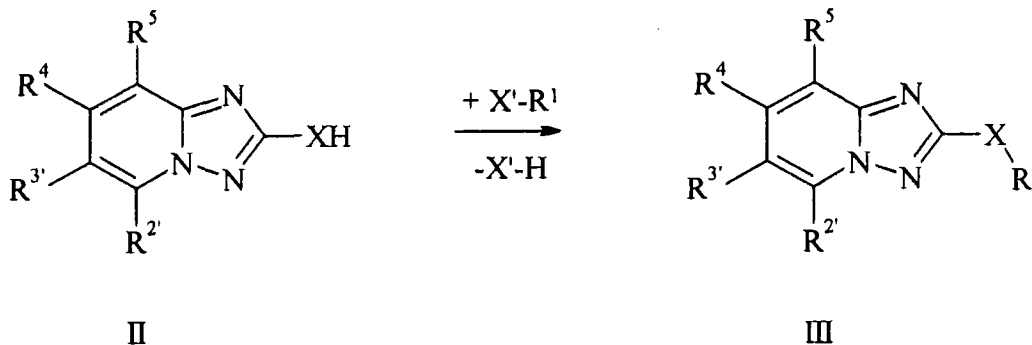
[0286] 根据个别案例的情况, 为了避免合成式 (I) 化合物期间的副反应, 必需或者有利的是通过引入保护基团来临时封闭官能团, 并且在合成的后面阶段使它们脱保护, 或者以前体基团的形式引入官能团, 其在后面阶段转化成需要的官能团。适合于个别案例的此类合成策略和保护基团以及前体基团是本领域技术人员已知的。

[0287] 如果需要, 可以通过常规纯化操作例如蒸馏、重结晶或色谱层析将式 (I) 化合物纯化。制备式 (I) 化合物的起始化合物是商业可得的, 或者可以根据或类似于文献操作法来制备。

[0288] 合成式 (I) 化合物的一般路线可以以式 (II) 三唑类化合物开始来制备, 该三唑类化合物是通过制备此类型杂环的常规方法容易获得的。此类方法对于本领域技术人员而言是公知的。

[0289] 根据方案 1, 式 (II) 三唑 (其中 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 是的一个是 Br 并且另一个是 R^{5a} , X、 R^4 、 R^5 具有上文所示含义) 可以在第一步骤中与 R^1-X' (其中 X' 是用于与残基 XH 取代反应的适宜离去基团并且 R^1 具有上文所示含义) 反应, 得到式 (III) 三唑。适宜的基团 X' 可以选自卤素; OH; $O-C_{1-6}$ 烷基; $O-$ 苄基; SH; 和 NH_2 。

[0290]



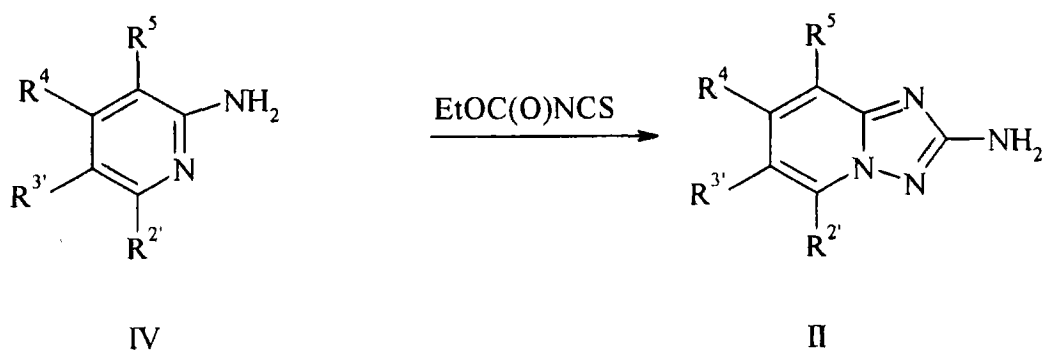
[0291] 方案 1

[0292] 在第二步骤中, 使三唑 (III) 与硼酸 $T^2-B(OH)_2$ 的 Suzuki 反应可以得到式 (I) 化合物。

[0293] 和为适宜的起始物质以用于合成本发明优选化合物的 R^1-X' 和 $T^2-B(OH)_2$ 可以购自商业要得的来源例如 Array、Sigma Aldrich、Fluka、ABCR, 或者通过本领域技术人员合成。

[0294] 在本发明优选的实施方案中, 式 (II) 三唑 (其中 X 是 NH) 的制备可以以式 (IV) 吡啶开始, 其与乙氧羰基异硫氰酸酯反应, 在羟胺存在下成环之后得到式 (II) 三唑, 如方案 2 所示。

[0295]



[0296] 方案 2

[0297] 在本发明另一优选的实施方案中,式(III)三唑(其中X是NH并且R¹是C(O)R₇)的制备可以以式(II)三唑开始,使其与酰氯R⁷-C(O)Cl反应,任选个别的二酰化副产物部分水解之后产生式(III)三唑。

[0298] 实施例

[0299] 分析方法

[0300] NMR 光谱是在 Bruker dpx400 上获得的。LCMS 是在 Agilent 1100 上使用 ZORBAX[®] SB-C18, 4.6x150mm, 5 微米或者 ZORBAX[®] SB-C18, 4.6x75mm, 3.5 微米柱进行的。柱流体为 1ml/min, 所用溶剂为水和乙腈(0.1%甲酸), 注射体积为 10ul。波长为 254 和 210nm。方法描述如下。

[0301] 方法 A

[0302] 柱: ZORBAX[®] SB-C18, 4.6x150mm, 5 微米

[0303]

时间(min)	水	乙腈
0	95	5
11	5	95
13	5	95
13.01	95	5
14.00	停止	

[0304] 方法 B

[0305] 柱: ZORBAX[®] SB-C18, 4.6x75mm, 3.5 微米

[0306]

时间(min)	水	乙腈
0	70	30
1.5	5	95
4.5	5	95
4.51	70	30
5.00	停止	

[0307] 方法 C

[0308] 柱:Gemini C18, 3x30mm, 3 微米 流速:1.2ml/min

[0309]

时间(min)	水	乙腈
0	95	5
3	5	95
4.5	5	95
4.6	95	5
5.00	停止	

[0310] 缩写

[0311]

DCM	二氯甲烷
Et ₃ N	三乙胺
CH ₃ CN	乙腈
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
ⁱ Pr ₂ NEt	二异丙基乙胺
NH ₂ OH · HCl	盐酸羟胺
PdP(Ph ₃) ₂ Cl ₂	双三苯基膦 - 钯 (II) 氯化物
CsF	氟化铯
DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
DME	1,2- 二甲氧基乙烷

HOBt	1-羟基苯并三唑
EDC	N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
H ₂ O	水
s	单峰
d	双峰
dd	双双峰
br	宽峰
t	三重峰
m	多重峰
dm	双多重峰 (Doublet of multiplets)
tm	三多重峰 (Triplet of multiplets)

[0312] 实施例 1 :制备本发明优选化合物

[0313] 在制备本发明优选化合物的一般操作中,使商业可得的 2-氨基-6-溴吡啶或 2-氨基-5-溴吡啶与乙氧基羰基异硫氰酸酯在 DCM 中在 20℃下反应,得到作为中间体的硫脲衍生物,在质子溶剂 (NH₂OH·HCl, ⁱPr₂NEt, EtOH/MeOH, Δ) 中使用羟胺,使该硫脲衍生物经历环化操作,得到关键中间体 2-氨基-5-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶或 2-氨基-6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶。随后分别使用烷基和芳基酰氯在 Et₃N/CH₃CN 存在下在 20℃下使吡啶酰化,通常得到二酰化产物,其需要使用甲醇制氨溶液在 20℃下水解中单酰化产物。本发明优选的化合物是在反应条件下使用作为催化剂的 PdP(Ph₃)₂Cl₂ 和作为碱的 CsF、在 DMF/H₂O 中、在 80℃下,通过该单酰化产物分别与芳基硼酸或酯偶合而合成。

[0314] 以下本发明优选的化合物是使用所述一般操作制备的:

[0315] 环丙烷甲酸 [5-(2-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

[0316] 环丙烷甲酸 [5-(3-氯-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

[0317] 环丙烷甲酸 (5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺;

[0318] 环丙烷甲酸 [5-(3-三氟甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

[0319] 环丙烷甲酸 [5-((E)-苯乙烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

[0320] 环丙烷甲酸 [5-(3-氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

[0321] 环丙烷甲酸 (5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺;

[0322] 环丙烷甲酸 [5-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺;

胺；

[0323] 3-环己基-N-[5-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丙酰胺；

[0324] 环己烷甲酸(5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；

[0325] 呋喃-2-甲酸[5-(3-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；

[0326] 呋喃-2-甲酸[5-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；

[0327] 3-甲氧基-N-(5-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-丙酰胺；

[0328] N-[6-(3-羟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3,3-二甲基-丁酰胺；

[0329] 环丙烷甲酸[6-(2-二甲基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；

[0330] N-[6-(4-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺；

[0331] 4-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺；

[0332] 4-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺；

[0333] 环丙烷甲酸(5-呋喃-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-酰胺；

[0334] N-[5-(3-氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-吡啶-3-基-丙酰胺；

