

## 酰胺基桥连杂环类化合物、及其组合物与应用

## 技术领域

5 本发明属于药物化学领域，具体涉及一类酰胺基桥连杂环类化合物、其异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药，及其药物组合物和它们在治疗与受体相互作用蛋白 1 激酶（RIPK1）相关的自身免疫性疾病、肿瘤以及神经退行性疾病的药物制备中的应用。

## 背景技术

10 早期，人们认为细胞的死亡方式主要有两种，细胞凋亡（apoptosis）与细胞坏死（necrosis）。细胞凋亡是细胞为维持机体内环境稳定，由基因所控制的细胞自主有序的死亡，在生物体的进化、内环境的稳定以及系统发育中起着重要的作用。细胞坏死则是细胞受到物理、化学等环境因素的影响，如机械损伤、毒物、微生物、辐射等，引起的细胞死亡的病理过程。2005 年，Degterev A 等首次发现并报道了一种通过一系列生化分子调控的有序的细胞坏死过程，并命名为坏死性凋亡（Necroptosis，也称程序性坏死），该过程是一种用 TNF- $\alpha$ 、FasL 或者 TRAIL 等刺激死亡受体产生的程序性的细胞坏死，形态学上  
15 表现出细胞肿胀、细胞体积增大、细胞器功能紊乱、细胞膜完整性受破坏、细胞内容物释放以及 ROS 的大量产生等。

受体相互作用蛋白 1 激酶（RIPK1）属于 TKL 家族丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。RIPK 丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员具有相同的 N-末端激酶结构域，但是具有不同的结合结构域。研究发现，受体相互作用蛋白 1 可调控细胞凋亡过程。RIPK-1 的死亡结构域与 TNFR1、Fas、TRAILR1、TRAILR2 等死亡受体  
20 结合，它们也能与含有死亡结构域的其他蛋白结合，比如 TRADD、FADD 等，与后者结合是激活 caspase-8 以及诱导凋亡的必备条件。RIPK-1 中间结构为 RIPK 同型相互作用靶点，通过该位置 RIPK-1 能够与 RIPK-3 相互作用。Kelliher 等研究发现 RIPK-1 先天缺陷的小鼠因细胞的大量凋亡，出生后不到 3 天便死亡，这说明 RIPK-1 也参与调节细胞凋亡。另外，先天 RIPK-1 缺陷的细胞对 TNF 诱导的细胞死亡相当敏感，或许是因为该种细胞不能有效的激活 NF- $\kappa$ B。

25 另一方面，研究也发现 RIPK-1 以及 RIPK-3 也参与细胞的坏死性凋亡过程。大多数细胞类型中，死亡受体 TNFR1、Fas 以及 TRAILR 介导细胞凋亡。激活 TNFR1 能够通过 cIAP1 以及 cIAP2 触发 RIPK-1 的泛素化，泛素化的 RIPK-1 决定细胞下一步的去向是继续存活还是走向死亡。当细胞凋亡通路被泛 caspase 抑制剂 z-VAD-fmk 阻断后，细胞的死亡便走向坏死性凋亡。在该过程中，RIPK-1 的活性是关键因素，它受 FasL、TNF 以及 TRAIL 死亡受体调控。

30 最近的研究表面，坏死性凋亡过程与多种疾病相关，包括肿瘤、自身免疫性疾病、退行性疾病、炎症性疾病等等。基于此，可以知道，RIP 家族激酶与肿瘤、自身免疫性疾病、退行性疾病、炎症性疾病等多种疾病的发生有着密切的关系。

例如，在针对阿尔兹海默病的研究中，Claudia Balducci 等人研究发现，活化的小神经胶质细胞在阿尔兹海默病的演化中扮演了重要的角色(Pharmacological Research. 2018; 130: 402-413)。同时，小神经胶

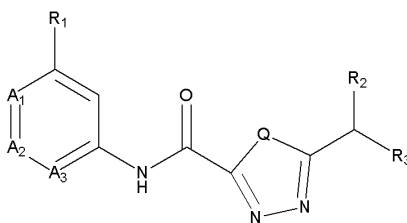
质细胞高度表达 RIPK-1, RIPK-1 抑制剂在体外可以保护 A $\beta$  诱导的神经元死亡并降低小神经胶质细胞的增殖, 而且, 在阿尔兹海默样的老鼠大脑中, RIPK-1 抑制剂可以改善其学习和记忆能力。除阿尔兹海默病外, RIPK-1 抑制剂有望可以用于其他多种神经退行性疾病包括帕金森病、肌萎缩侧索硬化症、Huntington 病等。

5 目前关于 RIPK-1 抑制剂的研究不是很多, 只有少量进入了临床阶段的研究。亟需更多基于 RIPK-1 抑制剂的药品的研究和开发。

本申请提供了一类酰胺基桥连杂环类化合物, 表现出良好的 RIPK-1 抑制活性, 可作为 RIPK-1 抑制剂应用于治疗肿瘤、自身免疫性疾病、退行性疾病、炎症性疾病的药物的制备中。

## 10 发明内容

本发明所提供式 (I) 表示的化合物, 其药学上可接受的盐, 异构体, 水合物, 溶剂化物, 或前药, 其可用于制备治疗或预防与 RIPK1 相关的疾病的药物。



式 (I)

15 式 (I) 中,

Q 为 NH、O 或 S;

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 各自独立地为 N 或者 CR<sub>4</sub> 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 三者中至少之一为 N, R<sub>4</sub> 为 H、F、Cl 或者甲基;

20 R<sub>1</sub> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基,

或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基,

25 或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NHCO-R<sub>5</sub>、-R'-COO-R''、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub> 中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基,

30 所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团, 杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团, 所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

R<sub>5</sub>为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，

5 R<sub>6</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8元杂脂环基、或者由1至3个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羧基、卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、4-8元杂脂环基、氧代取代4-8元杂脂环基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代4-8元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基中的取代基所取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基，

R<sup>c</sup>为C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>亚烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基，

10 R<sup>d</sup>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷硫基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者单或双C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或非取代氨基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

15 R<sub>2</sub>为由1至3个选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代(=O)或-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>中的取代基所取代或者非取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基，或由1至3个选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代(=O)或-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>中的取代基所取代或者非取代的C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>桥环基，或由1至3个选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基、羟基、卤素、氰基、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、或-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>的取代基所取代或者非取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基，或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>e</sup>，R<sup>e</sup>为由1至3个选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>的烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>的环烷基、苯基、萘基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、或-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，n为0至3的整数，或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>f</sup>，R<sup>f</sup>为由1至3个选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代(=O)或-NR<sup>e</sup>R<sup>d</sup>中的取代基所取代或者非取代的4-8元杂脂环基，m为0至3的整数，

25 所述4-8元杂脂环基含有1-2个选自N、O、S中的原子作为环原子的4-8元杂脂环基，

所述芳基为含有6至12个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有1-3个选自N、O、S中的杂原子作为环原子且含有5至10个环原子的单环或双环基团，

30 R<sup>e</sup>和R<sup>d</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷硫基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者单或双C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或非取代氨基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；

R<sub>3</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基。

在一些实施方案中，优选地，Q为NH、O或S；

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>各自独立地为N或者CR<sub>4</sub>且A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>三者中至少之一为N，R<sub>4</sub>为H、F、Cl或者甲基；

$R_1$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ ) 或  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  中的取代基所取代或者非取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基，

或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ ) 或  $-\text{NR}^a\text{R}^b$  中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基，

5 或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、卤素、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、卤代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $-\text{SO}_2\text{-R}_5$ 、 $-\text{SO-R}_5$ 、 $-\text{CO-R}_5$ 、 $-\text{CONH-R}_5$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、4-8 元杂脂环基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷硫基、羟基取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、( $C_3$ - $C_8$  环烷基)- $\text{O}$ -( $C_1$ - $C_6$  烷基)、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-\text{O-R}_6$  中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，

10 所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

$R_5$  为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基，

15  $R_6$  为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基氧基、 $-\text{CONH-R}_5$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代  $C_3$ - $C_8$  环烷基、羧基、卤素、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $-\text{SO}_2\text{-R}_5$ 、 $-\text{SO-R}_5$ 、 $-\text{CO-R}_5$ 、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代 4-8 元杂脂环基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基中的取代基所取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，

20  $R^a$  和  $R^b$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷硫基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基或者单或双  $C_1$ - $C_3$  烷基取代或非取代氨基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_2$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ ) 或  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  中的取代基所取代或者非取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基，或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ ) 或  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  中的取代基所取代或者非取代的  $C_7$ - $C_{12}$  桥环基，或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、或  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  的取代基所取代或者非取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，或者  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^e$ ， $R^e$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  的烷基、 $C_1$ - $C_6$  的烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  的烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、或  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基， $n$  为 0 至 3 的整数，或者  $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^f$ ， $R^f$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ ) 或  $-\text{NR}^c\text{R}^d$  中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基， $m$  为 0 至 3 的整数，

所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

35 所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团，

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷硫基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基或者单或双  $C_1$ - $C_3$  烷基取代或非取代氨基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_3$  为氢、 $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基。

5 在一些实施方案中，优选地， $A_3$  为 N， $A_1$ 、 $A_2$  各自独立地为 N 或者  $CR_4$ ， $R_4$  为 H、F、Cl 或者甲基；更优选地， $A_3$  为 N， $A_1$ 、 $A_2$  各自独立地为 CH。

在一些实施方案中，优选地， $A_3$  为 N， $A_1$ 、 $A_2$  各自独立地为 N 或者  $CR_4$ ， $R_4$  为 H 或 F。

在一些实施方案中，更优选地，Q 为 NH。

10 在一些实施方案中，优选地， $R_1$  为  $C_3$ - $C_8$  的环烷基，4-8 元杂脂环基，或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、卤素、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、卤代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、氰基、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $-CO-R_5$ 、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CONH-R_5$ 、 $-NR^aR^b$ 、4-8 元杂脂环基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_3$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷硫基、羟基取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、( $C_3$ - $C_8$  环烷基)-O-( $C_1$ - $C_6$  烷基)、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-O-R_6$  中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，

15 所述芳基为苯基、萘基、、，所述杂芳基为吡咯基、呋喃基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、吡啶并[3,4-d]噻吩基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]噻吩基、吡啶并[3,4-d]噻吩基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、

20 异喹啉基、、、、、、，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

$R_5$  为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基，

25  $R_6$  为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代  $C_3$ - $C_8$  环烷基、羧基、卤素、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $-CO-R_5$ 、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代 4-8 元杂脂环基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基中的取代基所取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，

30  $R^a$  和  $R^b$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷硫基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基或者单或双  $C_1$ - $C_3$  烷基取代或非取代氨基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基。

在一些实施方案中，优选地， $R_1$  为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、由 1 至 3 个

选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub> 中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，

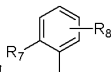
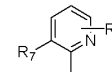
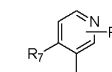
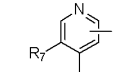
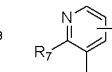
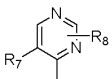
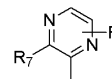
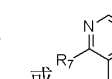
5 所述芳基为苯基、、，所述杂芳基为吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、噁唑基、

、、、、、，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

10 R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

15 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

在一些实施方案中，优选地，R<sub>1</sub> 为 、、、、、、、或 ，

20 R<sub>7</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

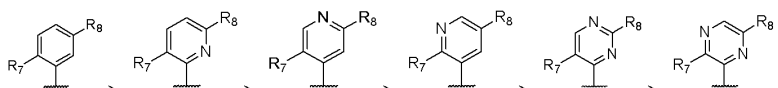
R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、

-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羧基、卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、4-8元杂脂环基、氧代取代4-8元杂脂环基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代4-8元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基中的取代基所取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基，

- 5        R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷硫基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者单或双C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或非取代氨基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

在一些实施方案中，优选地，R<sub>1</sub>为：



- 10       R<sub>7</sub>为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟、氯、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、乙炔基、丙炔基、乙烯基、丙烯基、环丙基、环丁基、甲酰基、乙酰基；  
       R<sub>8</sub>为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-R<sub>6</sub>，  
 15       所述4-8元杂脂环基为含有1-2个选自N、O、S中的原子作为环原子的杂脂环基，  
       R<sub>5</sub>为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，  
       R<sub>6</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8元杂脂环基或者由1至3个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氰基、

- 20       -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羧基、卤素、卤代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、4-8元杂脂环基、氧代取代4-8元杂脂环基、羟基和/或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代4-8元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基中的取代基所取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基，

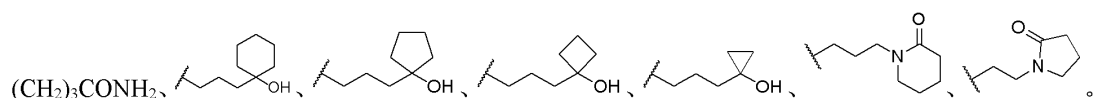
- 25       R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-8元杂脂环基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷硫基取代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者单或双C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或非取代氨基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

- 30       在一些实施方案中，优选地，R<sub>5</sub>为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷氧基C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、羟基取代C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或者选自氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等中的4-6元杂脂环基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基，

在一些实施方案中，优选地，R<sub>6</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、4-6元杂脂环基，或者由1至3个选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、氰基、氨基、二甲氨基、二乙氨基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、环丙基、环

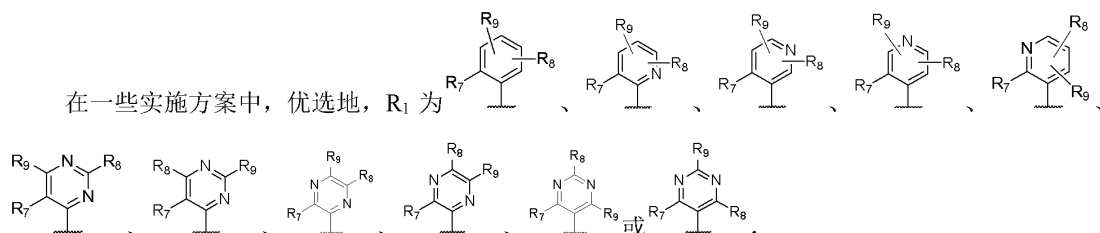
丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、氟、氯、三氟甲氧基、三氯甲氧基、甲磺基、乙磺基、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、乙炔基、乙烯基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基乙氧基、乙氧基丙氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、甲磺基、乙磺基、丙磺基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基。更优选地，此处的 4-8 元杂脂环基可以为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二氧杂戊-2-基等。

在一些实施方案中，更优选地，R<sub>6</sub> 可以为 4-乙基-4-羟基己基、4-甲基-4-羟基戊基、5-甲基-5-羟基己基、2-甲基-2-羟基丙基、四氢-2H-吡喃-4-基乙基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、四氢-2H-吡喃-2-基甲基、四氢-2H-吡喃-2-基乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基、四氢呋喃-3-基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、叔丁氧基丙基、异丁氧基丙基、异丙氧基丙基、乙氧基乙基、叔丁氧基乙基、异丁氧基乙基、异丙氧基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、叔丁氧基丁基、异丁氧基丁基、异丙氧基丁基、甲氧基乙氧基乙基、哌啶-1-基乙基、哌啶-1-基丙基、1-甲基哌啶-4-基甲基、1-甲基哌啶-4-基乙基、1-甲基哌啶-4-基丙基、1-甲基哌嗪-4-基乙基、1-甲基哌嗪-4-基丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、3,3-二甲基丁基、辛基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟基辛基、羟基庚基、氰基甲基、氰基乙基、氰基丙基、氰基丁基、4-氰基戊基、4,4,4-三氟丁基、N,N-二甲基丙基、N,N-二甲基乙基、N,N-二乙基丙基、N,N-二乙基乙基、甲磺基丁基、甲磺基甲基、甲磺基乙基、甲磺基丙基、甲磺基丁基、甲磺基甲基、甲磺基乙基、甲磺基丙基、环庚基乙基、环庚基丙基、环己基乙基、环己基丙基、环戊基乙基、环戊基丙基、烯丙基、戊烯-1-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、氧杂环丁烷-3-基乙基、氟乙基、氟丙基、氟丁基、环丙基乙基、环丙基丙基、环丙基丁基、环丁氧基丙基、环丁氧基乙基、环丁氧基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-



在一些实施方案中，优选地，R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、4-6 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

在一些实施方案中，更优选地，R<sub>7</sub> 为氢、氟、氯、甲基、三氟甲基。



R<sub>7</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基；更优选为氢、氟、氯、甲基、三氟甲基。

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

5 所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

10 R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

15 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基。

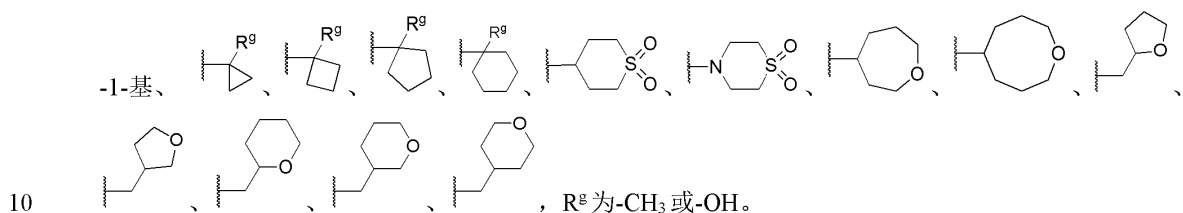
20 在一些实施方案中，优选地，R<sub>2</sub> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的环烷基，或由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> 的桥环基，或由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氨基、二甲氨基、二乙氨基的取代基所取代或者非取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，或者 25 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>c</sup>，R<sup>c</sup> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、乙炔基、乙烯基、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，n 为 0 至 3 的整数，或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>f</sup>，R<sup>f</sup> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基，m 为 0 至 3 的整数，

所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子，

所述芳基为苯基，所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基。

35 在一些实施方案中，优选地，R<sub>2</sub> 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、4,4-二氟环己基、双环[2.2.1]庚基、金刚烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、

戊基、新戊基、己基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3-二甲基丁基、3-羟基-3-甲基丁基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基丙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、苯甲基、苯乙基、苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-甲氧基苯基、2-氰基苯基、2-乙炔基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、3-乙炔基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-氰基苯基、4-乙炔基苯基、3,4-二氟苯基、3-氰基-4-甲基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、甲基哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲基 4-羟基哌啶



在一些实施方案中, 优选地, R<sub>2</sub>还可以为2,3-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、2,3,6-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-3-氟苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、5-氯-3-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2,4-二氟苯基、5-氯-2,4-二氟苯基、3-氯-2,5-二氟苯基、3-氯-2,6-二氟苯基、3-氯-4,5-二氟苯基、2-氯-4,5-二氟苯基、2-氯-3,4-二氟苯基、2-氯-3,5-二氟苯基、2-氯-3,6-二氟苯基、4-氯-2,3-二氟苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、5-氯-2,3-二氟苯基、5-氯-3,4-二氟苯基、6-氯-2,3-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-2-甲基苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-2-甲氧基苯基、2-氟-3-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、3-氟-2-三氟甲基苯基、4-氟-2-三氟甲基苯基、5-氟-2-三氟甲基苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-氟-4-三氟甲基苯基、3-氟-5-三氟甲基苯基、2-氟-5-乙基苯基、2-氟-5-环丙基苯基、2-氟-5-苯基苯基。

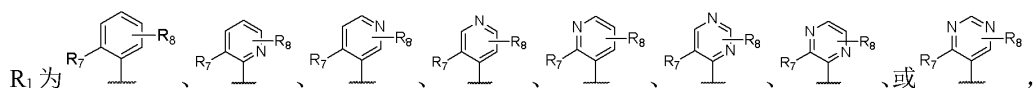
在一些实施方案中, 优选地, R<sub>3</sub>为氢、甲基、乙基、羟基、氰基、三氟甲基、氟、氯。

一种式(I)表示的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前药,



其中, Q为NH;

A<sub>3</sub>为N, A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>各自独立地为N或者CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>为H、F、Cl或者甲基, 优选为H或者F;



R<sub>7</sub> 可以为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

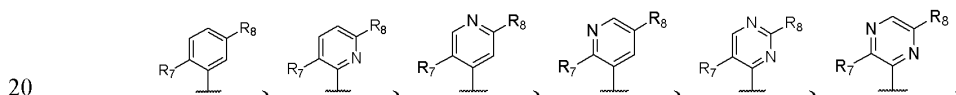
所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

更优选地，R<sub>1</sub> 为：



R<sub>7</sub> 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟、氯、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、乙炔基、丙炔基、乙烯基、丙烯基、环丙基、环丁基、甲酰基、乙酰基；R<sub>7</sub> 优选可以为氢、氟、氯、甲基、三氟甲基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

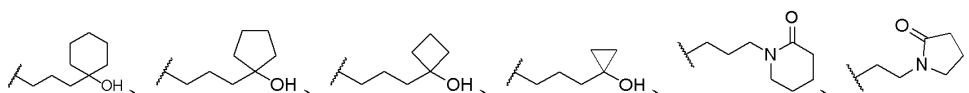
所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或者选自氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基等中的 4-6 元杂脂环基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、4-6 元杂脂环基，或者由 1 至 3 个选自羟基、甲氧基、乙氧基、丙

氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、新戊氧基、氰基、氨基、二甲氨基、二乙氨基、环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、氟、氯、三氟甲氧基、三氯甲氧基、甲磺基、乙磺基、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、乙炔基、乙烯基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基乙氧基、乙氧基丙氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、甲磺基、乙磺基、丙磺基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基。更优选地，此处的 4-8 元杂脂环基可以为氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、四氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二氧杂戊-2-基等，

更优选地，R<sub>6</sub> 可以为 4-乙基-4-羟基己基、4-甲基-4-羟基戊基、5-甲基-5-羟基己基、2-甲基-2-羟基丙基、四氢-2H-吡喃-4-基乙基、四氢-2H-吡喃-4-基甲基、四氢-2H-吡喃-2-基甲基、四氢-2H-吡喃-2-基乙基、四氢呋喃-2-基甲基、四氢呋喃-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基、四氢呋喃-3-基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基、叔丁氧基丙基、异丁氧基丙基、异丙氧基丙基、乙氧基乙基、叔丁氧基乙基、异丁氧基乙基、异丙氧基乙基、甲氧基乙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、叔丁氧基丁基、异丁氧基丁基、异丙氧基丁基、甲氧基乙氧基乙基、哌啶-1-基乙基、哌啶-1-基丙基、1-甲基哌啶-4-基甲基、1-甲基哌啶-4-基乙基、1-甲基哌啶-4-基丙基、1-甲基哌嗪-4-基乙基、1-甲基哌嗪-4-基丙基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、3,3-二甲基丁基、辛基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟基辛基、羟基庚基、氰基甲基、氰基乙基、氰基丙基、氰基丁基、4-氰基戊基、4,4,4-三氟丁基、N,N-二甲基丙基、N,N-二甲基乙基、N,N-二乙基丙基、N,N-二乙基乙基、甲磺基丁基、甲磺基甲基、甲磺基乙基、甲磺基丙基、甲磺基丁基、甲磺基甲基、甲磺基乙基、甲磺基丙基、环庚基乙基、环庚基丙基、环己基乙基、环己基丙基、环戊基乙基、环戊基丙基、烯丙基、戊烯-1-基、氧杂环丁烷-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、氧杂环丁烷-3-基乙基、氟乙基、氟丙基、氟丁基、环丙基乙基、环丙基丙基、环丙基丁基、环丁氧基丙基、环丁氧基乙基、环丁氧基甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONH<sub>2</sub>、



R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、4-6 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基；

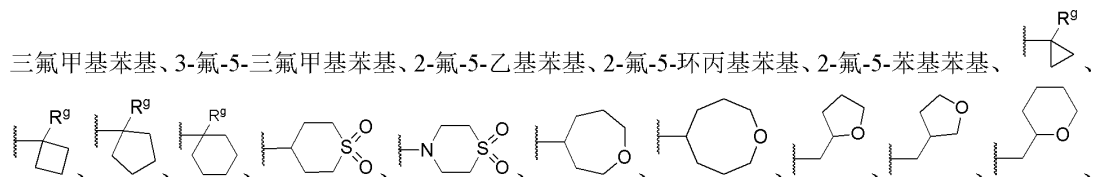
R<sub>2</sub> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲磺基、乙磺基、丙磺基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 的环烷基，或由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲磺基、乙磺基、丙磺基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub> 的桥环基，或由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲磺基、乙磺基、丙

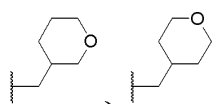
硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氨基、二甲氨基、二乙氨基的取代基所取代或者非取代的  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  烷基，或者  $-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^e$ ， $\text{R}^e$  为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、乙炔基、乙烯基、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基， $n$  为 0 至 3 的整数，或者  $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}^f$ ， $\text{R}^f$  为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、氧代 ( $=\text{O}$ )、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基， $m$  为 0 至 3 的整数，

所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子，

所述芳基为苯基，所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基；

更优选， $\text{R}_2$  为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、4,4-二氟环己基、双环[2.2.1]庚基、金刚烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3-二甲基丁基、3-羟基-3-甲基丁基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基丙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、苯甲基、苯乙基、苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-甲氧基苯基、2-氰基苯基、2-乙炔基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、3-乙炔基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-氰基苯基、4-乙炔基苯基、3,4-二氟苯基、3-氰基-4-甲基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、甲基哌嗪-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙酰基哌啶-4-基、4-羟基哌啶-1-基、4-甲基-4-羟基哌啶-1-基、2,3-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,3,4-三氟苯基、2,3,5-三氟苯基、2,3,6-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3-氯-2-氟苯基、2-氯-3-氟苯基、5-氯-2-氟苯基、2-氯-5-氟苯基、5-氯-3-氟苯基、3-氯-5-氟苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、2-氯-4-氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2,4-二氟苯基、5-氯-2,4-二氟苯基、3-氯-2,5-二氟苯基、3-氯-2,6-二氟苯基、3-氯-4,5-二氟苯基、2-氯-4,5-二氟苯基、2-氯-3,4-二氟苯基、2-氯-3,5-二氟苯基、2-氯-3,6-二氟苯基、4-氯-2,3-二氟苯基、4-氯-3,5-二氟苯基、4-氯-2,5-二氟苯基、5-氯-2,3-二氟苯基、5-氯-3,4-二氟苯基、6-氯-2,3-二氟苯基、3-氟-5-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、2-氟-3-甲基苯基、2-氟-4-甲基苯基、2-氟-5-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-5-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-3-甲氧基苯基、2-氟-4-甲氧基苯基、2-氟-5-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-氟-2-甲氧基苯基、2-氟-3-三氟甲基苯基、2-氟-4-三氟甲基苯基、2-氟-5-三氟甲基苯基、3-氟-2-三氟甲基苯基、4-氟-2-三氟甲基苯基、5-氟-2-三氟甲基苯基、4-氟-3-三氟甲基苯基、3-氟-4-





,  $R^3$  为  $-CH_3$  或  $-OH$ 。

$R_3$  为氢、甲基、乙基、羟基、氰基、三氟甲基、氟、氯, 更优选为氢、氟、羟基、氯。

根据本申请的一些实施方案, 所述化合物的药学上可接受的盐为选自所述化合物的盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、高氯酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、安息香酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、2-萘磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己氨基磺酸盐、水杨酸盐、己糖酸盐、三氟乙酸盐、铝盐、钙盐、氯普鲁卡因盐、胆碱盐、二乙醇胺盐、乙二胺盐、锂盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐中的一种或多种。

本发明的另一方面涉及所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药在制备治疗与 RIP1 相关疾病的药物中的应用, 其中, 所述与 RIP1 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎症肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征和牙周炎。

本发明的又一方面提供了一种药物组合物, 该药物组合物包括本申请的酰胺基桥连杂环类化合物、其异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药, 以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

根据本申请的一些实施方案, 该药物组合物还可以包括一种或多种其他治疗剂。

本发明还涉及一种治疗 RIP1 激酶介导的疾病或病症的方法, 其包括对有需要的患者(人或其他哺乳动物, 尤其是人) 给药治疗有效量的式(I)化合物或其盐, 所述 RIP1 激酶介导的疾病或病症包括前述提及的那些。

## 附图说明

图 1 示出了实施例 2 的化合物对 RIPK1 磷酸化抑制的 Western Blot 图片;

图 2 示出了实施例 2 的化合物对 RIPK1 磷酸化抑制的抑制率;

图 3 是出了实验例 2 的化合物稀释流程图。

## 具体实施方式

除非另有说明，在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中，除非另外说明，使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的，而不应解释为对所述的主题的限制。

### 发明详述

除非有特殊说明，烷基表示具有指定数目碳原子的饱和直链、支链烃基，术语 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基表示含有 1 至 10 个碳原子的烷基部分，同理 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基表示含有 1 至 3 个碳原子的烷基部分，比如，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、n-戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、n-己基、2-己基和 2-甲基戊基等。

当取代基术语例如“烷基”与其它取代基术语组合使用时，例如在术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基”或“羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”中，该连接取代基术语(例如烷基或烷硫基)旨在包含二价的部分，其中连接点通过所述连接取代基。“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基”的实例包括但不限于甲氧基甲硫基、甲氧基乙硫基和乙氧基丙硫基等。“羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”的实例包括但不限于羟基甲基、羟基乙基和羟基异丙基等。

烷氧基由先前描述的直链或支链烷基与-O-形成的烷基-O-基团，例如，甲氧基、乙氧基等等。类似的，烷硫基由先前描述的直链或支链烷基与-S-形成的烷基-S-基团，例如，甲硫基，乙硫基等等。

烯基和炔基包括直链、支链烯基或炔基，术语 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基或者 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基表示具有至少一个烯基或炔基的直链或支链烃基。

术语“卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”表示在包括 1 到 10 个碳原子的烷基部分的一个或多个碳原子上具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团。“卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”的实例可以包括但不限于-CF<sub>3</sub>(三氟甲基)、-CCl<sub>3</sub>(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基等。类似的，术语“卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷氧基”表示由所述的卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基与-O-形成的卤代烷基-O-基团，可以为例如三氟甲氧基、三氯甲氧基等等。

术语“C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基”包括甲酰基 (-CHO)、乙酰基 (CH<sub>3</sub>CO-)、乙酰基 (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CO-)。

术语“-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>”分别表示  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---NH---R}_5 \end{array}$ 。

“环烷基”表示含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃基。例如，术语“(C3-C6) 环烷基”指的是具有 3-6 个环碳原子的非芳香的环状烃环。示例性的“(C3-C6) 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“芳基”表示包含芳香的单环或双环烃原子团的基团或部分，其含有 6 到 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环。“芳基”的实例为苯基、萘基、茚基和二氢茚基(茚满基)。通常，在本发明化合物中，芳基为苯基。

在这里使用的术语“杂脂环基”，除非有特殊说明，代表未被取代的或已被取代的稳定的 4 至 8 元非芳香的单环饱和环体系，它们由碳原子以及从 N, O, S 中选的 1 至 3 个杂原子组成，其中 N, S 杂原子可以被随意氧化，N 杂原子还可以被随意季铵化。这类杂环的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、噁唑啉基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3- 二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3- 二噻烷基、1,4- 二噻烷基、1,3- 氧硫杂环戊烷基、1,3- 氧硫杂

环己烷基、1,3- 二噻烷基、1,4- 氧硫杂环戊烷基、1,4- 氧硫杂环己烷基、1,4- 二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基。

在这里使用的术语“杂芳基”表示包含芳香的单环或双环原子团(其含有 5 到 10 个环原子)的基团或部分,其包括 1 到 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。该术语还包括双环杂环芳基,其中含有与杂环烷基环部分耦合的芳基环部分,或者含有与环烷基环部分耦合的杂芳基环部分。除非有特别说明,代表未被取代或已被取代的稳定的 5 或 6 元单环芳香环体系,也可以代表未被取代或已被取代的 9 或 10 个环原子的苯稠杂芳环体系或二环杂芳环体系,它们由碳原子和由 1 至 3 个从 N, O, S 中选择的杂原子组成,其中 N、S 杂原子可以被氧化, N 杂原子还可以被季铵化。杂芳基可以和任何杂原子或碳原子连接组成一个稳定的结构。杂芳基的示例性实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、氧代-吡啶基(吡啶基-N-氧化物)、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3- 二氢苯并呋喃基、1,3- 苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环己烯基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基、二氢喹啉基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、1,5- 二氮杂萘基、1,6- 二氮杂萘基、1,7- 二氮杂萘基、1,8- 二氮杂萘基和蝶啶基。

术语“羰基”指的是-C(O)-基。术语“卤素”和“卤”表示氯、氟、溴或碘取代基。“氧代”表示双键的氧部分;例如,如果直接连接到碳原子上形成一个羰基部分( $C=O$ )。“羟基”旨在表示-OH 原子团。本文所用术语“氰基”是指基团-CN。

术语“各自独立地”是指当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时,那些取代基可以相同或不同。

很清楚,式 I 的化合物、异构体、晶型或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明的化合物可能有不对称的碳原子,根据它们的理化差异,通过已知技术上已成熟的方法,比如,通过色谱或分步结晶法,这种非对映异构的混合物可以被分离成单一的非对映异构体。对映异构体的分离可通过先用适当有旋光活性的化合物进行反应,把对映异构的混合物转化成非对映异构的混合物,分离非对映异构体,再把单一非对映异构体转化(水解)成相应的纯的对映异构体。所有这样的异构体,包括非对映异构体混合物和纯对映体被认为是该发明的一部分。