[0335] 环丙烷甲酸[5-(3-甲烷磺酰基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺；和

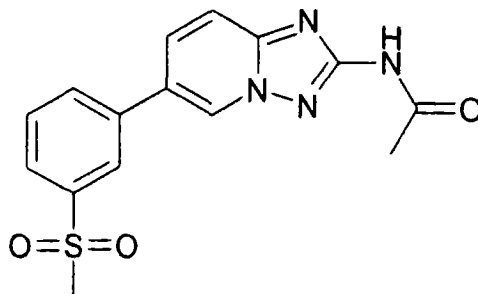
[0336] 3-[2-(环丙烷羰基-氨基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺。

[0337] 实施例 2:合成本发明其它化合物

[0338] 根据一般方案制备以下化合物。

[0339] N-[6-(3-甲烷磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

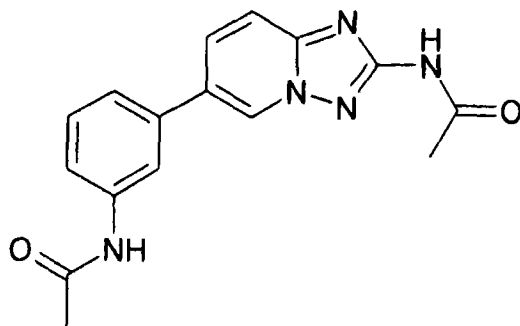
[0340]



[0341] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.88 (br s, 1H), 9.45-9.46 (m, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 331, RT = 5.99min。

[0342] N-[6-(3-乙酰氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

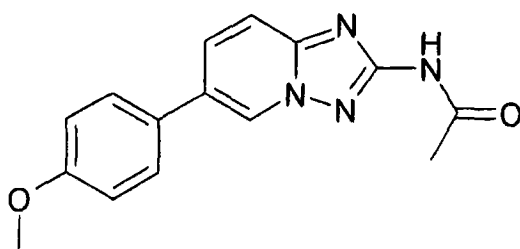
[0343]



[0344] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.84 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.12-9.10 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 2.15 (br s, 3H), 2.08 (s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 310, RT = 5.90min.

[0345] N-[6-(4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

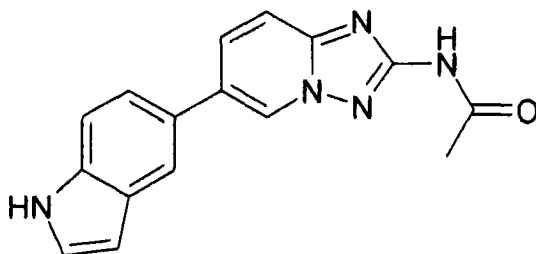
[0346]



[0347] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.81 (rs, 1H), 9.17-9.15 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 283, RT = 7.23min.

[0348] N-[6-(1H-吲哚-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

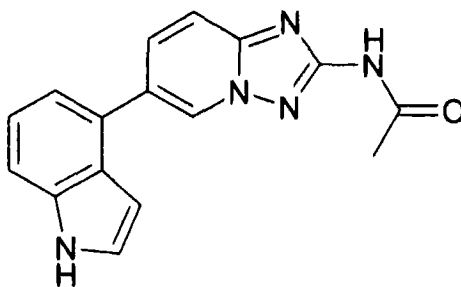
[0349]



[0350] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 11.31 (br s, 1H), 10.86 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (br s, 2H), 7.50 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 2.23 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 292, RT = 6.92min.

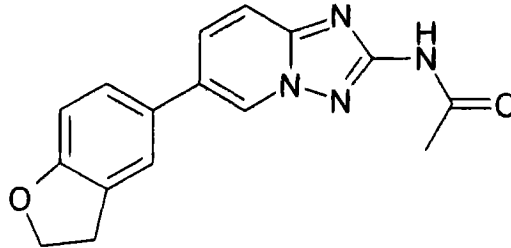
[0351] N-[6-(1H-吲哚-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

[0352]



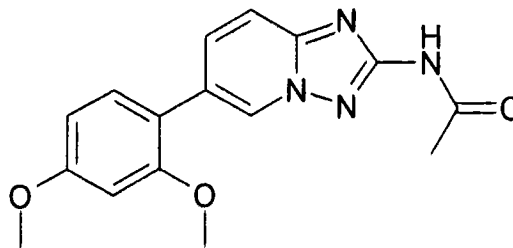
[0353] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 11.55 (br s, 1H), 10.98 (br s, 1H), 9.17-9.15 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 6.76-7.73 (m, 1H), 2.31 (br s, 3H); (MH⁺) 292, RT = 6.85min.

[0354] N-[6-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0355]



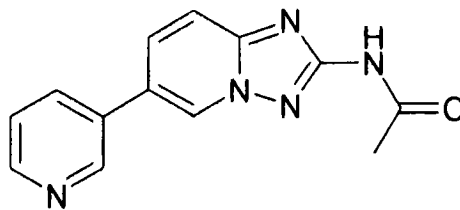
[0356] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.79 (br s, 1H), 9.10-9.08 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.68-7.66 (m, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.14 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 295, RT = 7.18min.

[0357] N-[6-(2,4-二甲氧基苯基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0358]



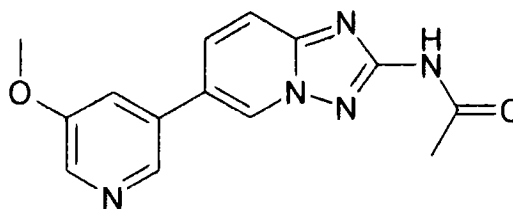
[0359] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.77 (br s, 1H), 8.86-8.84 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.14 (br s, 1H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 313, RT = 7.52min.

[0360] N-(6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺
[0361]



[0362] LCMS 方法 (A), (MH⁺) 254, RT = 4.26min.

[0363] N-[6-(5-甲氧基吡啶-3-基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0364]

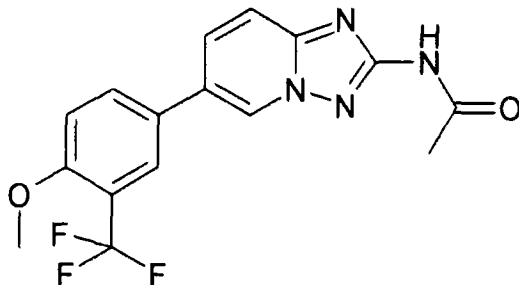


[0365] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.83 (br s, 1H), 9.28-9.26 (m, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 (dd,

1H), 7.98(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 6.66(d, 1H), 3.91(s, 3H), 2.15(br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 284, RT = 6.32min。

[0366] N-[6-(4-甲氧基-3-三氟甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

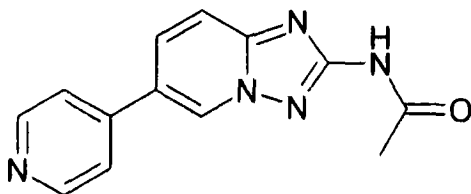
[0367]



[0368] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.83(br s, 1H), 9.32-9.30(m, 1H), 8.07(dd, 1H), 8.04-7.99(m, 2H), 7.74(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 3.95(s, 3H), 2.15(brs, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 351, RT = 8.38min。

[0369] N-(6-吡啶-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

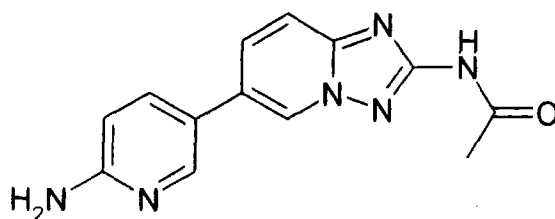
[0370]



[0371] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.90(br s, 1H), 9.51-9.49(m, 1H), 8.69-8.66(m, 2H), 8.11(dd, 1H), 7.89-7.86(m, 2H), 7.81(dd, 1H), 2.16(br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 254, RT = 4.00min。

[0372] N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

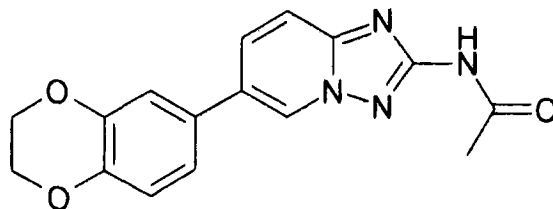
[0373]



[0374] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.77(br s, 1H), 9.10-9.08(m, 1H), 8.34(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.80(dd, 1H), 7.69(d, 1H), 6.53(d, 1H), 6.19(br s, 2H), 2.14(br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 269, RT = 4.14min。

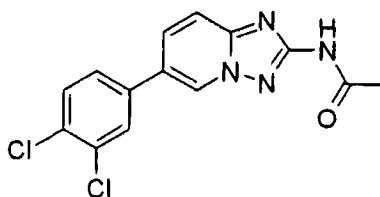
[0375] N-[6-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

[0376]



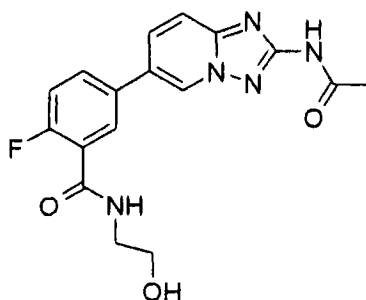
[0377] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.80 (br s, 1H), 9.14–9.12 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.29 (s, 4H), 2.14 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 311, RT = 7.10min。