作为活性成分的本发明的化合物,以及制备该化合物的方法,都是本发明的内容。而且,一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在,这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外,一些化合物可以和水(即水合物)或普通的有机溶剂一起形成溶剂化物,这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗,或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐,此盐适用于人类和低等动物,无过度毒性、刺激性、过敏反应等,具有合理的利益/风险比。胺,羧酸,膦酸盐,和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。包括但不限于,与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的盐,或通过使用本领域熟知的方法,例如离子交换法,来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、

二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵，和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根，低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

另外，本文所用术语“前药”是指一个化合物在体内可以转化为本发明式(I)所示的化合物。此转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体化合物的影响。

本发明的药物组合物包含本文所述结构式(I)化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂(小分子，多肽，抗体等)、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制成同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓“组合法”，指的是使用本发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症症状。本发明并不限于给药的顺序；本发明的化合物可以先前施用，同时施用，或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

为了制备这一发明的药学成分，作为其活性成分的分子式(I)的一种或多种化合物或盐类可紧密的与药学载体混合在一起，这是根据传统的制药配料技术而进行的，其中的载体可根据按不同的给药方式(例如，口服或肠外给药)设计好的制备形式而采用多种多样的形式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的描述可以在《药学赋形剂手册》里找到，该书由美国药学会和英国药学会联合出版。

本发明药物组合物可以有以下形式，比如说，适合口服给药，例如药片，胶囊，药丸，药粉，持续释放的形式，溶液或悬浮液；用于胃肠外注射如透明液，悬浮液，乳状液；或者用于局部用药如膏，霜；亦或作为栓剂用于直肠给药。药学成分也可以单位剂量的形式适合用于精确剂量的一次性给药。该药学成分将包括一种传统的药学载体或赋形剂以及根据目前的发明制成的作为活性成分的化合物，另外，也可以包括其他的医学或药制剂，载体，辅助剂，等等。

治疗性化合物也可给于哺乳动物而非人类。给一个哺乳动物所用的药物剂量将取决于该动物的种类以及它的疾病状况或其所处的失调状态。治疗性化合物可以以胶囊，大丸药，药片药水的形式喂给动物。也可以通过注射或灌输的方式让治疗性化合物进入动物体内。我们根据符合兽医实践标准的传统的方式制备好这些药物形式。作为一种可选择的方式，药学合成药可以同动物饲料混合在一起喂给动物，因此，浓缩的饲料添加剂或预拌和料可以备以混合普通的动物饲料。

本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗有需要的受试者中癌症的方法，其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。

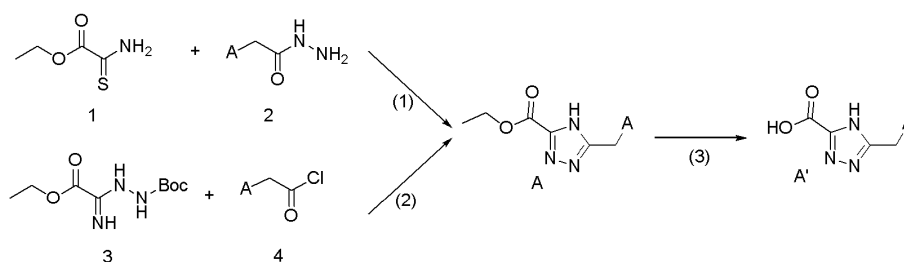
本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制造用于治疗与 RIP1 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊椎关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合症和牙周炎。

本发明还提供了制备相应化合物的方法，可以使用多种合成方法制备本文所述的化合物，包括下述实施例中所涉及的方法，本发明的化合物或者其药学上可接受的盐，异构体或水合物可以使用下述方法与有机化学合成领域已知的合成方法，或通过本领域技术人员理解对这些方法的变化方法合成，优选方法包括但不限于下述方法。

为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合具体实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语“和/或”包括一个或多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。下面提供的实施例可以更好的说明本发明，除非特别说明，所有的温度为℃。本申请部分化合物的命名采用 chemdraw 生成后翻译为中文所得。

## 部分中间体的制备

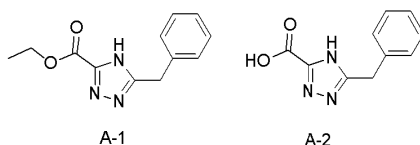
### 一、A 系列中间体的制备



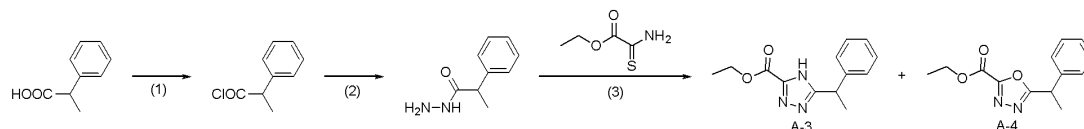
A 系列中间体可以包括 A 和 A' 两种，其中，A' 可以经由 A 进一步水解生成。A 可以由上述两种路线制备，路线 2 通过化合物 3 与酰氯 4 在吡啶溶剂中，加热 110 度反应生成中间体 A，路线 1 通过化合物 1 与酰肼 2 回流合成中间体 A。

中间体 A-1 (5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯) 和 A-2 (5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸的合成)

合成方法参考 WO2014125444A1



中间体 **A-3** (5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯) 和 **A-4** (5-(1-苯基乙基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯) 的合成



第一步：2-苯基丙酰氯的合成

将 2-苯基丙酸 (**1g**, 6.66mmol) 溶于二氯亚砷 (10mL) 中, 85°C 反应 1 小时, 反应液甲苯稀释, 旋干, 粗产物直接用于下一步。

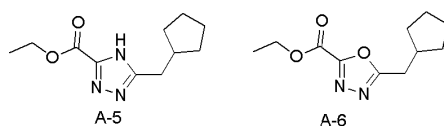
第二步：2-苯基丙酰肼的合成

将 2-苯基丙酰氯溶于甲醇 (20mL) 中, 25°C 反应 2 小时。再加入水合肼 (10mL), 80°C 反应 16 小时。反应液冷却, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干, 得无色油状物 900mg。MS: 165 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：A-3 和 A-4 的合成

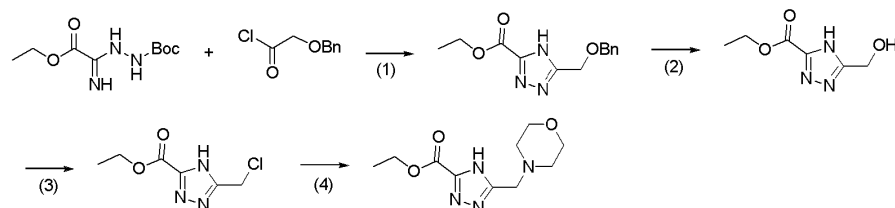
将 2-苯基丙酰肼 (900mg, 5.5mmol) 溶于乙醇 (15mL) 中, 加入硫代草酰胺乙酯 (805mg, 6mmol), 70°C 反应 3 小时。反应液冷却, 过滤得白色固体 800mg。向此固体中加入二甲苯 (20mL), 160°C 回流分水反应 24 小时。反应液冷却浓缩, 粗产物用石油醚/乙酸乙酯 (10:1) 混合溶液润洗, 得白色固体 300mg, 为 5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。MS: 246 [M+H]<sup>+</sup>。母液蒸干得黄色固体 200mg, 为 5-(1-苯基乙基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯。MS: 247 [M+H]<sup>+</sup>。

中间体 **A-5** (5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯) 和 **A-6** (5-(环戊基甲基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯) 的合成



采用与制备中间体 **A-3** 和 **A-4** 相似的方法 (第二到三步) 进行合成, 不同之处在于在第二步中用环戊基酰氯代替 2-苯基丙酰氯。

中间体 **A-7** 5-(吗啉甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯的合成



第一步：2-(2-乙氧基-1-亚胺-2-氧代乙基)肼-1-甲酸叔丁酯与 2-(苄氧基)乙酰氯在吡啶中 110°C 生成 5-((苄氧基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 (具体操作参考 M. V. Chudinov et al./ Bioorg. Med. Chem. Lett. 26(2016) 3223-3225)

第二步：5-(羟甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯的合成

5 将 5-((苄氧基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 (250mg, 1mmol) 溶于乙醇和乙酸乙酯的混合溶液 (2:1, 3mL) 中, 加入钯碳 (10%, 25mg), 氢气环境下反应 5 小时。硅藻土过滤, 蒸干滤液得黄色固体 150mg。MS: 172 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：5-(氯甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯的合成

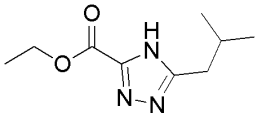
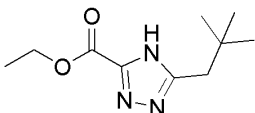
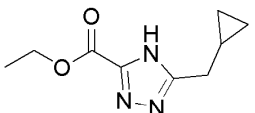
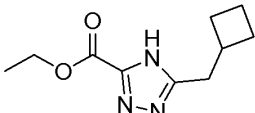
10 将 5-(羟甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 (150mg, 0.9mmol) 溶于二氯亚砷 (2mL) 中, 85°C 反应 7 小时。冷却后加甲苯稀释, 旋干得黄色油状物 160mg。MS: 190 [M+H]<sup>+</sup>

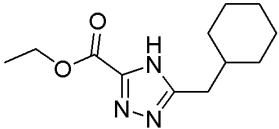
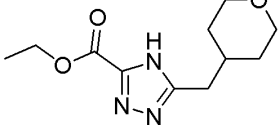
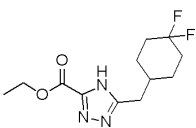
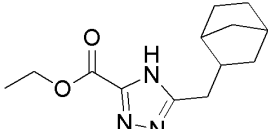
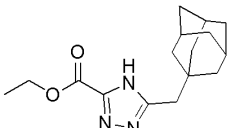
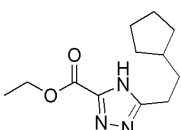
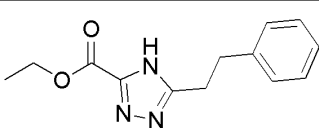
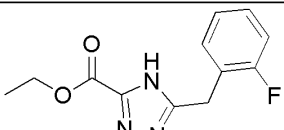
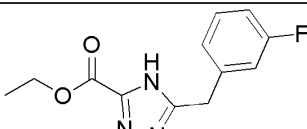
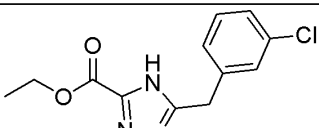
第四步：5-(吗啉甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯的合成

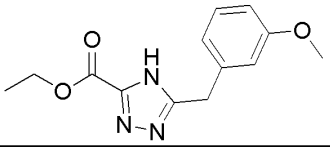
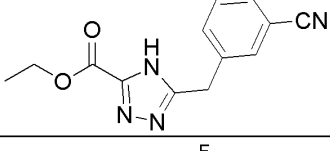
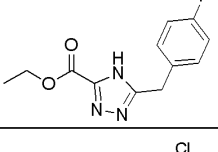
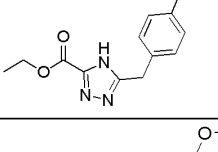
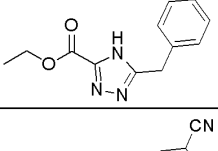
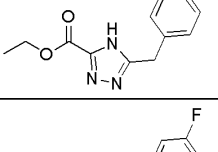
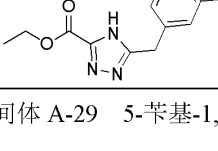
15 将 5-(氯甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 (160mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (2mL) 中, 加入二异丙基乙基胺 (220mg, 1.7mmol) 和吗啉 (150mg, 1.7mmol), 25°C 反应 5 小时。反应液蒸干, 柱层析得黄色固体 180mg。MS: 241 [M+H]<sup>+</sup>

下表 1 示出了中间体 A-8 至 A-28 的结构与合成以及质谱数据, 其中中间体 A-8 至 A-12 采用与中间体 A-3 相似的方法进行制备, 并不再收集其中的氧杂二氮唑副产物, 中间体 A-13 至 A-28 的合成采用与中间体 A-7 的合成第一步相似的方法进行。

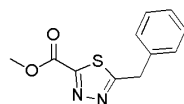
表 1. 中间体 A-8 至 A-28 的结构与合成以及质谱数据

| 中间体  | 结构                                                                                  | 名称                            | 合成                                       | MS :<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| A-8  |  | 5-异丁基-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯     | 操作同中间体 A-3 第二到三步, 用 3-甲基丁酰氯代替 2-苯基丙酰氯    | 198                        |
| A-9  |  | 5-新戊基-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯     | 操作同中间体 A-3 第二到三步, 用 3,3-二甲基丁酰氯代替 2-苯基丙酰氯 | 212                        |
| A-10 |  | 5-(环丙基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯 | 操作同中间体 A-3 第一到三步, 用 2-环丙基乙酸代替 2-苯基丙酸     | 196                        |
| A-11 |  | 5-(环丁基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯 | 操作同中间体 A-3 第一到三步, 用 2-环丁基乙酸代替 2-苯基丙酸     | 210                        |

|      |                                                                                     |                                           |                                                       |     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----|
| A-12 |    | 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯             | 操作同中间体 A-3 第一至第三步, 用环己基乙酸代替 2-苯基丙酸                    | 238 |
| A-13 |    | 5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯  | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯    | 240 |
| A-14 |    | 5-((4,4-二氟环己基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯     | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(4,4-二氟环己基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯       | 274 |
| A-15 |    | 5-(双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(双环[2.2.1]庚烷-2-基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯 | 250 |
| A-16 |   | 5-(金刚烷-1-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯        | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(金刚烷-1-基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯         | 290 |
| A-17 |  | 5-(2-环戊基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯           | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 3-环戊基丙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯               | 238 |
| A-18 |  | 5-(苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯                | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 3-苯基丙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯                | 246 |
| A-19 |  | 5-(2-氟苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯             | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(2-氟苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯           | 250 |
| A-20 |  | 5-(3-氟苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯             | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(3-氟苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯           | 250 |
| A-21 |  | 5-(3-氯苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯             | 操作同中间体 A-7 第一步, 用 2-(3-氯苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯           | 266 |

|      |                                                                                     |                                  |                                              |     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|-----|
| A-22 |    | 5-(3-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯  | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(3-甲氧基苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯  | 262 |
| A-23 |    | 5-(3-氰基苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯   | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(3-氰基苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯   | 257 |
| A-24 |    | 5-(4-氟苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯    | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(4-氟苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯    | 250 |
| A-25 |    | 5-(4-氯苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯    | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(4-氯苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯    | 266 |
| A-26 |   | 5-(4-甲氧基苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯  | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(4-甲氧基苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯  | 262 |
| A-27 |  | 5-(4-氰基苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯   | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(4-氰基苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯   | 257 |
| A-28 |  | 5-(3,4-二氟苯基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯 | 操作同中间体A-7第一步, 用 2-(3,4-二氟苯基)乙酰氯代替 2-(苄氧基)乙酰氯 | 268 |

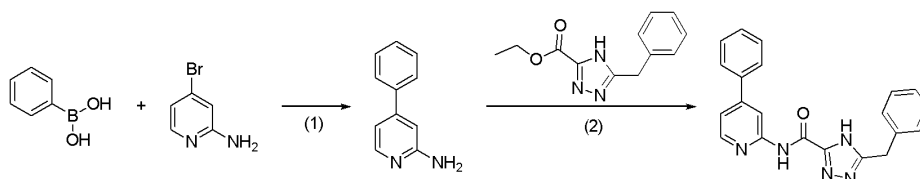
中间体 A-29 5-苄基-1,3,4-硫代二氮唑-2-甲酸甲酯的合成



将苯乙酰肼 (5g, 33.3mmol) 溶于无水二氯甲烷 (100mL) 中, 加入三乙胺 (6.74g, 66.7mmol), 氩气保护条件下, 0°C 滴加草酰氯单甲酯 (4.1g, 33.5mmol), 反应液缓慢升至 25°C, 反应 16 小时后, 蒸干溶剂, 石油醚/乙酸乙酯混合溶液润洗, 过滤, 滤饼重新溶解于甲苯 (100mL) 中, 加入劳森试剂 (26.9g, 66.5mmol), 加热至 110°C 反应 6 小时。反应冷却后用乙酸乙酯稀释, 分别用水、饱和碳酸氢钠水溶液和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干, 柱层析得 4g 产物。MS: 235 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例

实施例 1: 5-苄基-N-(4-苯基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步：4-苯基吡啶-2-胺的合成