[0378] N-[6-(3,4-二氯-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0379]



[0380] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.90 (br s, 1H), 9.37 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 323/321 RT = 8.73min

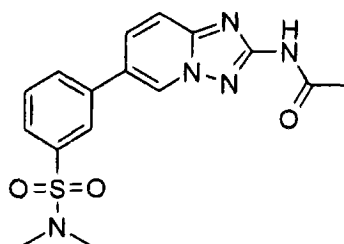
[0381] 5-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-2-氟-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺
[0382]



[0383] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.85 (br s, 1H), 9.29 (m, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.98–8.03 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 4.79 (t, 1H), 3.53 (q, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.15 (br s, 3H);

[0384] LCMS 方法 (A), (MH⁺) 358, (MH+22) 380 RT = 5.07min

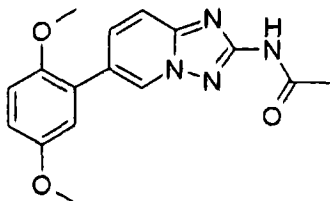
[0385] N-[6-(3-二甲氨基磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0386]



[0387] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.88 (br s, 1H), 9.41 (m, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.04–8.06 (m, 2H),

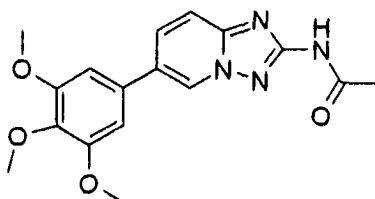
7.78(dm, 3H), 2.67(s, 6H), 2.15(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 360, (MH+22) 382 RT = 6.85min

[0388] N-[6-(2,5-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0389]



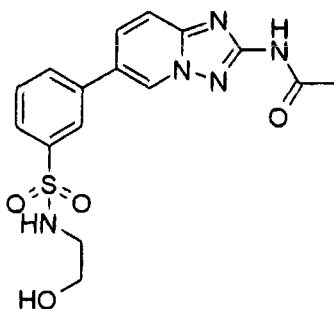
[0390] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.80(br, s, 1H), 8.95(m, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 7.05(d, 1H), 6.97(dd, 1H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.15(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 313, (MH+22) 335 RT = 7.42min.

[0391] N-[6-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0392]



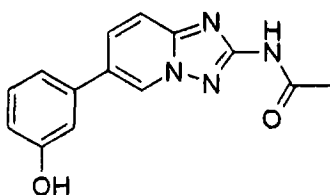
[0393] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.82(br, s, 1H), 9.33(m, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.07(s, 2H), 3.89(s, 6H), 3.69(s, 3H), 2.15(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 343, (MH+22) 365 RT = 6.82min.

[0394] N-{6-[3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺
[0395]



[0396] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.88(br, s, 1H), 9.34(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.07(dm, 1H), 8.02(dd, 1H), 7.82(m, 2H), 7.72(m, 1H), 7.66(m, 1H), 4.74(m, 1H), 3.40(m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.16(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 376, (MH+22) 398 RT = 5.41min.

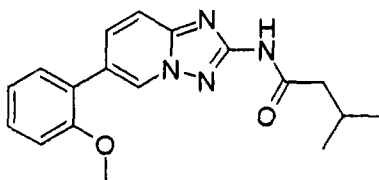
[0397] N-[6-(3-羟基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0398]



[0399] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.08 (br, s, 1H), 7.88 (dm, 1H), 7.72 (dm, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (dm, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.79 (dm, 1H), 2.15 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 269, (MH+22) 291 RT = 6.08min。

[0400] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-甲基-丁酰胺

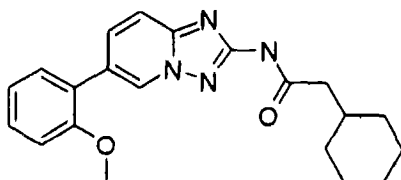
[0401]



[0402] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.74 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.06-7.16 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30-2.33 (br s, 2H), 2.05-2.13 (m, 1H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH+) 325, RT = 2.72min。

[0403] 2-环己基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

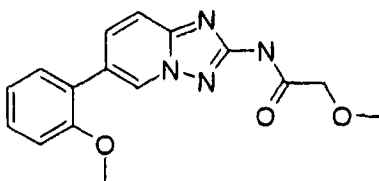
[0404]



[0405] ^1H NMR (d_4 -CD₃OD) δ 8.78 (br s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.05-7.08 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 2H), 1.55-1.94 (m, 6H), 0.89-1.37 (m, 5H); LCMS 方法 B, (MH+) 365, RT = 3.08min。

[0406] 2-甲氧基-N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

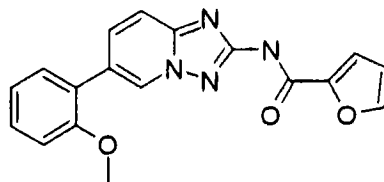
[0407]



[0408] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.68 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.06-7.16 (m, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH+) 313, RT = 2.33min。

[0409] 呋喃-2-甲酸 [6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺

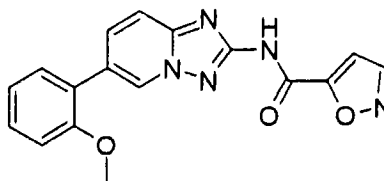
[0410]



[0411] ^1H NMR (d_4 - CD_3OD) δ 8.76 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.80 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 335, RT = 2.54min。

[0412] 异噻唑-5-甲酸 [6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基] 酰胺

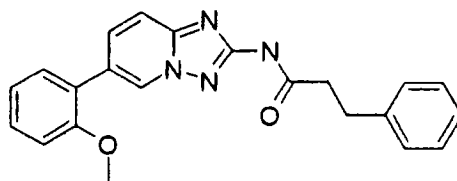
[0413]



[0414] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.05-7.20 (m, 2H), 3.83 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 336, RT = 2.46min。

[0415] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3-苯基-丙酰胺

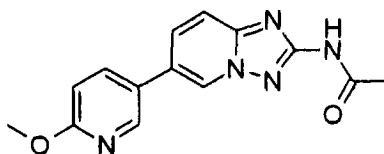
[0416]



[0417] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.72 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.92-7.18 (m, 7H), 3.70 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.62-2.68 (m, 2H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 373, RT = 2.89min。

[0418] N-[6-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

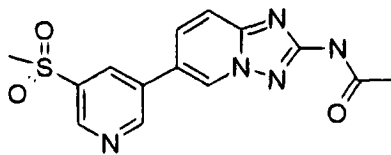
[0419]



[0420] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.38 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 284, RT = 1.56min。

[0421] N-[6-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

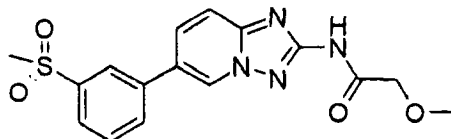
[0422]



[0423] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.92 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.36 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.71 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 332, RT = 1.05min.

[0424] N-[6-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-2-甲氧基-乙酰胺

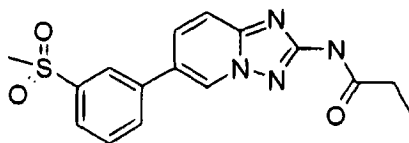
[0425]



[0426] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.78 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.18 (dd, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 4.16 (br s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 361, RT = 1.48min.

[0427] N-[6-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丙酰胺

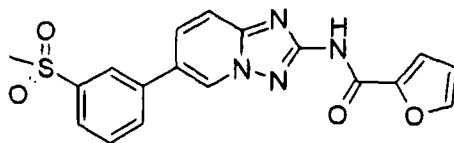
[0428]



[0429] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.83 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.45-2.50 (m, 2H), 1.09 (t, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 345, RT = 1.57min.

[0430] 呋喃-2-甲酸[6-(3-甲磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺

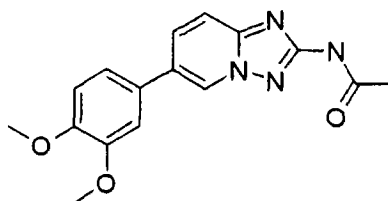
[0431]



[0432] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 11.26 (br s, 1H), 9.51-9.52 (m, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.95-7.98 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 3.34 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 383, RT = 2.04min.