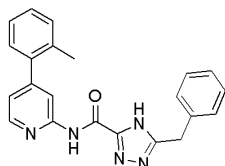
将 4-溴吡啶-2-胺(173mg, 1mmol)、苯硼酸(146mg, 1.2mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(73mg, 0.1mmol)和碳酸钠(160mg, 1.5mmol)置于二氧六环(4mL)和水(0.8mL)的混合溶液中，氩气保护条件下，100°C 反应 16 小时。冷却，反应液蒸干柱层析得棕色固体 120mg，MS: 171 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步：5-苄基-N-(4-苯基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

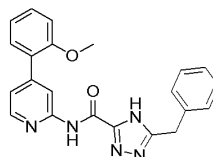
将 4-苯基吡啶-2-胺(120mg, 0.7mmol)置于无水二甲苯(3mL)中，氩气保护条件下，缓慢加入三甲基铝(3M, 0.7mL)，25°C 反应 1 小时后，加入中间体 1(197mg, 0.9mmol)，100°C 反应 16 小时。反应液冷却，甲醇稀释，蒸干柱层析再制备液相制备后，得白色固体 50mg。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.49 – 8.38 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.62 – 7.45 (m, 4H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 1H), 4.18 (s, 2H). MS: 356 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 2：5-苄基-N-(4-(邻甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用邻甲基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS: 370 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 2



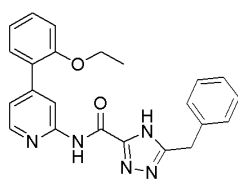
实施例 3

实施例 3：5-苄基-N-(4-(2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

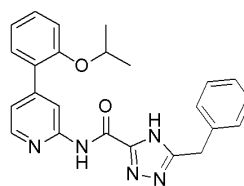
采用与实施例 1 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用邻甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 – 8.17 (m, 1H), 7.60 – 6.91 (m, 10H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS: 386 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 4：5-苄基-N-(4-(2-乙氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用邻乙氧基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.62 – 8.40 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.60 – 6.94 (m, 10H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS: 400 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 4



实施例 5

实施例 5: 5-苄基-N-(4-(2-异丙氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

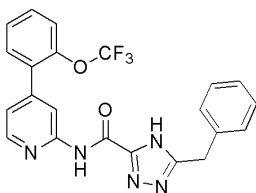
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-异丙氧基苯硼酸代替苯硼酸。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.56 – 8.26 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 4.69 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

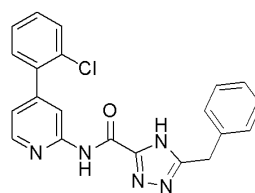
实施例 6: 5-苄基-N-(4-(2-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(三氟甲氧基)苯硼酸代替苯硼酸。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.70–7.51 (m, 4H), 7.41–7.18 (m, 6H), 4.18 (s, 2H). MS: 440 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 6



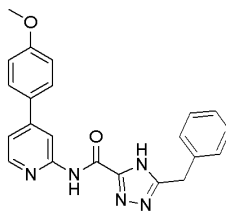
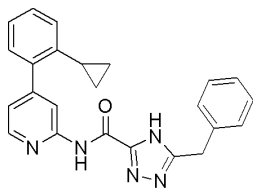
实施例 7

实施例 7: 5-苄基-N-(4-(2-氯苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 4.18 (s, 2H). MS: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 8: 5-苄基-N-(4-(2-环丙基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-环丙基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.20 (m, 4H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 1H), 0.95 – 0.81 (m, 2H), 0.79 – 0.63 (m, 2H). MS: 396 [M+H]<sup>+</sup>.



## 实施例 8

## 实施例 9

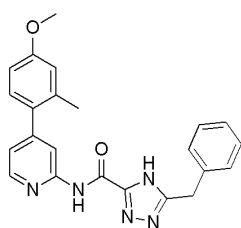
实施例 9: 5-苄基-N-(4-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.48 – 8.29 (m, 2H), 7.80 – 7.66 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.18 (m, 5H), 7.18 – 6.98 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.83 (s, 3H). MS: 386 [M+H]<sup>+</sup>。

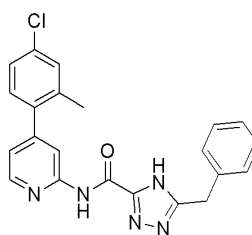
实施例 10: 5-苄基-N-(4-(4-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-甲氧基-2-甲基苯硼酸代替苯硼酸。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 – 7.02 (m, 7H), 7.04 – 6.76 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS: 400 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 10



实施例 11

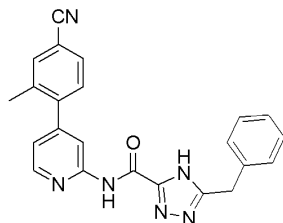
实施例 11: 5-苄基-N-(4-(4-氯-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-氯-2-甲基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.43–7.11 (m, 8H), 4.18 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS: 404 [M+H]<sup>+</sup>。

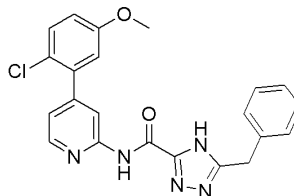
实施例 12: 5-苄基-N-(4-(4-氰基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-氰基-2-甲基苯硼酸代替苯硼酸。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS: 395 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 12



实施例 13

实施例 13: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

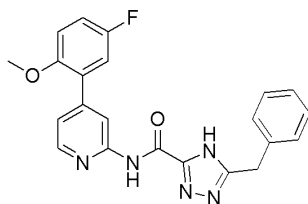
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯-5-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS: 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

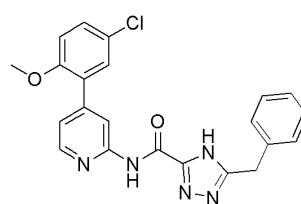
5 实施例 14: 5-苄基-N-(4-(5-氟-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-氟-2-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.60 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.51 – 7.03 (m, 9H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). MS: 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



10 实施例 14



实施例 15

15 实施例 15: 5-苄基-N-(4-(5-氯-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-氯-2-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。

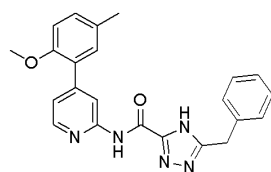
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.57 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

MS: 420  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

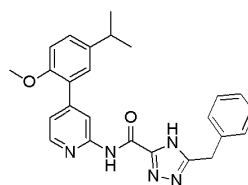
20 实施例 16: 5-苄基-N-(4-(2-甲氧基-5-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-甲氧基-5-甲基苯硼酸代替苯硼酸。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.55 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.36 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). MS: 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



25 实施例 16



实施例 17

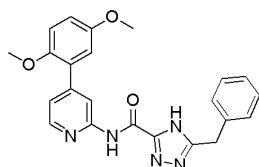
实施例 17: 5-苄基-N-(4-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-异丙基-2-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。

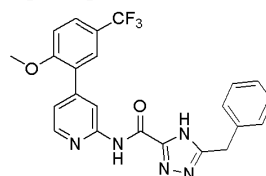
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.37 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 8H), 7.09 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (p,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H). MS: 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

实施例 18: 5-苄基-N-(4-(2,5-二甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2,5-二甲氧基苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). MS: 416 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 18



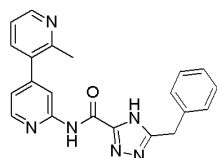
实施例 19

实施例 19: 5-苄基-N-(4-(2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

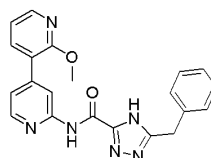
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-甲氧基-5-(三氟甲基)苯硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.18 (m, 7H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). MS: 454 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 20: 5-苄基-N-(2-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 5H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.50 (s, 3H). MS: 371 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 20



实施例 21

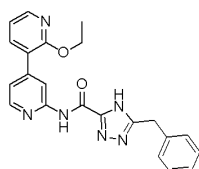
实施例 21: 5-苄基-N-(2-甲氧基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). MS: 387 [M+H]<sup>+</sup>。

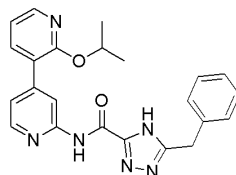
实施例 22: 5-苄基-N-(2-乙氧基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(2-乙氧基吡啶-3-基)硼酸代替苯硼酸。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.26 (dd,  $J = 4.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 4.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS: 401  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



实施例 22



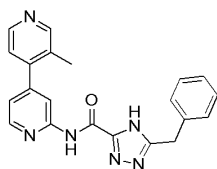
实施例 23

实施例 23: 5-苄基-N-(2-异丙基氧基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

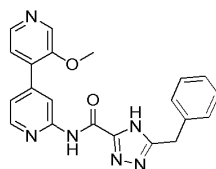
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(2-异丙基氧基吡啶-3-基)硼酸代替苯硼酸。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.25 (dd,  $J = 4.9, 1.9$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 7.4, 1.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H), 5.39 (p,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H). MS: 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 24: 5-苄基-N-(3'-甲基-[4,4'-二吡啶]-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(3-甲基吡啶-4-基)硼酸代替苯硼酸。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS: 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



实施例 24



实施例 25

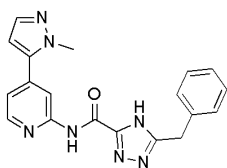
实施例 25: 5-苄基-N-(3'-甲氧基-[4,4'-二吡啶]-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(3-甲氧基吡啶-4-基)硼酸代替苯硼酸。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.38 – 8.33 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 5.2, 1.6$  Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.94 (s, 3H). MS: 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

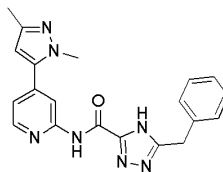
实施例 26: 5-苄基-N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑代替苯硼酸。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m,

4H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.63 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (s, 3H). MS: 360  $[M+H]^+$ .



实施例 26

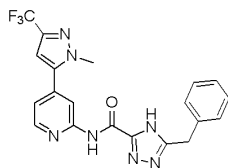


实施例 27

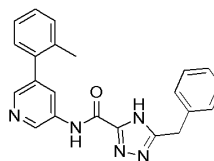
实施例 27: 5-苄基-N-(4-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 5 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡唑代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.45 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS: 374  $[M+H]^+$ .

- 10 实施例 28: 5-苄基-N-(4-(1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 – 8.41 (m, 1H), 8.31 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.63 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.19 (m, 5H), 7.15 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H). MS: 428  $[M+H]^+$ .



实施例 28



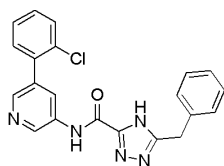
实施例 29

实施例 29: 5-苄基-N-(5-(邻甲基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

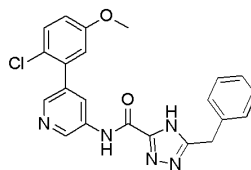
- 20 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用邻甲基苯硼酸代替苯硼酸, 用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.61 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.27 – 8.11 (m, 1H), 7.57 – 7.12 (m, 9H), 4.17 (s, 2H), 2.27 (s, 3H). MS: 370  $[M+H]^+$ .

实施例 30: 5-苄基-N-(5-(2-氯苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 25 采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯苯硼酸代替苯硼酸, 用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.53 – 8.23 (m, 2H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H). MS: 390  $[M+H]^+$ .



实施例 30



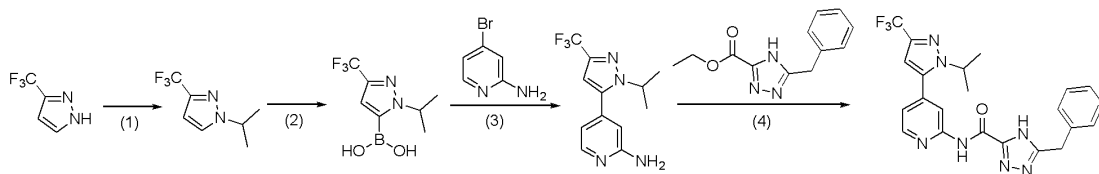
实施例 31

实施例 31: 5-苄基-N-(5-(2-氯-5-甲氧基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯-5-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸,

5 用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 – 8.23 (m, 2H), 7.59 – 7.44 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.07 – 7.02 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). MS: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 32: 5-苄基-N-(4-(1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



10

第一步: 1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑的合成

将 3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (1.09g, 8mmol) 溶于无水四氢呋喃 (24mL) 中, 0°C 氩气保护条件下, 分批加入氢化钠 (60%, 385mg, 9.6mmol), 反应 40 分钟后, 滴加 2-溴丙烷 (1.28g, 10.4mmol), 升至 25°C 反应 16 小时。反应液饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗有机相, 无水硫酸钠干燥,

15

第二步: (1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸的合成

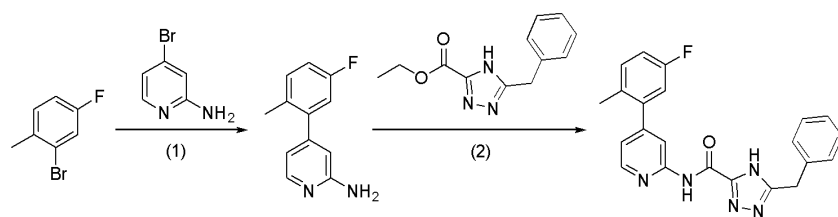
将 1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑 (300mg, 1.7mmol) 溶于无水四氢呋喃 (6mL) 中, -78°C 氩气保护条件下, 滴加正丁基锂 (2.5M, 1mL, 2.5mmol), 此温度下反应 1 小时后, 加入硼酸三甲酯 (351mg, 3.4mmol), 缓慢升温过夜。反应液饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 70mg 产物, MS: 223 [M+H]<sup>+</sup>。

20

第三至第四步: 5-苄基-N-(4-(1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 1 相似的方法进行制备, 不同之处在于在实施例 1 第一步中用(1-异丙基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)硼酸代替苯硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.86 – 4.60 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H). MS: 456 [M+H]<sup>+</sup>。

25

实施例 33: 5-苄基-N-(4-(5-氟-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步：4-(5-氟-2-甲基苯基)吡啶-2-胺的合成

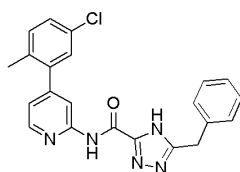
将 4-溴吡啶-2-胺(400mg, 2.3mmol), 联硼酸频那醇酯(645mg, 2.5mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(170mg, 0.2mmol) 和醋酸钾(564mg, 5.8mmol)置于二氧六环(12mL)中, 氩气保护条件下, 85°C 反应 16 小时, 反应液降至 25°C, 加入 2-溴-4-氟-1-甲苯(321mg, 1.7mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(150mg, 0.2mmol)和碳酸钠(360mg, 3.4mmol)的水溶液(1mL), 继续氩气保护 100°C 反应 5 小时。反应液冷却, 蒸干柱层析得棕色固体 240mg。MS: 203 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步：5-苄基-N-(4-(5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

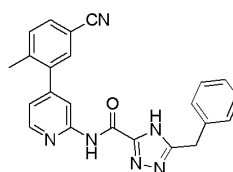
将 4-(5-氟-2-甲基苯基)吡啶-2-胺(0.7mmol)置于无水二甲苯(3mL)中, 氩气保护条件下, 缓慢加入三甲基铝(3M, 0.7mL), 25°C 反应 1 小时后, 加入中间体 1(197mg, 0.9mmol), 100°C 反应 16 小时。反应液冷却, 甲醇稀释, 蒸干柱层析再制备液相制备得产物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.00 (m, 9H), 4.18 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。MS: 388 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 34：5-苄基-N-(4-(5-氯-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-氯-1-甲苯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.50 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 – 7.06 (m, 9H), 4.17 (s, 2H), 2.24 (s, 3H)。MS: 404 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 34



实施例 35

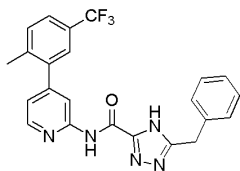
实施例 35：5-苄基-N-(4-(5-氰基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-氰基-1-甲苯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS: 395 [M+H]<sup>+</sup>。

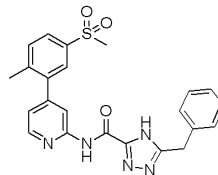
实施例 36：5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-三氟甲基-1-甲苯代替 2-溴-

4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.39 – 7.23 (m, 6H), 4.20 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS: 438 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 36



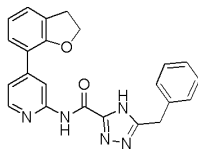
实施例 37

实施例 37: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(甲磺酰基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

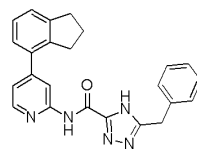
采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.21 (m, 6H), 4.18 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). MS: 448 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 38: 5-苄基-N-(4-(2,3-二氢苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 7-溴-2,3-二氢苯并呋喃代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 – 6.98 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H). MS: 398 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 38



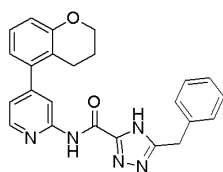
实施例 39

实施例 39: 5-苄基-N-(4-(2,3-二氢-1H-茚-4-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

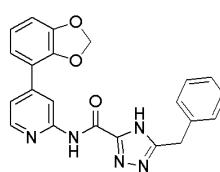
采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-2,3-二氢-1H-茚代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.12 (m, 9H), 4.18 (s, 2H), 3.04 – 2.88 (m, 4H), 2.11 – 1.95 (m, 2H). MS: 396 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 40: 5-苄基-N-(4-(色满-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴色满代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.91 – 6.76 (m, 2H), 4.27 – 4.09 (m, 4H), 2.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.95 – 1.78 (m, 2H). MS: 412 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 40

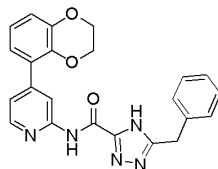


实施例 41

实施例 41: N-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂-4-基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

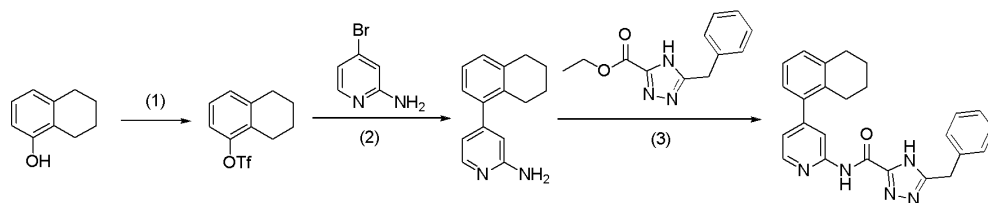
采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴苯并[d][1,3]二氧杂环代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.18 (s, 2H). MS: 400 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 42: 5-苄基-N-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 3H), 4.34 – 4.25 (m, 4H), 4.17 (s, 2H). MS: 414 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 43: 5-苄基-N-(4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

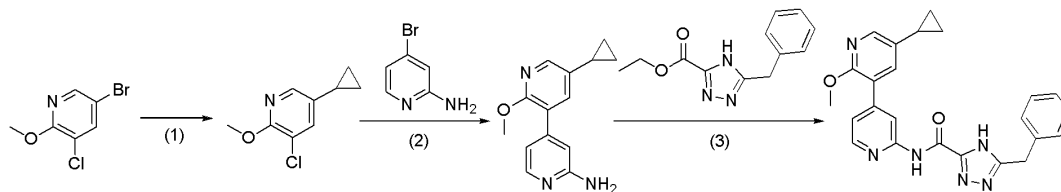


第一步: 5,6,7,8-四氢萘-1-基三氟甲磺酸酯的合成

将 5,6,7,8-四氢萘-1-酚溶于二氯甲烷 (600mg, 4mmol) 和吡啶 (480mg, 6.1mmol) 中, 0°C 氩气保护条件下, 滴入三氟甲磺酸酯 (1.37g, 4.8mmol), 升至 25°C, 反应 5 小时。反应液二氯甲烷稀释, 1M HCl 洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干得 444mg 无色油状物。MS: 281 [M+H]<sup>+</sup>。

第二至第三步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5,6,7,8-四氢萘-1-基三氟甲磺酸酯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.12 (m, 4H), 7.03 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.56 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.59 (m, 2H). MS: 410 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 44: 5-苄基-N-(5-环丙基-2-甲氧基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

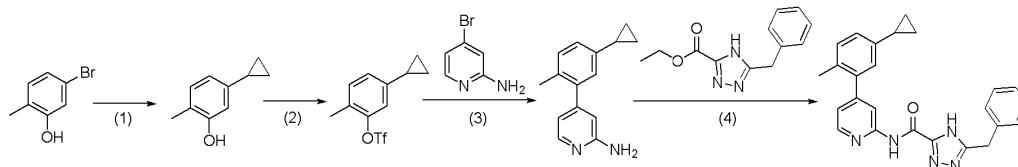


第一步: 3-氯-5-环丙基-2-甲氧基吡啶的合成

5 将 5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶 (500mg, 2.2mmol), 环丙基硼酸 (212mg, 2.5mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (145mg, 0.2mmol) 和碳酸钾 (930mg, 6.7mmol) 置于二氧六环 (8mL) 和水 (2mL) 的混合溶液中, 氩气保护条件下, 80°C 反应 16 小时, 反应液蒸干柱层析, 得产物 165mg, MS: 184 [M+H]<sup>+</sup>。

第二至第三步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-5-环丙基-2-甲氧基吡啶代替 2-溴-4-氟-1-甲苯, 且温度升至 120°C 进行反应。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.04 – 0.88 (m, 2H), 0.82 – 0.67 (m, 2H). MS: 427 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 45: 5-苄基-N-(4-(5-环丙基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



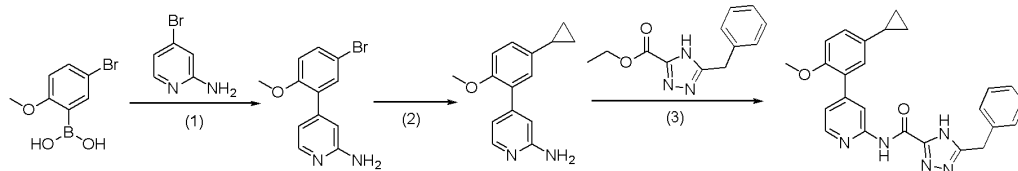
第一步: 5-环丙基-2-甲基苯酚的合成:

操作同实施例 44 第一步, 用 5-溴-2-甲基苯酚代替 5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶。MS: 149 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步至第四步: 5-环丙基-2-甲基苯基三氟甲磺酸酯的合成:

采用与实施例 43 相似的方法进行制备, 不同之处在于在实施例 43 第一步中用 5-溴-2-甲基苯酚代替 5,6,7,8-四氢萘-1-酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.46 – 7.11 (m, 7H), 7.11 – 6.87 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.02 – 1.84 (m, 1H), 1.00 – 0.87 (m, 2H), 0.76 – 0.56 (m, 2H). MS: 410 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 46: 5-苄基-N-(4-(5-环丙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 4-(5-溴-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺的合成:

操作同实施例 1 第一步, 用(5-溴-2-甲氧基苯基)硼酸代替苯硼酸。MS: 279 [M+H]<sup>+</sup>。

第二步: 4-(5-环丙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺的合成:

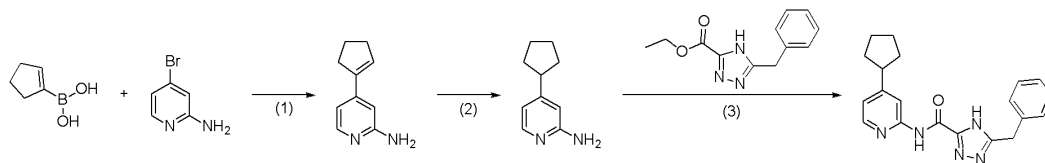
操作同实施例 44 第一步, 用 4-(5-溴-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺代替 5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶。MS: 241 [M+H]<sup>+</sup>。

### 5 第三步: 5-苄基-N-(4-(5-环丙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

操作同实施例 1 第二步, 用 4-(5-环丙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-胺代替 4-苯基吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 5H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.70-0.58 (m, 2H). MS: 426 [M+H]<sup>+</sup>。

10

实施例 47: 5-苄基-N-(4-环戊基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 4-(环戊基-1-烯-1-基)吡啶-2-胺的合成

操作同实施例 1 第一步, 用环戊基-1-烯-1-基硼酸代替苯硼酸。MS: 161 [M+H]<sup>+</sup>。

### 15 第二步: 4-环戊基吡啶-2-胺的合成

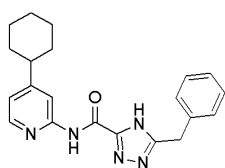
将 4-(环戊基-1-烯-1-基)吡啶-2-胺 (160mg, 1mmol) 溶于乙醇 (2mL) 和乙酸乙酯 (1mL) 的混合溶液中, 滴入一滴盐酸, 钯碳 (10%, 10mg), 氢气环境下, 反应 16 小时。反应液硅藻土过滤, 滤液蒸干, 二氯甲烷稀释, 饱和碳酸钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干得黄色油状物 140mg。MS: 163 [M+H]<sup>+</sup>。

第三步: 5-苄基-N-(4-环戊基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

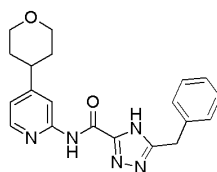
20 操作同实施例 1 第二步, 用 4-环戊基吡啶-2-胺代替 4-苯基吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 2H). MS: 348 [M+H]<sup>+</sup>。

### 25 实施例 48: 5-苄基-N-(4-环己基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 47 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用环己基-1-烯-1-基硼酸代替环戊基-1-烯-1-基硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 4H), 1.30 - 1.18 (m, 1H). MS: 362 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 48

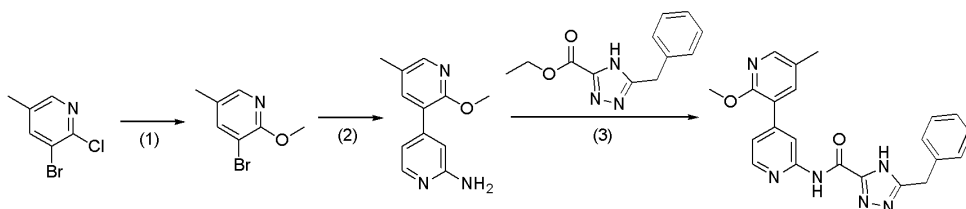


### 实施例 49

实施例 49: 5-苄基-N-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 47 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)硼酸代替环戊基-1-烯-1-基硼酸。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.53 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.42-7.18 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.53-3.37 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 1H), 1.81-1.52 (m, 4H). MS: 364 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 50: 5-苄基-N-(2-甲氧基-5-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



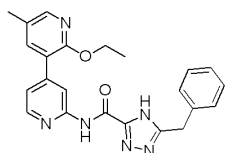
### 第一步：3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶的合成

将无水甲醇 (100mg, 3.1mmol) 溶于无水 DMF (3mL) 中, 氩气保护条件下, 0°C 加入氢化钠 (60%, 115mg, 2.9mmol), 反应 1 小时后, 滴加 3-溴-2-氯-5-甲基吡啶 (400mg, 1.9mmol) 的 DMF (1mL) 溶液, 60°C 反应 16 小时。MS: 202 [M+H]<sup>+</sup>。

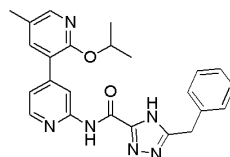
第二至第三步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38–7.29 (m, 4H), 7.29–7.21 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). MS: 401 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 51: 5-苄基-N-(2-乙氧基-5-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 50 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用无水乙醇代替无水甲醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 415 [M+H]<sup>+</sup>.



### 实施例 51

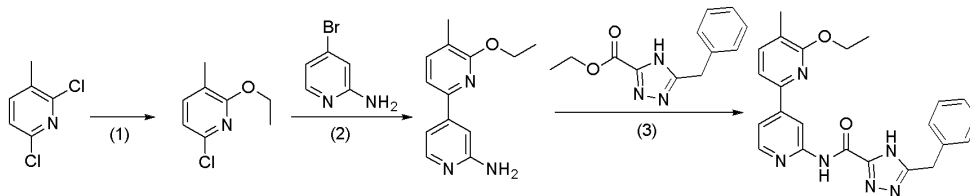


### 实施例 52

实施例 52: 5-苄基-N-(2-异丙氧基-5-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 50 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用无水异丙醇代替无水甲醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.91 – 9.71 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.18 (m, 6H), 5.34 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). MS: 429 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 53: 5-苄基-N-(6-乙氧基-5-甲基-[2,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

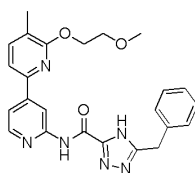


### 第一步：6-氯-2-乙氧基-3-甲基吡啶的合成

10 将无水乙醇(830mg, 18mmol)溶于无水四氢呋喃(10mL)中, 0°C 加入氢化钠(60%, 600mg, 15mmol), 反应 30 分钟后, 加入 2,6-二氯-3-甲基吡啶(810mg, 5mmol)的四氢呋喃溶液(5mL), 40°C 反应 24 小时。反应液饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 300mg 产物。MS: 172 [M+H]<sup>+</sup>。

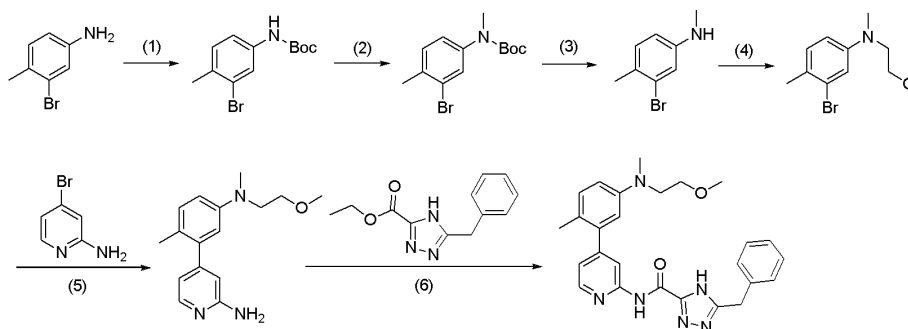
第二至第三步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 6-氯-2-乙氧基-3-甲基吡啶代替 2-溴-4-氯-1-甲苯，且温度升至 120°C 进行反应。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.21 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.53-8.32 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 3H). MS: 415 [M+H]<sup>+</sup>.

20 实施例 54: 5-苄基-N-(6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-[2,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 53 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 2-甲氧基乙醇代替无水乙醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 4.64 – 4.51 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS: 445 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 55: 5-苄基-N-(4-(5-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步：(3-溴-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

将 3-溴-4-甲基苯胺 (1.86g, 10mmol) 置于二氯甲烷 (25mL) 中，加入 4-二甲氨基吡啶 (120mg, 1mmol) 和三乙胺 (2g, 20mmol)，氩气保护条件下，0°C 滴加碳酸二叔丁酯 (2.4g, 11mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液，滴完 25°C 反应 4 小时。反应液二氯甲烷稀释，饱和氯化铵水溶液洗，食盐水洗，无水硫酸钠干燥，蒸干过滤，得 2.84g 粗产物。

第二步：(3-溴-4-甲基苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的合成

将(3-溴-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (2.84g, 9.9mmol) 溶于无水 DMF (20mL) 中，0°C 分批加入氢化钠 (60%，475mg, 11.9mmol)，0°C 反应 30 分钟后，滴加碘甲烷 (2.1g, 14.8mmol)，25°C 反应 3 小时。反应液饱和氯化铵水溶液淬灭，乙酸乙酯稀释，再分别用饱和氯化铵水溶液和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干柱层析，得 2.5g。

第三步：3-溴-N,4-二甲基苯胺的合成

将(3-溴-4-甲基苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (2.5g, 8.3mmol) 溶于二氯甲烷 (25mL) 中，0°C 滴加三氟乙酸 (10mL)，25°C 反应 3 小时。反应液浓缩，滴加碳酸钠水溶液调 pH 至 9，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干，得粗产物 1.5g。MS: 200 [M+H]<sup>+</sup>。

第四步：3-溴-N-(2-甲氧基乙基)-N,4-二甲基苯胺的合成

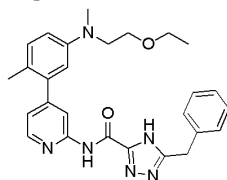
将 3-溴-N,4-二甲基苯胺 (200mg, 1mmol) 溶于 DMF 中，加入碳酸钾 (275mg, 1.5mmol) 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 (180mg, 1.3mmol)，封管 70°C 反应 24 小时。反应液冷却，乙酸乙酯稀释，饱和氯化铵和食盐水分别洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干，得产物 180mg。MS: 258 [M+H]<sup>+</sup>。

第五至第六步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-溴-N-(2-甲氧基乙基)-N,4-二甲基苯胺代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.27 (dd, *J* = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.54 – 3.43 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。MS: 457 [M+H]<sup>+</sup>。

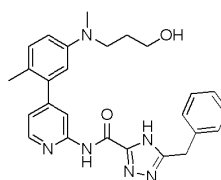
实施例 56：5-苄基-N-(4-(5-((2-乙氧基乙基)(甲基)氨基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

操作同实施例 55，用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.27 (d, *J* =

6.5 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 5.2, 1.5$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.56 – 3.45 (m, 4H), 3.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS: 471 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 56



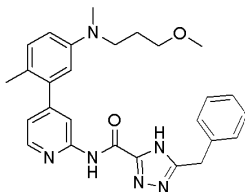
实施例 57

5

10

实施例 57: 5-苄基-N-(4-(5-((3-羟基丙基)(甲基)氨基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
操作同实施例 55, 用 3-溴-1-丙醇代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.73 – 1.55 (m, 2H). MS: 457 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 58: 5-苄基-N-(4-(5-((3-甲氧基丙基)(甲基)氨基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