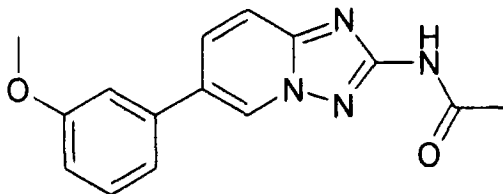
[0433] N-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0434]



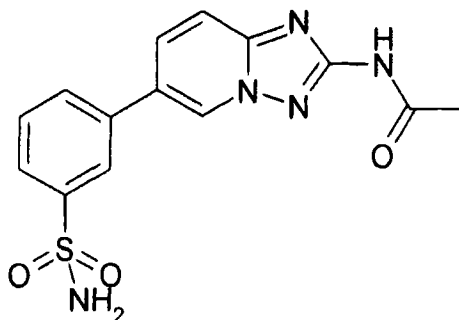
[0435] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.80 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 313, RT = 1.77min。

[0436] N-[6-(3-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0437]



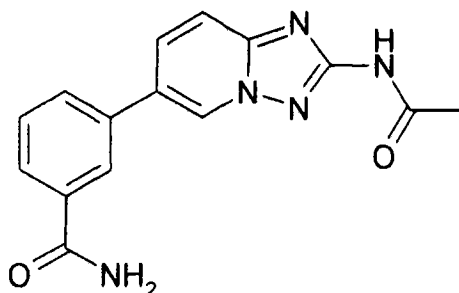
[0438] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.83 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 283, RT = 2.27min。

[0439] N-[6-(3-氨基磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0440]



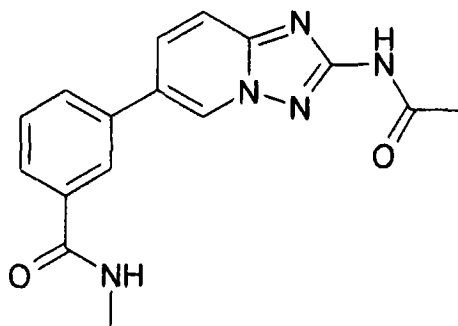
[0441] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.31 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.04 (br d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 296, RT = 1.04min。

[0442] 3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺
[0443]



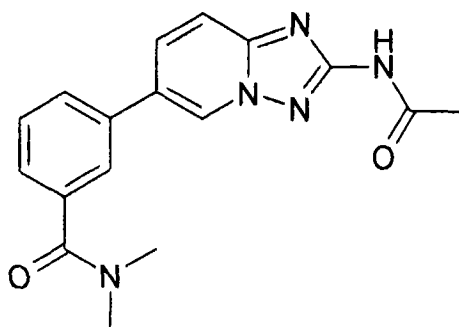
[0444] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.85 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.96 (br d, 1H), 7.89 (br d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.51 (br s, 1H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 296, RT = 1.04min。

[0445] 3-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N-甲基苯甲酰胺
[0446]



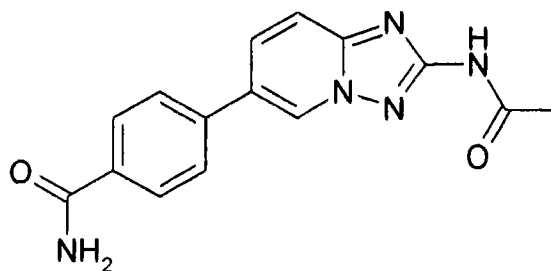
[0447] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.86 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.23-8.22 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.95 (br d, 1H), 7.86 (br d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 2.83 (d, 3H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 310, RT = 1.45min。

[0448] 5-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺
[0449]



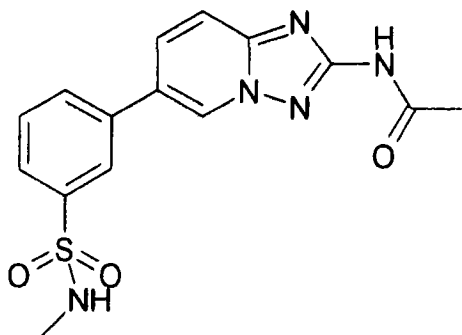
[0450] ^1H NMR (d_4 -MeOH) δ 8.97 (br s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77-7.76 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.23 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 324, RT = 1.22min。

[0451] 4-[2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基]苯甲酰胺
[0452]



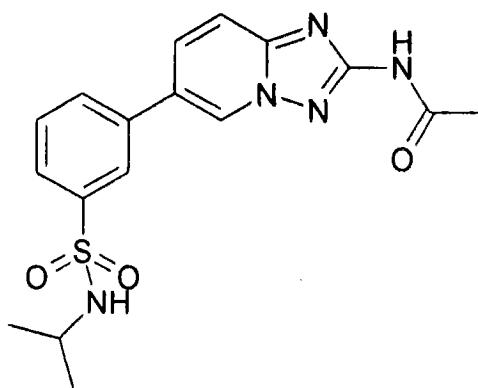
[0453] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.86 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.09 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.48 (br s, 1H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 296, RT = 1.05min。

[0454] N-[6-(3-甲基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0455]



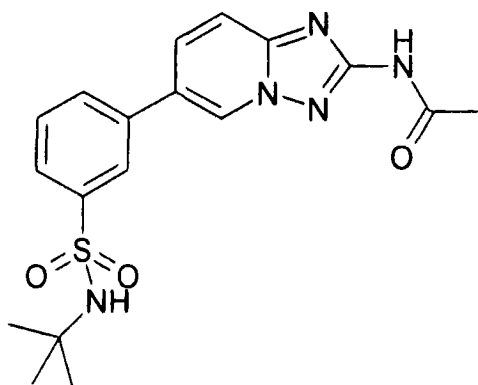
[0456] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 9.33 (br s, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.07 (dt, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.73 (t, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 346, RT = 1.45min.

[0457] N-[6-(3-异丙基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0458]



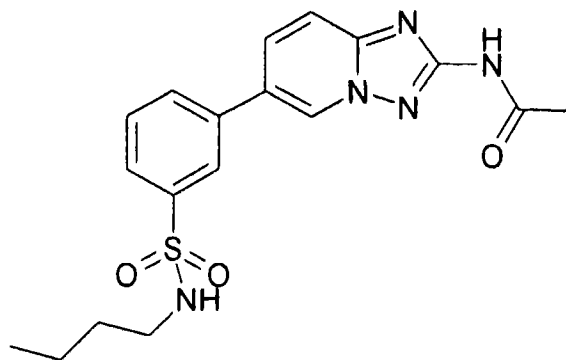
[0459] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.88 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.62 (br s, 1H), 3.32 (七重峰, 1H), 2.16 (br s, 3H), 0.96 (d, 6H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 374, RT = 2.18min.

[0460] N-[6-(3-叔丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0461]



[0462] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.90 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.57 (br s, 1H), 2.16 (br s, 3H), 1.12 (s, 9H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 388, RT = 2.34min.

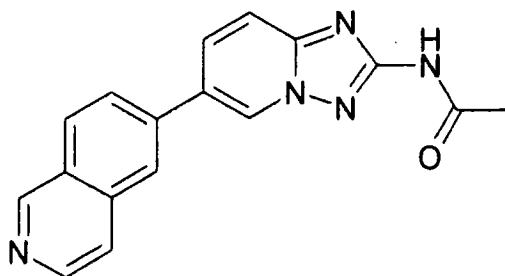
[0463] N-[6-(3-丁基氨磺酰基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0464]



[0465] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.33 (br s, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.16 (br s, 3H), 1.36 (五重峰, 2H), 1.23 (六重峰, 2H), 0.79 (t, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 388, RT = 2.38min。

[0466] N-(6-异喹啉-6-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

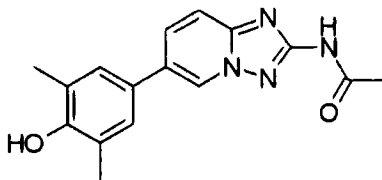
[0467]



[0468] ^1H NMR (d_6 -DMSO) N/A; LCMS 方法 B, (MH⁺) 304, RT = 4.78min。

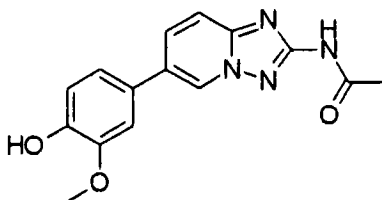
[0469] N-[6-(4-羟基-3,5-二甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0470]



[0471] N-[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

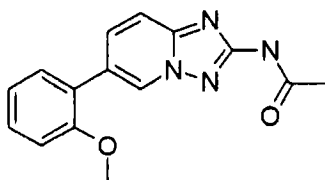
[0472]



[0473] ^1H NMR (d_4 -MeOH) δ 8.63 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 299, RT = 1.26min。

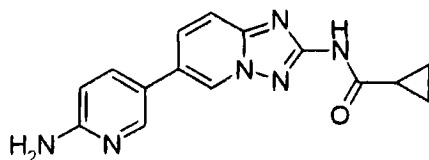
[0474] N-[6-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0475]



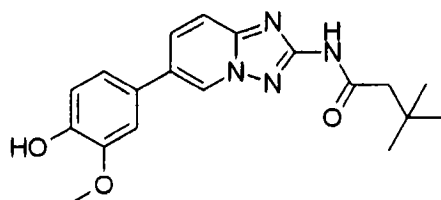
[0476] 环丙烷甲酸 [6-(6-氨基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-酰胺

[0477]



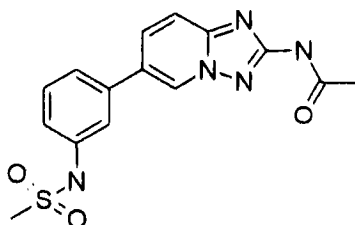
[0478] N-[6-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-3,3-二甲基-丁酰胺

[0479]



[0480] N-[6-(3-甲烷磺酰基氨基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

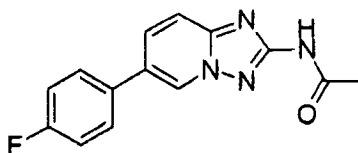
[0481]



[0482] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.83 (brs, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.23-7.79 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 346, RT = 1.39min.