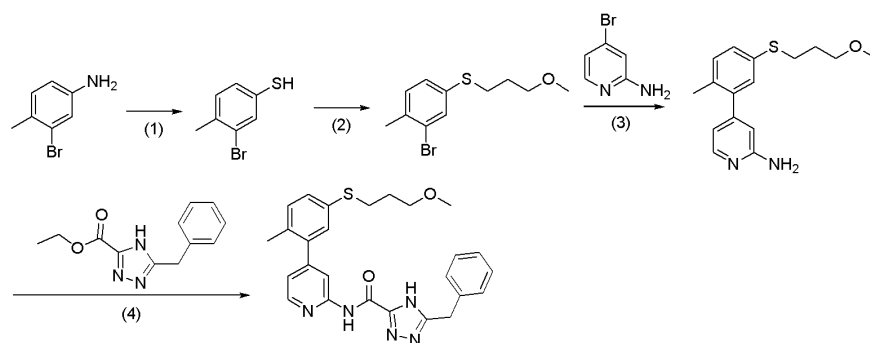


15

20

操作同实施例 55, 用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.40 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.19 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 2H). MS: 471 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 59: 5-苄基-N-(4-(5-(3-甲氧基丙硫基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



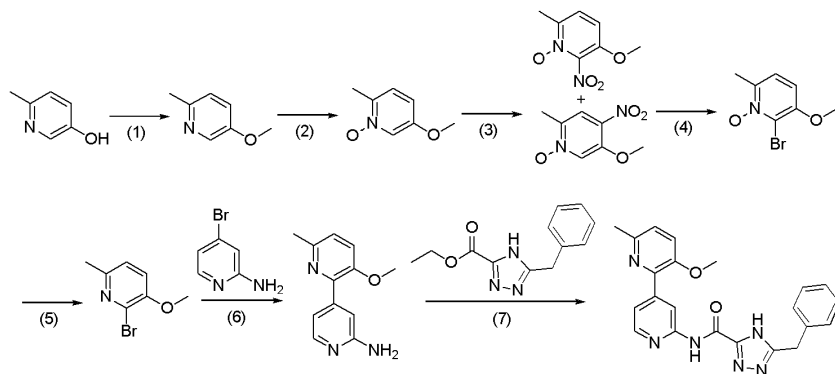
#### 第一步：3-溴-4-甲基苯硫酚的合成

将 3-溴-4-甲基苯胺(1.12g, 6mmol)溶于 6M 盐酸溶液中, -10°C 条件下, 缓慢滴加亚硝酸钠(1.04g, 15mmol)的水溶液(6mL), 反应 30 分钟后, 将此混合溶液, 滴加到乙基黄原酸钾(3.36g, 21mmol)的水溶液(15mL)中, 80°C 反应 20 分钟后, 冷却。反应液加水稀释, 乙醚萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干。粗产物溶于乙醇(30mL)中, 0°C 滴加氢氧化钾(3.36g, 60mmol)的水溶液(10mL), 50°C 反应 3 小时。反应液浓缩, 加水稀释, 6M 盐酸调 pH 至 4, 乙醚萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干得粗产物 1g。MS: 203 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第二至第四步：5-苄基-N-(4-(5-((3-甲氧基丙氧基)硫代)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

操作同实施例 55 第四至第六步, 用 3-溴-4-甲基苯硫酚代替第四步中的 3-溴-N,4-二甲基苯胺, 用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 6H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 – 1.72 (m, 2H)。MS: 474 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 60：5-苄基-N-(3-甲氧基-6-甲基-[2,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



#### 第一步：5-甲氧基-2-甲基吡啶的合成：

操作同实施例 55 第四步, 用碘甲烷代替 1-溴-2-甲氧基乙烷, 封管 50°C 反应即可。MS: 124 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 第二至第五步：2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶的合成：

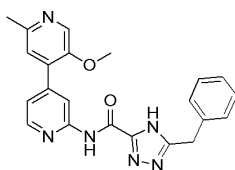
参考 Gonzalez, Javier et al/ PCT Int. Appl., 2006018725, 23 Feb 2006 方法合成。其中第三步中用分离得到

的 3-甲氧基-6-甲基-2-硝基吡啶 N-氧化物进行后续反应。

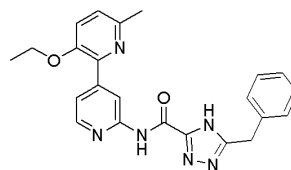
第六至第七步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 2-溴-3-甲氧基-6-甲基吡啶代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (s, 3H). MS: 401 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 61：5-苄基-N-(5'-甲氧基-2'-甲基-[4,4'-二吡啶]-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

操作同实施例 60，用第三步分离得到的 5-甲氧基-2-甲基-4-硝基吡啶 N-氧化物进行后续反应即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 5H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). MS: 401 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 61

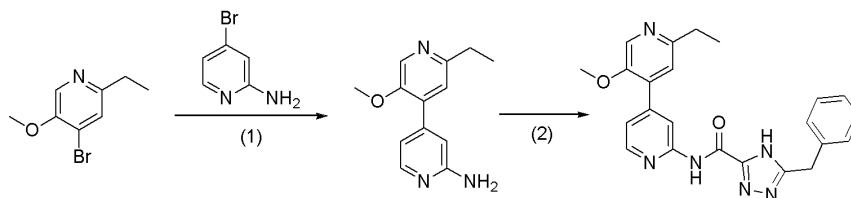


实施例 62

实施例 62：5-苄基-N-(3-乙氧基-6-甲基-[2,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

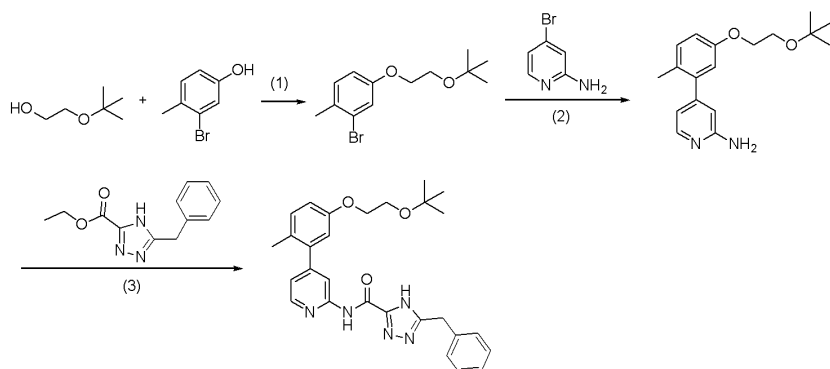
操作同实施例 60，用溴乙烷代替第一步中的碘甲烷，第三步硝化过程仅得到 3-乙氧基-6-甲基-2-硝基吡啶 N-氧化物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 7.29-7.22 (m, 1H), 4.25-4.08 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS: 415 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 63：5-苄基-N-(2'-乙基-5'-甲氧基-[4,4'-二吡啶]-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 4-溴-2-乙基-5-甲氧基吡啶（合成方法见 Gonzalez, Javier et al/PCT Int. Appl., 2006018725, 23 Feb 2006）代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.50 – 8.38 (m, 2H), 8.33 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.76 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). MS: 415 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 64：5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

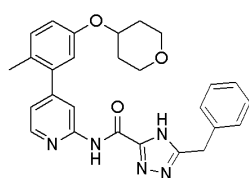


第一步：2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-1-甲基苯的合成

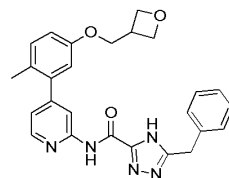
将 3-溴-4-甲基苯酚 (187mg, 1mmol), 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇 (142mg, 1.2mmol) 和三苯基膦 (393mg, 1.5mmol) 置于无水四氢呋喃 (3mL) 中, 氩气保护条件下, 0°C 滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (303mg, 1.5mmol), 滴完 25°C 反应 16 小时。反应液蒸干柱层析得无色油状物 230mg。MS: 287 [M+H]<sup>+</sup>。

第二至第三步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-1-甲基苯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.48 – 8.37 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.12 – 3.99 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.15 (s, 9H)。MS: 486 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 65: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用四氢-2H-吡喃-4-醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.52 – 3.41 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H)。MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 65

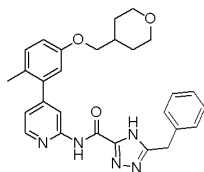


实施例 66

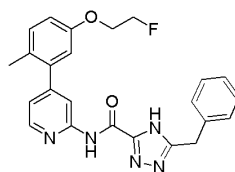
实施例 66: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用氧杂环丁烷-3-基甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.14 (m, 7H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.78 – 4.64 (m, 2H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.46 – 3.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)。MS: 456 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 67: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.12 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.33 – 3.27 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.38 – 1.23 (m, 2H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 67



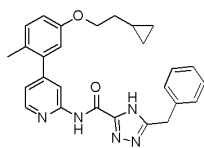
实施例 68

实施例 68: 5-苄基-N-(4-(5-(2-氟乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

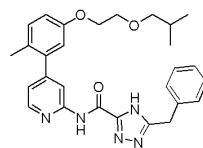
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氟-1-乙醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.14 (m, 7H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.33 – 4.26 (m, 1H), 4.26 – 4.20 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS: 432 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 69: 5-苄基-N-(4-(5-(2-环丙基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-环丙基-1-乙醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 0.89 – 0.75 (m, 1H), 0.50 – 0.37 (m, 2H), 0.20 – 0.06 (m, 2H). MS: 454 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 69



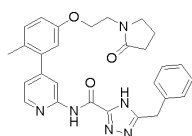
实施例 70

实施例 70: 5-苄基-N-(4-(5-(2-异丁氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

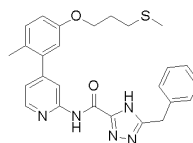
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-异丁氧基-1-乙醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 7H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.15 – 4.06 (m, 2H), 3.74 – 3.61 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.88 – 1.68 (m, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.7, 2.5 Hz, 6H). MS: 486 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 71: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(2-氧代吡咯-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-羟基乙基)吡咯-2-酮代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.26 – 2.13 (m, 5H), 1.95 – 1.83 (m, 2H). MS: 497 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 71



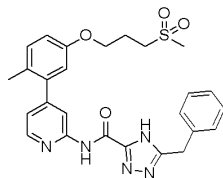
实施例 72

实施例 72: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(3-(甲硫基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

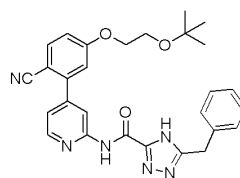
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-(甲硫基)-1-丙醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.90 (m, 2H). MS: 474 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 73: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(3-(甲基磺基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-(甲基磺基)-1-丙醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 – 7.15 (m, 7H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 – 2.05 (m, 2H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 73



实施例 74

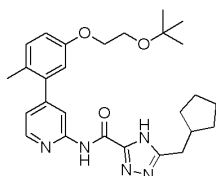
实施例 74: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯-4-羟基苯甲腈代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 3H), 4.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 497 [M+H]<sup>+</sup>。

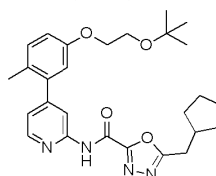
实施例 75: N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲

酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.29 – 1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>。



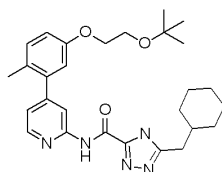
实施例 75



实施例 76

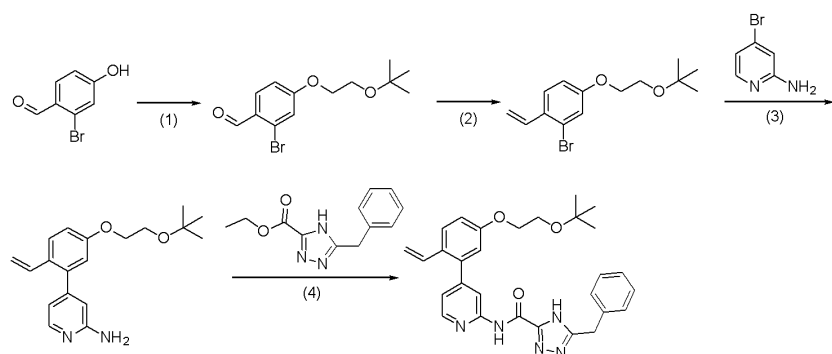
实施例 76: N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺  
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环戊基甲基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.24 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.67 – 3.58 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.44 (m, 4H), 1.33 – 1.18 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 479 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 77: N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.93 – 9.76 (m, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.32 – 7.15 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.83 – 1.53 (m, 6H), 1.30 – 1.06 (m, 12H), 1.06 – 0.88 (m, 2H). MS: 492 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 78: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-乙烯基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步：2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)苯甲醛的合成

操作同实施例 64 第一步，用 2-溴-4-羟基苯甲醛代替第一步中的 2-溴-3-甲基苯酚。

第二步：2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-1-乙烯基苯的合成

5 将甲基三苯基溴化磷 (1.25g, 3.5mmol) 置于无水四氢呋喃 (7mL) 中，-20°C 氩气保护条件下，滴加正丁基锂，0°C 反应 1 小时后，加入 2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)苯甲醛 (700mg, 2.3mmol) 的无水四氢呋喃 (2.5mL) 溶液，升至 25°C 反应 5 小时。反应液饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干，粗产物直接用于下一步。

第三至第四步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-1-乙烯基苯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.64 (dd, *J* = 5.6, 4.0 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.

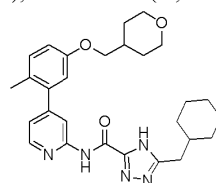
15

实施例 79：5-(环戊基甲基)-N-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备，不同之处在于，在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇，在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.86 – 3.78 (m, 3H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.35 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.79 – 1.44 (m, 8H), 1.40 – 1.12 (m, 4H). MS: 476 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 79



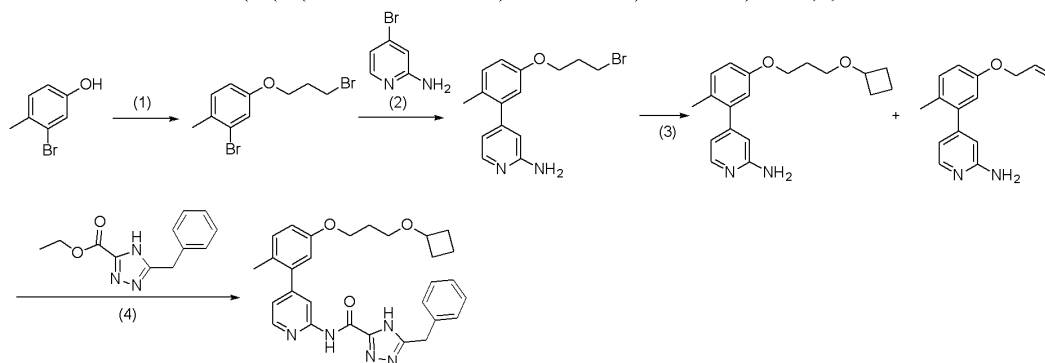
实施例 80

25

实施例 80: 5-(环己基甲基)-N-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.36 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 4H), 3.40 – 3.31 (m, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 6H), 1.41 – 1.05 (m, 5H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 490 [M+H]<sup>+</sup>。

10 实施例 81: 5-苄基-N-(4-(5-(3-环丁氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一至第二步: 4-(5-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺的合成

操作同实施例 64 第一至第二步, 用 3-溴丙基-1-醇代替第一步中的 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇。

第三步: 4-(5-(3-环丁氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺的合成

15 将环丁醇 (115mg, 1.6mmol) 溶于无水四氢呋喃 (3mL) 中, 氩气保护条件下, 0°C 加入氢化钠 (60%, 65mg, 1.6mmol), 反应 30 分钟后, 滴加 4-(5-(3-溴丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺 (200mg, 0.6mmol) 的四氢呋喃溶液, 50°C 反应 4 小时。冷却, 饱和氯化铵淬灭, 蒸干反应液, 柱层析得 40mg 产物及 20mg 副产物 4-(5-烯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺。MS: 313 [M+H]<sup>+</sup> 和 MS: 241 [M+H]<sup>+</sup>

第四步: 5-苄基-N-(4-(5-(3-环丁氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

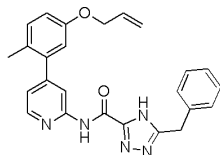
20 操作同实施例 1 第二步, 用 4-(5-(3-环丁氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺代替 4-苄基吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 1H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>。

25

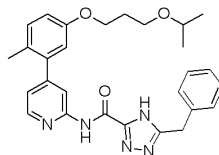
实施例 82: N-(4-(5-(烯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

操作同实施例 81, 用第三步得到的副产物 4-(5-烯丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-胺进行后续反应。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.39 –

7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.11 – 5.96 (m, 1H), 5.45 – 5.32 (m, 1H), 5.32 – 5.19 (m, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS: 426  $[M+H]^+$ .