[0483] N-[6-(4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

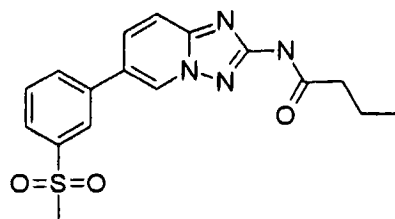
[0484]



[0485] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.84 (brs, 1H), 9.23 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 2.15 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 271, RT = 2.22min.

[0486] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-丁酰胺

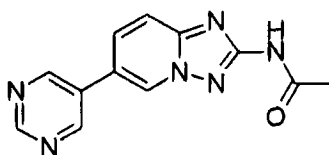
[0487]



[0488] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 9.33(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 7.96(d, 1H), 7.74-7.79(m, 2H), 3.28(s, 3H), 2.42-2.44(m, 2H), 1.61-1.67(m, 2H), 0.93(t, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 359, RT = 2.17min。

[0489] N-(6-嘧啶-5-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺

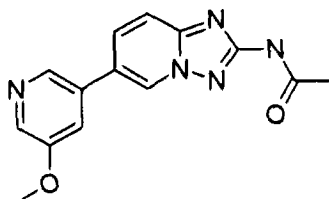
[0490]



[0491] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.92(brs, 1H), 9.49(s, 1H), 9.27(s, 2H), 9.23(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.83(d, 1H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 254, RT = 1.03min。

[0492] N-[6-(5-甲氧基-吡啶-3-基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

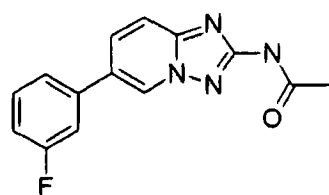
[0493]



[0494] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 9.43(s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.33(d, 2H), 8.09(dd, 1H), 7.78-7.82(m, 2H), 3.93(s, 3H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 284, RT = 1.18min。

[0495] N-[6-(3-氟-苯基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

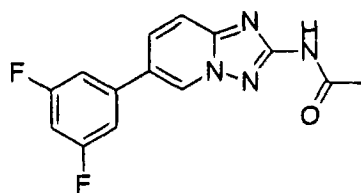
[0496]



[0497] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.87(brs, 1H), 9.33(s, 1H), 8.04(dd, 1H), 7.66-7.78(m, 3H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 271, RT = 2.30min。

[0498] N-[6-(3,5-二氟-苯基)]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0499]

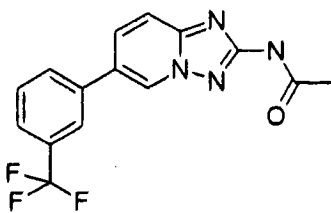


[0500] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.88(brs, 1H), 9.40(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.77(d, 1H),

7.63-7.68(m, 2H), 7.28-7.33(m, 1H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 289, RT = 2.37min。

[0501] N-[6-(3-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

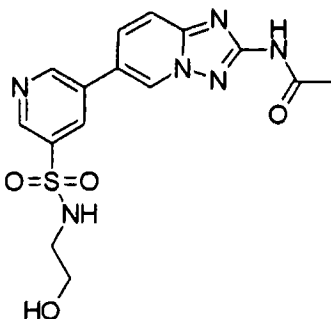
[0502]



[0503] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 10.88(brs, 1H), 9.28(s, 1H), 8.06-8.16(m, 3H), 7.71-7.79(m, 3H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 321, RT = 2.57min。

[0504] N-{6-[5-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

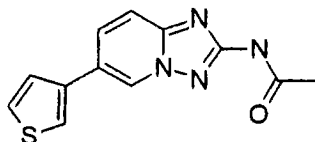
[0505]



[0506] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 9.14(s, 1H), 9.09(d, 1H), 8.92(d, 1H), 8.47(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.69(d, 1H), 3.42-3.45(m, 2H), 2.94-2.97(m, 2H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 377, RT = 1.21min。

[0507] N-(6-噻吩-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺

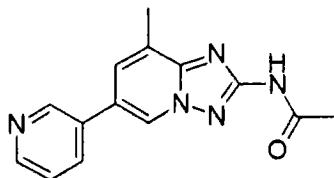
[0508]



[0509] LCMS 方法 B, (MH⁺) 259, RT = 2.0min。

[0510] N-(8-甲基-6-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺

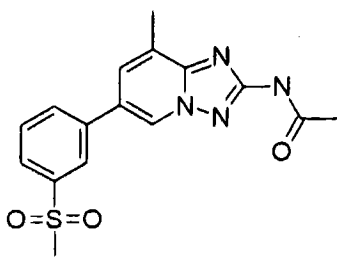
[0511]



[0512] LCMS 方法 B, (MH⁺) 268, RT = 1.32min。

[0513] N-[6-(3-甲烷磺酰基-苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

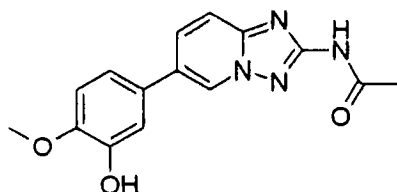
[0514]



[0515] LCMS 方法 B, (MH⁺) 345, RT = 1.6min.

[0516] N-[6-(3-羟基-4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

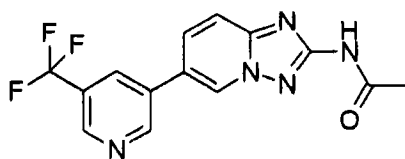
[0517]



[0518] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 10.80(br, s, 1H), 9.20(br, s, 1H), 9.04(br, m, 1H), 7.87(dd, 1H), 7.69(dm, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.03(d, 1H), 3.82(s, 3H), 2.14(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 299, (MH+22) 321 RT = 6.06min.

[0519] N-[6-(5-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

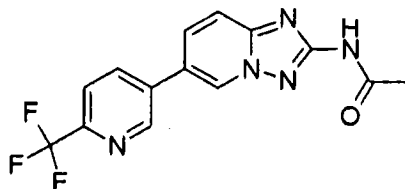
[0520]



[0521] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 10.90(br, s, 1H), 9.54(m, 1H), 9.34(m, 1H), 9.02(m, 1H), 8.66(m, 1H), 8.17(dd, 1H), 7.82(d, 1H), 2.16(br, s, 3H); LCMS 方法 (B), (MH⁺) 322, (MH+22) 341 RT = 2.04min.

[0522] N-[6-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

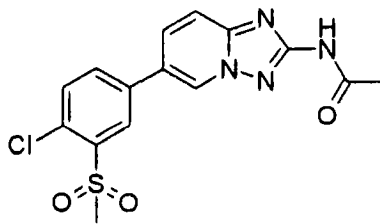
[0523]



[0524] ¹H NMR(d₆-DMSO) δ 10.91(br, s, 1H), 9.52(m, 1H), 9.23(m, 1H), 8.52(dm, 1H), 8.13(dd, 1H), 8.05(d, 1H), 7.84(d, 1H), 2.16(br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 322, (MH+22) 341 RT = 7.00min.

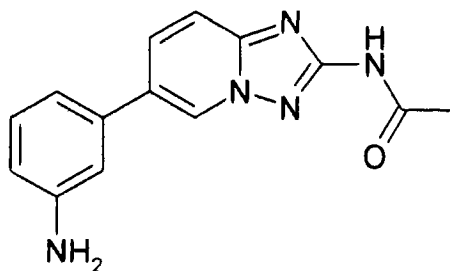
[0525] N-[6-(4-氯-3-甲烷磺酰基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0526]



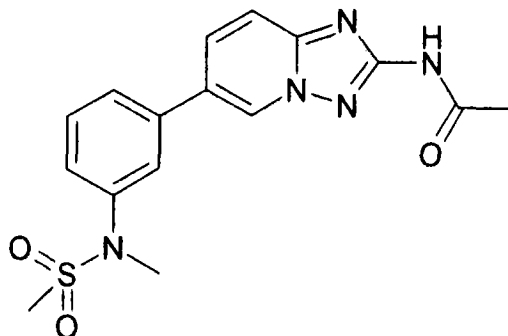
[0527] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.89 (br, s, 1H), 9.39 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (dm, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.16 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 365, (MH+22) 387 RT = 6.47min.

[0528] N-[6-(3-氨基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0529]



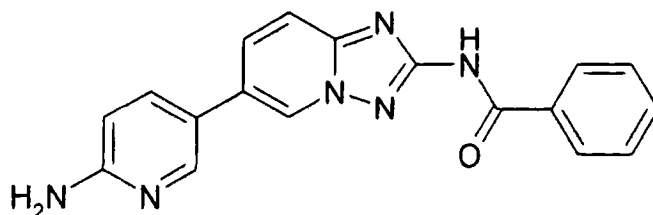
[0530] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.81 (br s, 1H), 9.00 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.89-6.86 (m, 2H), 6.60 (dq, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.14 (br s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 268, RT = 4.85min.

[0531] N-[6-[3-(甲烷磺酰基甲基氨基)苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺
[0532]



[0533] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.85 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.43 (dq, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 (B), (MH⁺) 360, RT = 2.02min.