实施例 82

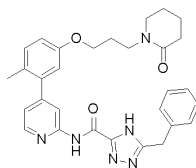


实施例 83

实施例 83: 5-苄基-N-(4-(5-(3-异丙氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

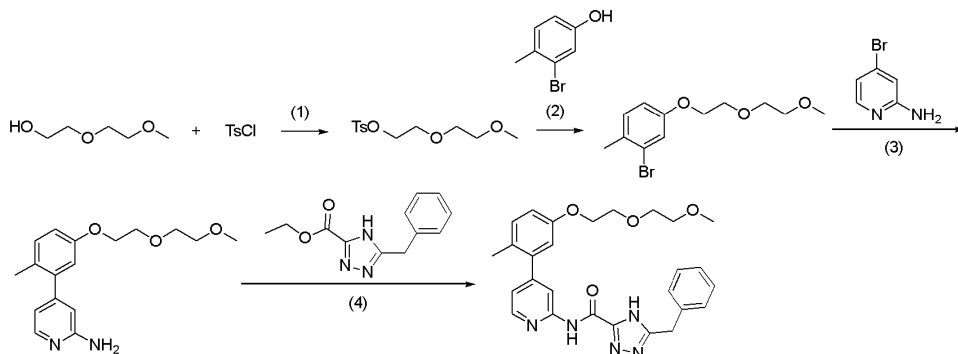
操作同实施例 81, 用异丙醇代替第三步中的环丁醇。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.57 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 – 7.10 (m, 7H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.06 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H). MS: 486  $[M+H]^+$ .

实施例 84: 5-苄基-N-(4-(5-(2-甲基-5-(3-(2-氧代哌啶-1-基)丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



操作同实施例 81, 用哌啶-2-酮代替第三步中的环丁醇。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.11 (m, 7H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 4H), 2.26 – 2.13 (m, 5H), 1.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 4H). MS: 525  $[M+H]^+$ .

实施例 85: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成



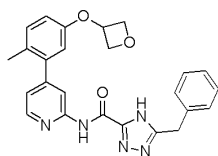
第一步：2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯的合成

将 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇 (1g, 8.3mmol) 和三乙胺 (2.1g, 20.8mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 0°C 加入对甲苯磺酰氯 (1.75g, 9.2mmol), 25°C 反应 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干得 1.8g 黄色油状物。

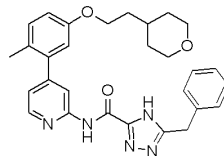
5 第二至第四步：5-苄基-N-(4-(5-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺的合成

操作同实施例 55 第四至第六步, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替第四步中的 3-溴-N,4-二甲基苯胺, 用 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-4-甲基苯磺酸酯代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS: 488 [M+H]<sup>+</sup>.

15 实施例 86：5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用氧杂环丁烷-3-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.36 – 5.26 (m, 1H), 4.96 – 4.86 (m, 2H), 4.61 – 4.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.19 (s, 3H). MS: 442 [M+H]<sup>+</sup>.



20 实施例 86



实施例 87

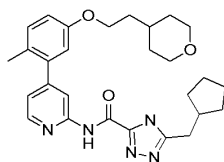
25 实施例 87：5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 – 7.14 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.77 – 1.55 (m, 5H), 1.26 – 1.12 (m, 2H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.

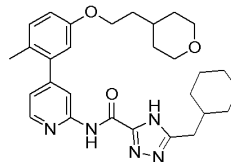
30 实施例 88：5-(环戊基甲基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇

代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.30 – 7.16 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 2H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 – 1.45 (m, 11H), 1.31 – 1.14 (m, 4H). MS: 490 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 88

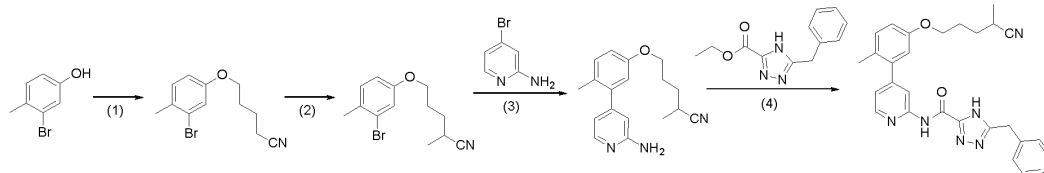


实施例 89

实施例 89: 5-(环己基甲基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 9H), 1.31 – 1.09 (m, 6H), 1.05 – 0.88 (m, 2H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 90: 5-苄基-N-(4-(5-((4-氰基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)戊腈的合成:

操作同实施例 55 第四步, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替第四步中的 3-溴-N,4-二甲基苯胺, 用 5-氯戊腈代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷。

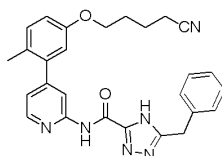
第二步: 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-2-甲基戊腈的合成

将 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)戊腈 (268mg, 1mmol) 溶于无水四氢呋喃 (2mL) 中, -78°C 氩气保护条件下, 滴加 LDA (2M, 0.8mL, 1.6mmol), 反应 1 小时后, 同温度下滴加碘甲烷 (215mg, 1.5mmol), 逐渐缓慢升温至 25°C, 反应 16 小时。饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤干燥柱层析, 得 210mg 产物。

第三至第四步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-2-甲基戊腈代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 – 7.16 (m, 7H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H),

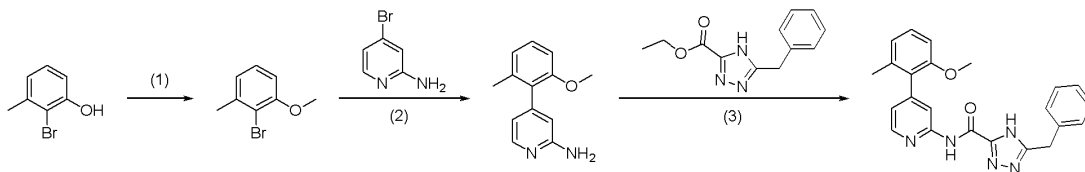
4.18 (s, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.99 – 2.84 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.93 – 1.74 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS: 481  $[M+H]^+$ 。

实施例 91: 5-苄基-N-(4-(5-(4-氰基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



操作同实施例 90, 用第一步产物 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)戊腈直接进行第三至第四步反应即可。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.47 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.57 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 – 1.59 (m, 4H). MS: 467  $[M+H]^+$ 。

实施例 92: 5-苄基-N-(4-(2-甲氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



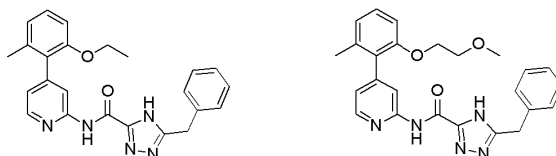
第一步: 2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯的合成

将 2-溴-3-甲基苯酚 (374mg, 2mmol) 置于乙腈 (6mL) 中, 加入碳酸钾 (553mg, 4mmol) 25°C 搅拌 1 小时, 加入碘甲烷 (426mg, 3mmol), 封管 80°C 反应 16 小时。反应液乙酸乙酯稀释, 过滤蒸干滤液, 柱层析得黄色油状物 340mg。MS: 201  $[M+H]^+$

第二至第三步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-1-甲氧基-3-甲基苯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.40 (dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 7.30-7.17 (m, 1H), 7.04 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.01-6.85 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). MS: 400  $[M+H]^+$ 。

实施例 93: 5-苄基-N-(4-(2-乙氧基-6-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.39 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.13 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). MS: 414  $[M+H]^+$ 。



## 实施例 93

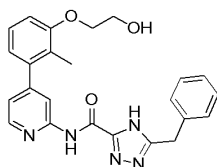
## 实施例 94

实施例 94: 5-苄基-N-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)-6-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

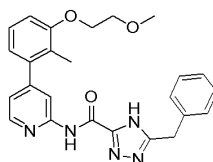
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.52 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.01-6.87 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). MS: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 95: 5-苄基-N-(4-(3-(2-羟基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-1-乙醇代替碘甲烷, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.21 (m, 6H), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.16 – 4.62 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). MS: 430 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 95



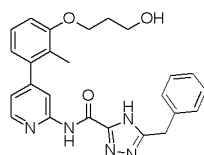
实施例 96

实施例 96: 5-苄基-N-(4-(3-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

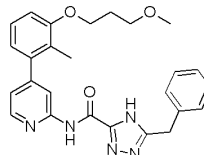
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.21 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 – 7.20 (m, 6H), 7.16 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.06 (m, 4H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS: 444 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 97: 5-苄基-N-(4-(3-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-1-丙醇代替碘甲烷, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.21 (m, 6H), 7.17 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H). MS: 444 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 97

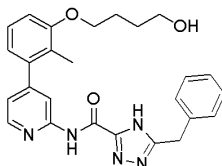


实施例 98

实施例 98: 5-苄基-N-(4-(3-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

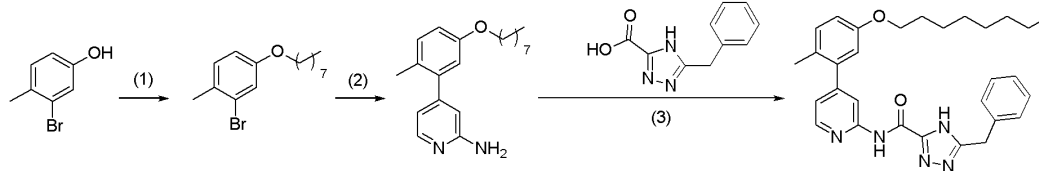
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.51 – 8.31 (m, 1H), 8.20 – 7.99 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 2H). MS: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 99: 5-苄基-N-(4-(3-(4-羟基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.40-7.21 (m, 6H), 7.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.87-1.73 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H). MS: 458 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 100: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(辛氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



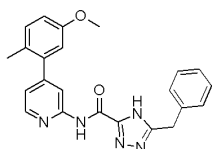
第一至第二步: 4-(2-甲基-5-(辛氧基)苯基)吡啶-2-胺的合成

操作同实施例 92 第一至第二步, 用 3-溴-2-甲基苯酚代替第一步中的 2-溴-3-甲基苯酚, 用 1-溴辛烷代替第一步中的碘甲烷。MS: 313 [M+H]<sup>+</sup>.

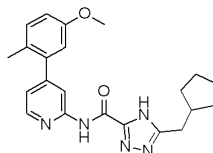
第三步: 将中间体 2 (98mg, 0.48mmol) 溶于 DMF (3mL) 中, 丙基磷酸酐 (50%, 305mg, 0.48mmol)、二异丙基乙基胺 (124mg, 0.96mmol) 和 4-(2-甲基-5-(辛氧基)苯基)吡啶-2-胺 (100mg, 0.3mmol), 25°C 反应 16 小时。反应液加水稀释, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析后制备液相得白色固体 30mg。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.74 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.76 – 1.57 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 1.14 (m, 8H), 0.91 – 0.76 (m, 3H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 101: 5-苄基-N-(4-(5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.60 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 4H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS: 400 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 101



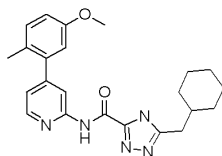
实施例 102

实施例 102: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

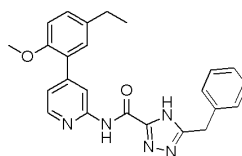
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.43 (m, 4H), 1.30 – 1.13 (m, 2H). MS: 392 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 103: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83-1.52 (m, 6H), 1.30-1.06 (m, 3H), 1.06-0.86 (m, 2H). MS: 406 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 103



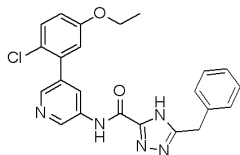
实施例 104

实施例 104: 5-苄基-N-(4-(5-乙基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

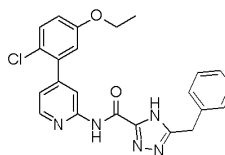
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-乙基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.16 (m, 8H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.61 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). MS: 414 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 105: 5-苄基-N-(5-(2-氯-5-乙氧基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.44 – 8.29 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.20 (m, 5H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS: 434 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 105



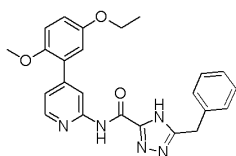
实施例 106

实施例 106: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-乙氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

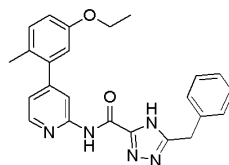
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 434 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 107: 5-苄基-N-(4-(5-乙氧基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲氧基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.43 – 8.24 (m, 2H), 7.47 – 7.29 (m, 5H), 7.27 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS: 430 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 107



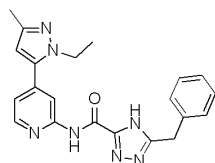
实施例 108

实施例 108: 5-苄基-N-(4-(5-乙氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

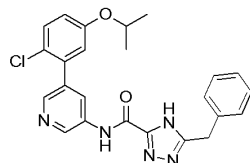
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 414 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 109: 5-苄基-N-(4-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙烷代替碘甲烷, 用 5-溴-3-甲基-1H-吡唑代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.35 – 8.14 (m, 1H), 7.51 – 7.15 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 4.29 – 3.95 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 388 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 109



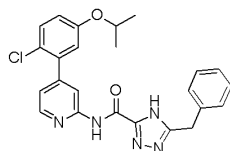
实施例 110

实施例 110: 5-苄基-N-(5-(2-氯-5-异丙氧基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

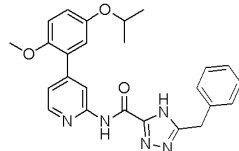
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.49 – 8.20 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 4.74 – 4.64 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.28 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 6H). MS: 448 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 111: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-异丙氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.69 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.1, 2.7 Hz, 6H). MS: 448 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 111



实施例 112

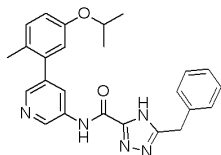
实施例 112: 5-苄基-N-(4-(5-异丙氧基-2-甲氧基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲氧基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.56 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS: 444 [M+H]<sup>+</sup>。

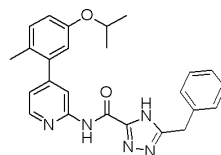
实施例 113: 5-苄基-N-(5-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲

基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 – 8.08 (m, 1H), 7.42 – 7.16 (m, 6H), 6.88 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.62 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). MS: 428 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 113



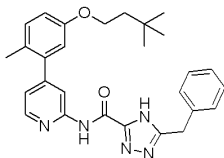
实施例 114

实施例 114: 5-苄基-N-(4-(5-异丙氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

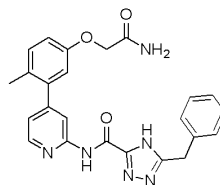
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.58 – 8.29 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.06 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.67 – 4.54 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.3, 3.3 Hz, 6H). MS: 428 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 115: 5-苄基-N-(4-(5-(3,3-二甲基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3,3-二甲基丁烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 – 7.13 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 115



实施例 116

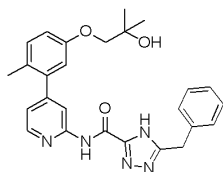
实施例 116: N-(4-(5-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯乙酰胺代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). MS: 443 [M+H]<sup>+</sup>.

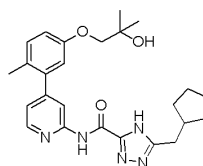
实施例 117: 5-苄基-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-氯-2-甲基丙基-2-醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.91 – 14.25 (m, 1H), 9.90 (s,

1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.13 (m, 7H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (s, 6H). MS: 458  $[M+H]^+$ .



实施例 117



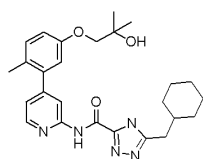
实施例 118

5 实施例 118: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

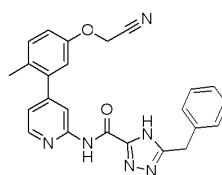
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-氯-2-甲基丙基-2-醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.42 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.33 – 2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.42 (m, 4H), 1.30 – 1.10 (m, 8H). MS: 450  $[M+H]^+$ .

15 实施例 119: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-氯-2-甲基丙基-2-醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.84-1.53 (m, 6H), 1.31-1.05 (m, 9H), 1.05-0.88 (m, 2H). MS: 464  $[M+H]^+$ .



实施例 119

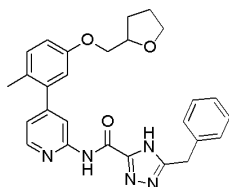


实施例 120

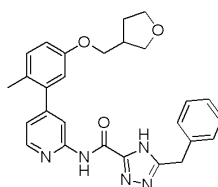
25 实施例 120: 5-苄基-N-(4-(5-(氰基甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴乙腈代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.57 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.08 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). MS: 425  $[M+H]^+$ .