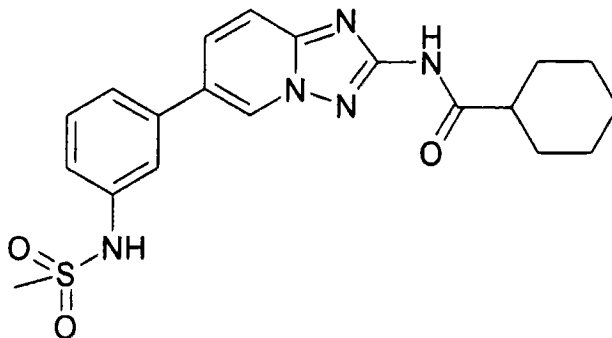
[0534] N-[6-(6-氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-N-苯甲酰胺
[0535]



[0536] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 8.90(br s, 1H), 8.26(br s, 1H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.92(dd, 1H), 7.83(dd, 1H), 7.72(d, 1H), 7.65-7.61(m, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 6.71(d, 1H); LCMS 方法 (B), (MH⁺) 331, RT = 1.67min.

[0537] 环己烷甲酸 [6-(3- 甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基]-酰胺

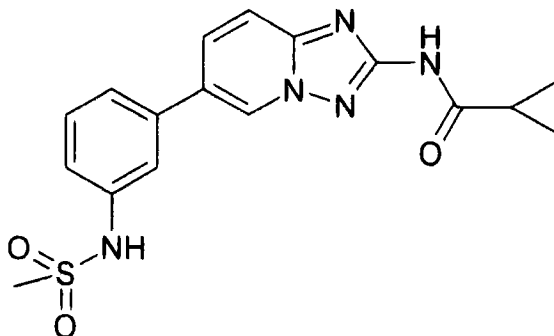
[0538]



[0539] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.73(br s, 1H), 9.92(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 7.88(dd, 1H), 7.76(d, 1H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.26-7.23(m, 1H), 3.08(s, 3H), 1.83-1.63(m, 5H), 1.44-1.14(m, 6H); LCMS 方法 (B), (MH⁺) 414, RT = 2.49min.

[0540] 环丙烷甲酸 [6-(3- 甲烷磺酰基氨基苯基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基]-酰胺

[0541]



[0542] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 11.11(br s, 1H), 9.91(br s, 1H), 9.16(br s, 1H), 7.88(dd, 1H), 7.77(d, 1H), 7.52-7.45(m, 3H), 7.26-7.23(m, 1H), 3.08(s, 3H), 2.07(br s, 1H), 0.84-0.83(m, 4H); LCMS 方法 (B), (MH⁺) 372, RT = 1.92min.

[0543] 实施例 3 :制备本发明其它优选化合物

[0544] 取代的 2-氨基-6-溴-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶类是使用适宜的取代的 2-氨基-5-溴吡啶类以类似于上述方法制备的。

[0545] 本发明优选的实施例还可通过在 DMF 中用碱例如碳酸氢钠、在作为催化剂的 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 存在下,使 N-(6-溴-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 乙酰胺与 4,4,4', 4', 5,5,5', 5' -八甲基-2,2' -二(1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷) 反应,得到 N-(6-(4, 4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-2-基) 乙酰胺。然后在 Suzuki 反应条件下,使用作为催化剂的 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 和作为碱的碳酸钠,在 DME/H₂O/EtOH 中在 100°C 下可以使该硼酸酯与芳基溴化物偶合,得到需要的产物。该芳基溴化物既可选自商业可得的那些,也可通过使商业可得的芳基溴化物用其它官能团例如

胺类、羧酸类或磺酰基氯化物处理来合成。

[0546] 3-溴-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺是通过3-溴苯甲酸与2-氨基乙醇在有HOBt和EDC的DMF中反应制备的。

[0547] 5-溴-N-(2-甲氧基乙基)吡啶-3-氨磺酰是通过使5-溴吡啶-3-磺酰基氯化物与2-甲氧基乙胺在吡啶中在40°C下反应制备的。其它氨磺酰类化合物是以类似方式使用不同的胺类化合物制备的。

[0548] N-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲烷氨磺酰是通过使5-溴吡啶-3-胺与甲烷磺酰基氯化物在吡啶中在60°C下反应制备的。其它氨磺酰类化合物是使用类似方法用不同的磺酰基氯化物在室温下或在60°C下制备的。

[0549] N-烷基-6-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺类是通过在有有机碱例如^tPr₂NEt的适宜的溶剂例如DCM中,用适宜的烷基卤化物处理6-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺类制备的。

[0550] N-甲基-6-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺类是通过使6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺与原甲酸三甲酯反应,接着加入硫酸并加热至100°C制备的。然后使用上述Suzuki条件在C-6处引入该芳基环。

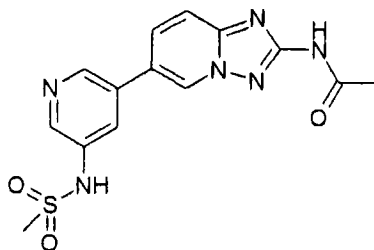
[0551] 1-取代的-3-(6-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲类化合物是从相应的2-异氰酰-6-芳基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶通过用胺类化合物处理粗制反应混合物制备的。该异氰酸酯类化合物是从6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺类通过在水THF中在吡啶存在下用三光气处理制备的。然后使用上述Suzuki条件在C-6处引入该芳基环。

[0552] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯是从6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺通过在THF中在Et₃N存在下用氯甲酸甲酯处理制备的。

[0553] 如上所述并根据实施例1的一般操作制备以下化合物。

[0554] N-[6-(5-(甲烷磺酰基氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)]-N-乙酰胺

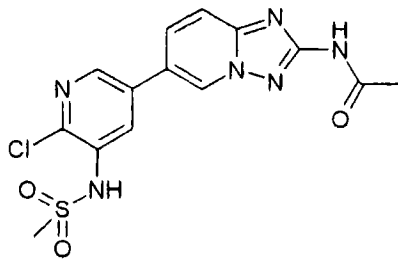
[0555]



[0556] ¹H NMR (d₆-DMSO) δ 10.88 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.16 (br s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺)347, RT = 0.99min。

[0557] N-[6-(6-氯-5-(甲烷磺酰基氨基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)]-N-乙酰胺

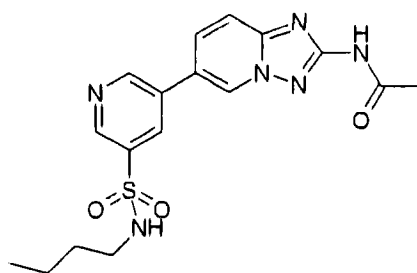
[0558]



[0559] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.88 (br s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.17–8.12 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H); LCMS 方法 C, (MH⁺) 381, RT = 1.43min。

[0560] N-[6-(5-丁基氨磺酰基吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]乙酰胺

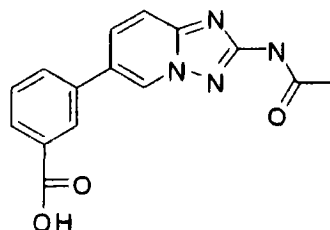
[0561]



[0562] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.83 (br s, 1H), 9.07 (dd, 1H), 8.01–8.00 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.45 (t, 1H), 2.76–2.72 (m, 2H), 2.15 (brs, 3H), 1.64–1.56 (m, 2H), 1.32 (六重峰, 2H), 0.83 (t, 3H); LCMS 方法 (C), (MH⁺) 389, RT = 1.44min。

[0563] 3-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯甲酸

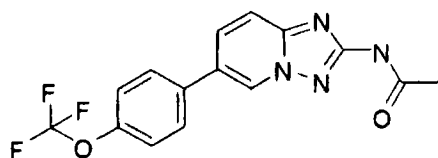
[0564]



[0565] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.89 (brs, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 2.16 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 297, RT = 1.26min。

[0566] N-(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

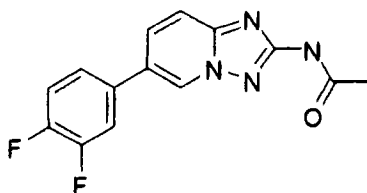
[0567]



[0568] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.86 (brs, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.92–7.95 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.50–7.52 (m, 2H), 2.16 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 337, RT = 2.63min。

[0569] N-(6-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

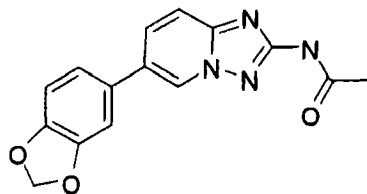
[0570]



[0571] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.86 (brs, 1H), 9.31 (s, 1H), 7.95-8.03 (m, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 2.16 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 289, RT = 2.28min.

[0572] N-(6-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

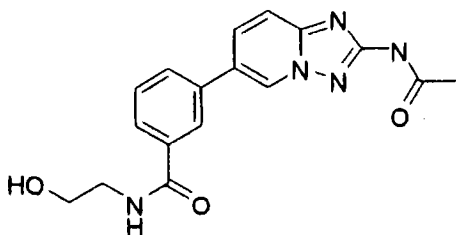
[0573]



[0574] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.81 (brs, 1H), 9.15-9.16 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.09 (s, 2H), 2.15 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 297, RT = 2.12min.

[0575] 4-(2-乙酰氨基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-(2-羟乙基)苯甲酰胺

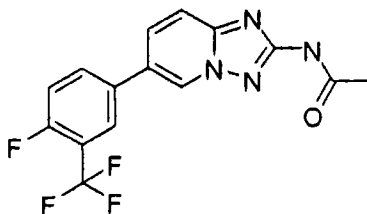
[0576]



[0577] ^1H NMR(d_4 -MeOH) δ 8.99 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.26 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 340, RT = 1.36min.

[0578] N-(6-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

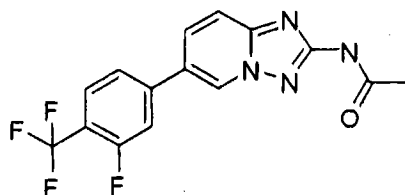
[0579]



[0580] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.87 (brs, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.16-8.20 (m, 2H), 8.06 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 2.16 (brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 339, RT = 2.14min.

[0581] N-(6-(3-氟-4-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

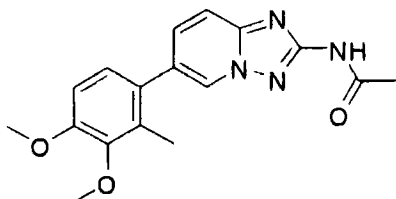
[0582]



[0583] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.94(brs, 1H), 9.47(s, 1H), 8.05-8.11(m, 2H), 7.89-7.91(m, 2H), 7.81(d, 1H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 339, RT = 2.18min。

[0584] N-(6-(3,4-二甲氧基-2-甲基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

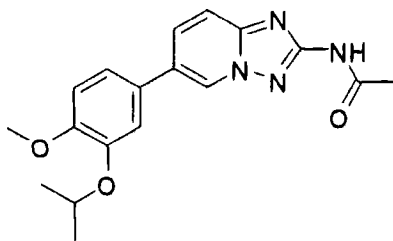
[0585]



[0586] ^1H NMR(d_4 -MeOH) δ 8.60(brs, 1H), 7.62(brs, 2H), 7.03(d, 1H), 6.96(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.24(brs, 3H), 2.19(s, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 327, RT = 1.65min。

[0587] N-(6-(3-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

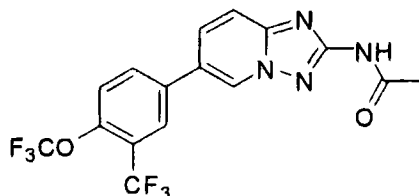
[0588]



[0589] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.80(brs, 1H), 9.21(s, 1H), 7.97(dd, 1H), 7.71(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 4.75-4.79(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.15(brs, 3H), 1.30(s, 3H), 1.28(s, 2H); LCMS 方法 (C), (MH⁺) 341, RT = 2.25min

[0590] N-(6-(4-(三氟甲氧基)-3-(三氟甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

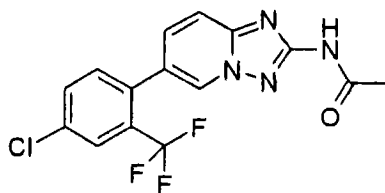
[0591]



[0592] ^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 10.88(brs, 1H), 9.46(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.25(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.80(dd, 2H), 2.16(brs, 3H); LCMS 方法 B, (MH⁺) 405, RT = 2.69min。

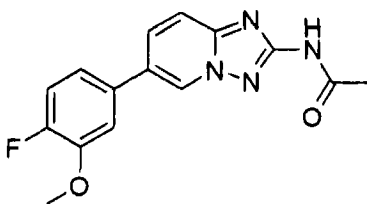
[0593] N-[6-(4-氯-2-三氟甲基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

[0594]



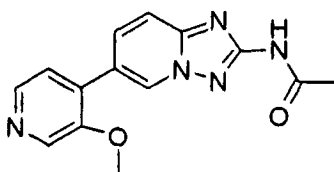
[0595] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.86 (br, s, 1H), 8.95 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.14 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 355, (MH+22) 377, RT = 8.74min

[0596] N-[6-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0597]



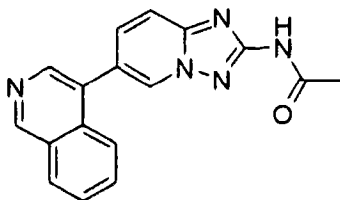
[0598] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.83 (br, s, 1H), 9.32 (m, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.15 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 301, (MH+22) 323, RT = 7.42min

[0599] N-[6-(3-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺
[0600]



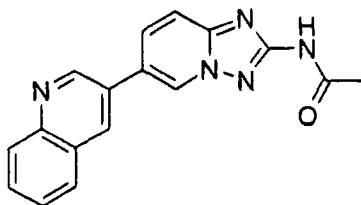
[0601] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.05 (br, s, 1H), 8.49 (br, s, 1H), 8.31 (br, s, 1H), 7.86 (br, m, 1H), 7.67 (br, m, 1H), 7.51 (br, m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 284, RT = 4.36min

[0602] N-(6-异喹啉-4-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺
[0603]



[0604] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.88 (br, s, 1H), 9.43 (br, s, 1H), 9.13 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (dm, 1H), 7.89 (dm, 1H), 7.81-7.86 (m, 3H), 7.76-7.80 (m, 1H), 2.17 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 304, RT = 5.26min

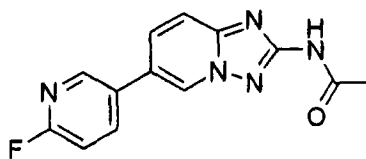
[0605] N-(6-喹啉-3-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺
[0606]



[0607] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.89 (br, s, 1H), 9.53 (m, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.07 (tm, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.81 (tm, 1H), 7.68 (tm, 1H), 2.17 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 304, RT = 6.19min

[0608] N-[6-(6-氟-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

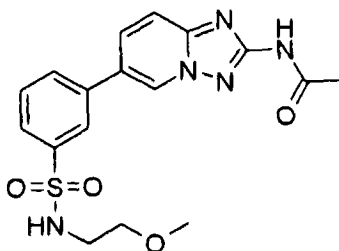
[0609]



[0610] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.87 (br, s, 1H), 9.37 (m, 1H), 8.69 (br, s, 1H), 8.43 (br, t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.35 (dm, 1H), 2.15 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 272, (MH⁺+22), 294, RT = 5.89min

[0611] N-{6-[3-(2-甲氧基-乙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

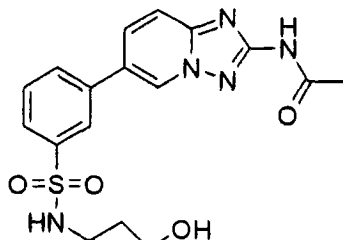
[0612]



[0613] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 10.92 (br, s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.80-7.83 (m, 2H), 7.72 (t, 1H), 3.31 (t, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.96 (t, 2H), 2.16 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 390, RT = 6.33min

[0614] N-{6-[3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

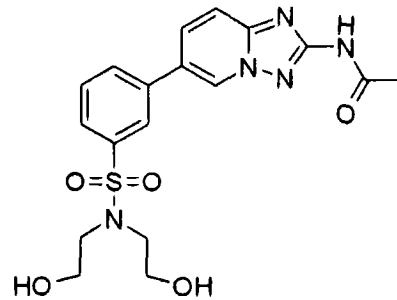
[0615]



[0616] $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO) δ 8.80 (br, s, 1H), 8.00 (br, m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (dm, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.55-7.59 (br, m, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.43 (br, s, 3H), 2.97 (t, 2H), 2.19 (br, s, 3H), 1.61 (m, 2H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 390, RT = 3.13min.

[0617] N-(6-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨磺酰基]-苯基}-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-乙酰胺

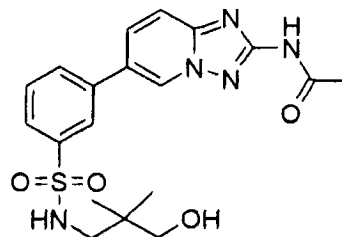
[0618]



[0619] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.77 (br, s, 1H), 7.95 (br, s, 1H), 7.71-7.76 (m, 3H), 7.54-7.59 (m, 2H) 3.69 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 6H), 2.15 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 420, RT = 3.16min

[0620] N-{6-[3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苯基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

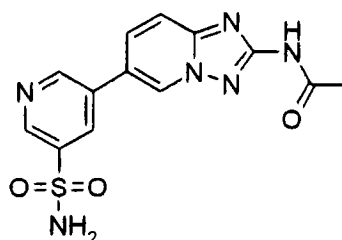
[0621]



[0622] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.84 (br, s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.84 (dm, 1H), 7.78 (dd, 1H) 7.73 (dm, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 3.30 (2H, 在 H₂O 峰中), 3.15 (br, s, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.22 (br, s, 3H), 0.82 (s, 6H); LCMS 方法 (A), (MH+) 418, RT = 3.82min

[0623] N-[6-(5-氨磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

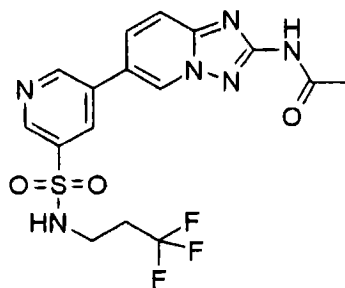
[0624]



[0625] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.92 (br, s, 1H), 9.46 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 9.00 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (br, s, 2H), 2.17 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH+) 333, RT = 2.96min

[0626] N-{6-[5-(3,3,3-三氟-丙基氨磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

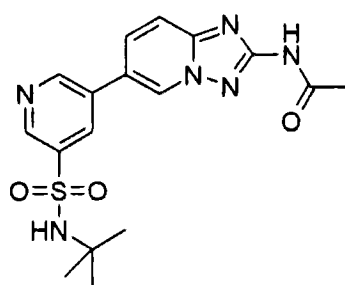
[0627]



[0628] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 10.91 (br, s, 1H), 9.50 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 3.11 (t, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.16 (br, s, 3H); LCMS 方法 (A), (MH⁺)429, RT = 4.04min

[0629] N-[6-(5-叔丁基氨磺酰基-吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-乙酰胺

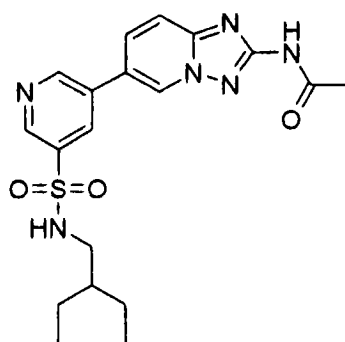
[0630]



[0631] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.46 (m, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 2.16 (br, s, 3H), 1.14 (s, 9H); LCMS 方法 (A), (MH⁺)389, RT = 3.84min

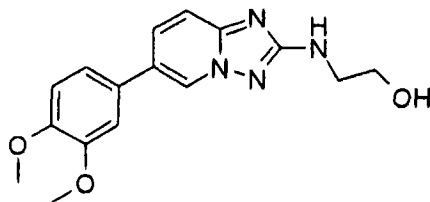
[0632] N-{6-[5-(2-乙基-丁基氨磺酰基)-吡啶-3-基]-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基}-乙酰胺

[0633]



[0634] ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9.46 (br, m, 1H), 9.21 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.15 (br, s, 3H), 1.24 (br, m, 4H), 0.78 (t, 6H); LCMS 方法 (A), (MH⁺)417, RT = 4.97min

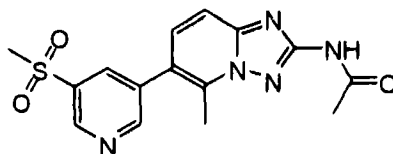
[0635] 2-[6-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基]-乙醇
[0636]



[0637] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 8.47 (m, 1H), 7.61 (dm, 1H), 7.42 (dm, 1H), 7.09 (dm, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (dm, 1H), 4.94 (br, t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (br, s, 3H), 3.61 (br, m, 2H), 3.25 (br, s, 1H); LCMS 方法 (A), (MH⁺) 315, RT = 3.51min

[0638] N-(5-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

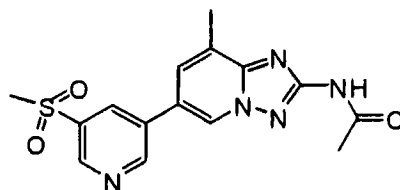
[0639]



[0640] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 346, RT = 1.66min

[0641] N-(8-甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

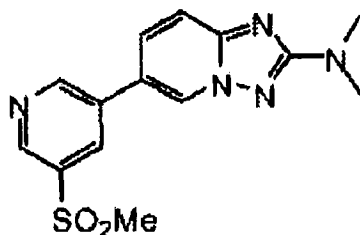
[0642]



[0643] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 346, RT = 1.75min

[0644] N,N-二甲基-6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

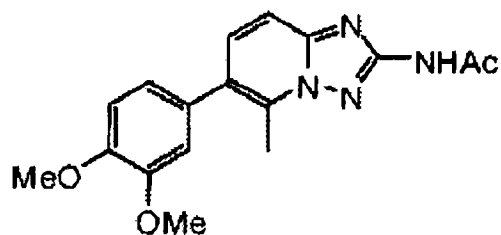
[0645]



[0646] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 318, RT = 1.93min

[0647] N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-5-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

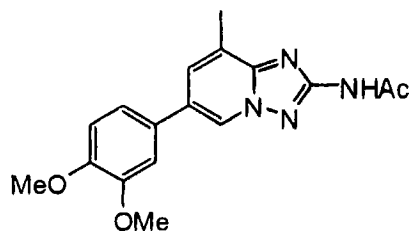
[0648]



[0649] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 327, RT = 2.06min

[0650] N-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-8-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

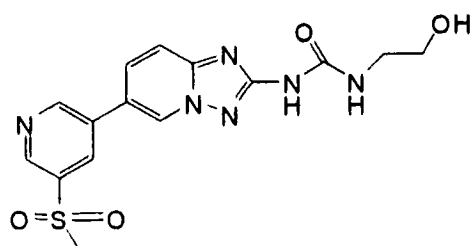
[0651]



[0652] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 327, RT = 2.12min

[0653] 1-(2-羟乙基)-3-(6-(5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)脲

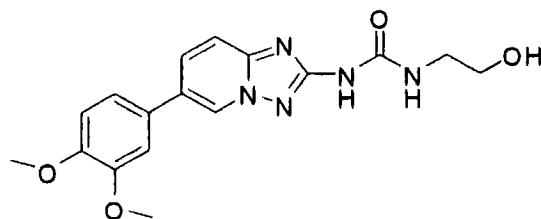
[0654]



[0655] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 377, (MNa⁺) 399, RT = 1.69min

[0656] 1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-(2-羟乙基)脲

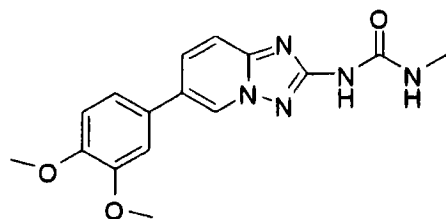
[0657]



[0658] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 358, RT = 2.04min

[0659] 1-(6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-3-甲基脲

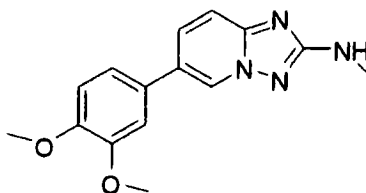
[0660]



[0661] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 328, RT = 2.20min

[0662] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

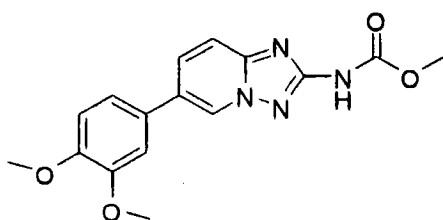
[0663]



[0664] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 304, RT = 1.71min

[0665] 6-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

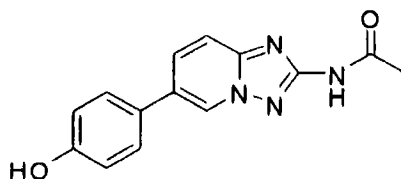
[0666]



[0667] LCMS 方法 (C), (MH⁺) 329, RT = 2.10min

[0668] N-(6-(4-羟基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺

[0669]



[0670] 实施例 4:测定本发明化合物对 Itk 的作用

[0671] 激酶活性和 Itk(重组人 Itk, GST-标记的;产品目录号 V4193, Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 的化合物抑制作用是使用 Z'-LYTE 激酶分析试剂盒-Tyr 1 肽(产品目录号 PV3190) 根据制造商的说明书 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 测定的。

[0672] Z'-LYTE 生物化学分析使用基于荧光共振能转化法 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 的偶合酶板式, 其是基于蛋白水解裂解的磷酸化和非磷酸化肽的差示灵敏度。将该肽底物用两种由 FRET 对组成的荧光团标记。在初次反应中, 在合成肽底物中, 该激酶将 ATP 的 γ -磷酸酯转化成酪氨酸残基。在次级发展的反应中, 位置特异性蛋白酶裂解非磷酸化肽。裂解使肽上的供体和受体荧光团之间的 FRET 断裂, 而未裂解的磷酸化肽保持 FRET。

[0673] 供体发射比受体发射(在 400nm 处供体刺激之后)的计算比值量化反应过程 (Rodems et al., 2002, Assay Drug Dev. Technol. 1, 9-19)。

[0674] 将化合物的贮备液 (1.6mM, 在 DMSO 中) 稀释在 2% DMSO 中, 以便在该分析中达到 8 μ M 和 0.8 μ M 终浓度。

[0675] 通常, 如实施例 1 所述本发明化合物对于 Itk 的抑制作用是有效的。

[0676] 实施例 5:测定本发明化合物对 PI3K 的作用

[0677] 实施例 2 和 3 所述的本发明化合物是在 PI3K 水溶性树脂珠 (kinobeads) 分析法中如 EP06016205.4 所述测试的。简而言之, 将测试化合物(在不同浓度下)和亲和性基质与

固定化苯基噻唑配体 1 加至细胞溶胞产物等分部分中,再使其结合到溶胞产物样品中的蛋白质。在培养时间之后,将含有捕获的蛋白质的珠与溶胞产物分离。然后将结合蛋白洗脱,再使用斑点印迹操作中的特异性抗体和 Odyssey 红色检测系统检测并定量存在的 PI3K γ 。

[0678] 通常,实施例 2 和 3 所述的本发明化合物对于 PI3K γ 的抑制作用是有效的, IC₅₀ < 100 μ M。