实施例 121: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(溴甲基)四氢呋喃代替碘甲烷,  
 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42  
 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44-7.29 (m, 4H), 7.29-7.12 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d,  
 5 *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26-4.07 (m, 3H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06-  
 1.92 (m, 1H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 1H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 121

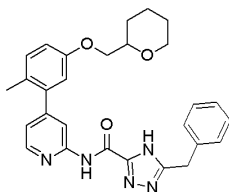


实施例 122

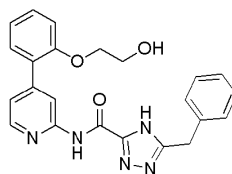
实施例 122: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-(溴甲基)四氢呋喃代替碘甲烷,  
 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42  
 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95  
 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.00 – 3.84 (m, 2H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.70  
 – 3.58 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 1H).  
 15 MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 123: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(溴甲基)四氢-2H-吡喃代替碘甲烷,  
 20 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.94 (s, 1H),  
 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H),  
 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97 – 3.81 (m, 3H), 3.63 – 3.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85 – 1.73 (m,  
 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.39 (m, 3H), 1.37 – 1.16 (m, 1H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 123



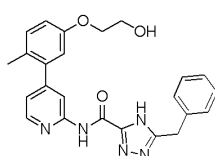
实施例 124

实施例 124: 5-苄基-N-(4-(2-(2-羟基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-1-乙醇代替碘甲烷, 用 2-溴苯  
 酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.47 – 8.26 (m, 2H),

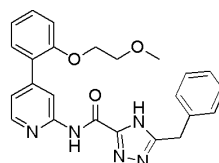
7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.31 (m, 4H), 7.26 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 – 7.07 (m, 1H), 4.76 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 2H). MS: 416  $[M+H]^+$ .

实施例 125: 5-苄基-N-(4-(5-(2-羟基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-1-乙醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.55 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.44 – 7.14 (m, 7H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.85 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.00 (t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.77 – 3.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H). MS: 430  $[M+H]^+$ .



10 实施例 125



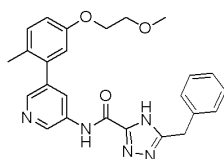
实施例 126

实施例 126: 5-苄基-N-(4-(2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

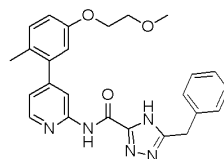
15 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 2-溴苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.61 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.42 – 8.32 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.39 (dd,  $J = 5.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 4.22 – 4.14 (m, 4H), 3.69 – 3.63 (m, 2H), 3.22 (s, 3H). MS: 430  $[M+H]^+$ .

实施例 127: 5-苄基-N-(5-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

20 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.49 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.31 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 8.25 – 8.16 (m, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 6H), 6.92 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.13 – 4.05 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS: 444  $[M+H]^+$ .



25 实施例 127



实施例 128

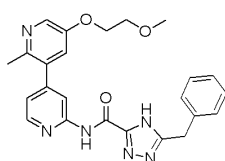
25 实施例 128: 5-苄基-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.55 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.16 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS:

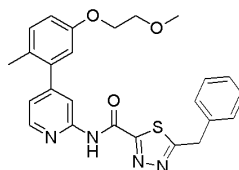
444 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 129: 5-苄基-N-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 5-溴-6-甲基吡啶-3-醇 (合成方法参考 Lin, Nan-Horng et al/ U.S., 6437138, 20 Aug 2002) 代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.42 – 7.20 (m, 7H), 4.28 – 4.11 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). MS: 445 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 129



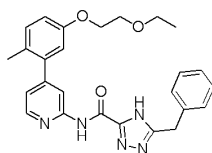
实施例 130

实施例 130: 5-苄基-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-1,3,4-硫代二氮唑-2-甲酰胺

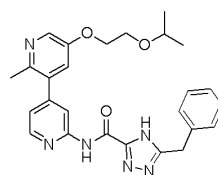
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-苄基-1,3,4-硫代二氮唑-2-甲酸甲酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.84 (s, 1H), 8.47 (dd, *J* = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.20 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS: 461 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 131: 5-苄基-N-(4-(5-(2-乙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.13 (m, 7H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 458 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 131



实施例 132

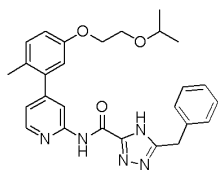
实施例 132: 5-苄基-N-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基-[3,4'-二吡啶]-2'-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 5-溴-6-甲基吡啶-3-醇 (合成方法参考 Lin, Nan-Horng et al/ U.S., 6437138, 20 Aug 2002) 代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* =

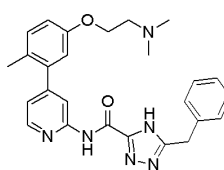
2.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 7H), 4.26 – 4.07 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). MS: 473  $[M+H]^+$ 。

实施例 133: 5-苄基-N-(4-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.12 – 4.01 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (p,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H). MS: 472  $[M+H]^+$ 。



实施例 133



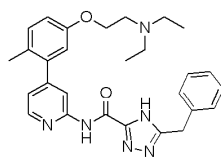
实施例 134

实施例 134: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(二甲氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

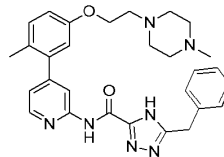
15 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-N,N-二甲基-1-乙胺盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.89-14.02 (m, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.62 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.19 (s, 3H). MS: 457  $[M+H]^+$ 。

实施例 135: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(二乙氨基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

20 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-N,N-二乙基-1-乙胺盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.20 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.83 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.60 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 0.98 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H). MS: 485  $[M+H]^+$ 。



实施例 135



实施例 136

实施例 136: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)-4-甲基哌嗪二盐酸盐

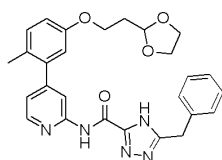
代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.97 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.30 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。

5

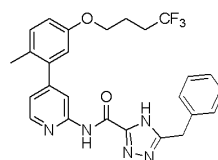
实施例 137: N-(4-(5-(2-(1,3-二氧杂戊烷-2-基)乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(2-溴乙基)-1,3-二氧杂戊烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 – 7.15 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.98 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 – 1.95 (m, 2H). MS: 486 [M+H]<sup>+</sup>。

10



实施例 137



实施例 138

15 实施例 138: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

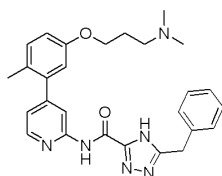
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1,1,1-三氟丁烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

20

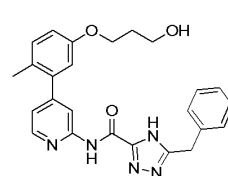
实施例 139: 5-苄基-N-(4-(5-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-N,N-二甲基-1-丙胺盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.57 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.29-7.14 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.89-1.77 (m, 2H). MS: 471 [M+H]<sup>+</sup>。

25



实施例 139



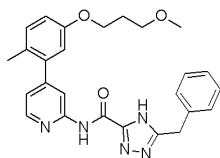
实施例 140

实施例 140: 5-苄基-N-(4-(5-(3-羟基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

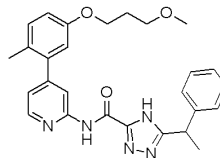
采用与实施例 92 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-溴-1-丙醇代替碘甲烷，用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.80 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.57 – 3.52 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.91 – 1.79 (m, 2H). MS: 444 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 141: 5-苄基-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷，用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 5.2, 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45-7.15 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.02-1.85 (m, 2H). MS: 458 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 141



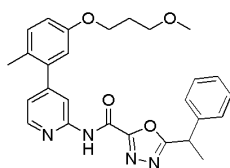
### 实施例 142

实施例 142: N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

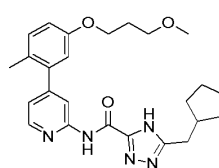
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(1-苯基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 7.29 – 7.17 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 472 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 143: N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(1-苯基乙基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(1-苯基乙基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.29 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.43 – 7.20 (m, 7H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.63 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 473 [M+H]<sup>+</sup>。



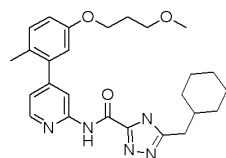
实施例 143



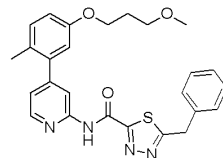
实施例 144

实施例 144: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用  
 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替  
 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.42 (d,  
 $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.03  
 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.20 (s, 3H),  
 2.00-1.88 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 2H). MS: 450  
 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 145: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用  
 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替  
 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.97 – 9.76 (m, 1H),  
 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.8$  Hz,  
 1H), 4.03 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01  
 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.53 (m, 6H), 1.30 – 1.06 (m, 3H), 1.06 – 0.87 (m, 2H). MS: 464 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 145

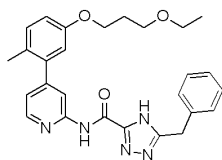


实施例 146

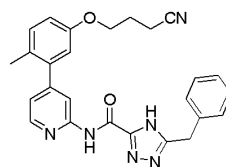
实施例 146: 5-苄基-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-1,3,4-硫代二氮唑-2-甲酰胺  
 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用  
 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-苄基-1,3,4-硫代二氮唑-2-甲酸甲酯代替 5-苄基-  
 4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.84 (s, 1H), 8.47 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H),  
 7.99 (dd,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.46 – 7.17 (m, 7H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.58  
 (s, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.00 – 1.87 (m, 2H). MS:  
 475 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 147: 5-苄基-N-(4-(5-(3-乙氧基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-乙氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 472 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 147



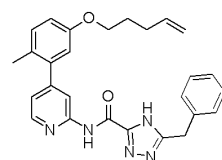
实施例 148

实施例 148: 5-苄基-N-(4-(5-(3-氰基丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

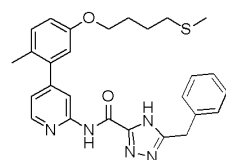
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁腈代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.14 (m, 7H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 2H). MS: 453 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 149: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊烯代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 7H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.94 – 5.77 (m, 1H), 5.62 – 5.40 (m, 1H), 5.12 – 4.91 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 2.44 – 2.32 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.87 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H). MS: 454 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 149



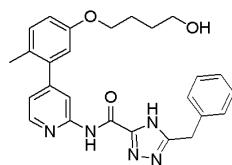
实施例 150

实施例 150: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(4-(甲硫基)丁氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

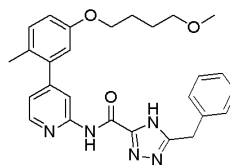
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴丁基(甲基)硫醚代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.85 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 2H). MS: 488 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 151: 5-苄基-N-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H). MS: 458 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 151



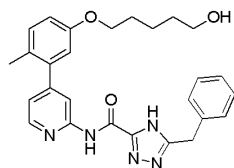
实施例 152

实施例 152: 5-苄基-N-(4-(5-(4-甲氧基丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

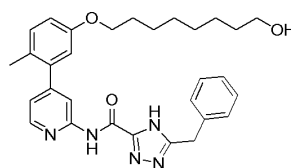
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-4-甲氧基丁烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.47 – 8.34 (m, 1H), 8.18 – 8.03 (m, 1H), 7.43 – 7.13 (m, 7H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H). MS: 472 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 153: 5-苄基-N-(4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42-7.30 (m, 4H), 7.30-7.13 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.70 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H). MS: 472 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 153



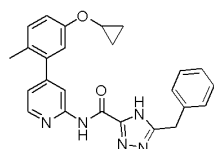
实施例 154

实施例 154: 5-苄基-N-(4-(5-((8-羟基辛基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

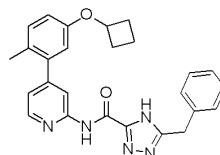
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 8-溴-1-辛醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.11 (m, 7H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.46 – 4.24 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.37 – 3.34 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.78 – 1.60 (m, 2H), 1.50 – 1.34 (m, 4H), 1.34 – 1.13 (m, 6H). MS: 514 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 155: 5-苄基-N-(4-(5-环丙氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴代环丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 0.83 – 0.71 (m, 2H), 0.71 – 0.60 (m, 2H). MS: 426 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 155

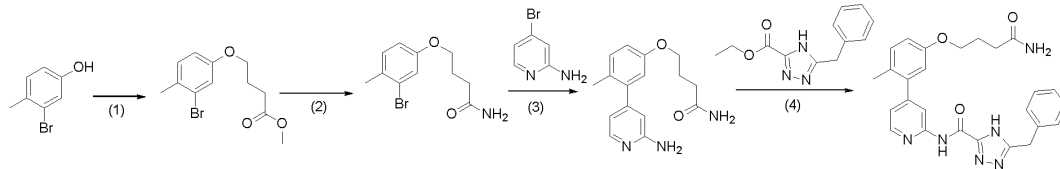


实施例 156

实施例 156: 5-苄基-N-(4-(5-环丁氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用溴代环丁烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 6.84 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.64 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H). MS: 440 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 157: N-(4-(5-(4-氨基-4-氧代丁氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯的合成

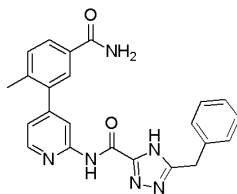
操作同实施例 92 第一步, 用 4-溴丁酸甲酯代替第一步中的碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替第一步中的 2-溴-3-甲基苯酚。

第二步: 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酰胺的合成

将 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯 (287mg, 1mmol) 溶于 7M 氨的甲醇溶液中, 封管 80°C 反应 36 小时。反应液冷却, 蒸干直接用于下一步。

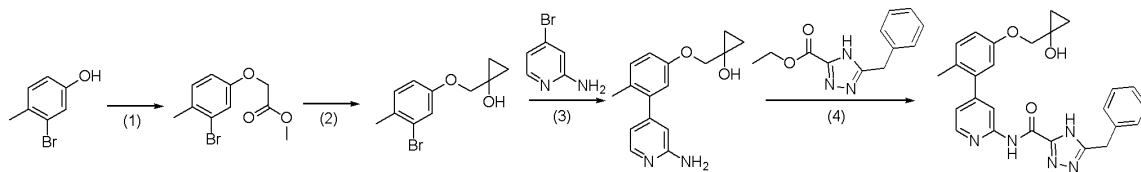
第三至第四步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酰胺代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 5H), 7.26 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.88-6.67 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.28-2.12 (m, 5H), 1.97-1.83 (m, 2H). MS: 471 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 158: 5-苄基-N-(4-(5-甲酰胺-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



操作同实施例 157 第二至第四步, 用 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯代替第二步中的 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯即可。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.39 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.33 (s, 3H). MS: 413 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 159: 5-苄基-N-(4-(5-((1-羟基环丙基)甲氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 2-(3-溴-4-甲基苯氧基)乙酸甲酯的合成:

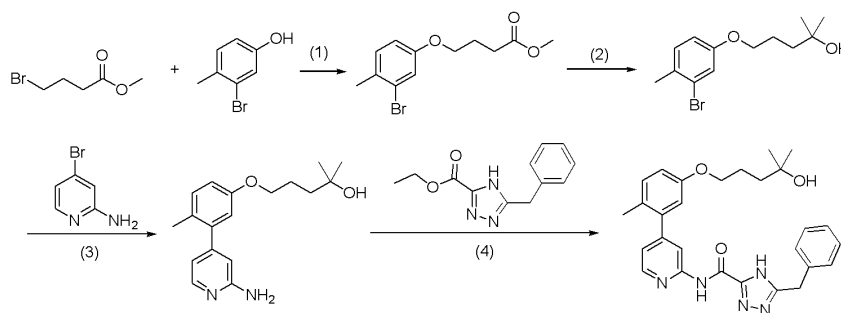
操作同实施例 92 第一步, 用溴乙酸甲酯代替第一步中的碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替第一步中的 2-溴-3-甲基苯酚即可。

第二步: 1-((3-溴-4-甲基苯氧基)甲基)环丙烷-1-醇的合成:

将 2-(3-溴-4-甲基苯氧基)乙酸甲酯 (259mg, 1mmol) 和钛酸四异丙酯 (57mg, 0.2mmol) 溶于无水四氢呋喃中, 0°C 氩气保护条件下, 缓慢滴入乙基格氏试剂 (1M 在 THF 中, 2.5mL, 2.5mmol) 滴完缓慢升温至 25°C, 反应 4 小时。反应液饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干, 直接用于下一步。

第三至第四步: 采用与实施例 33 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-((3-溴-4-甲基苯氧基)甲基)环丙烷-1-醇代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.54 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.73 – 0.63 (m, 2H), 0.63 – 0.53 (m, 2H). MS: 456 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 160: 5-苄基-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步：4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯的合成

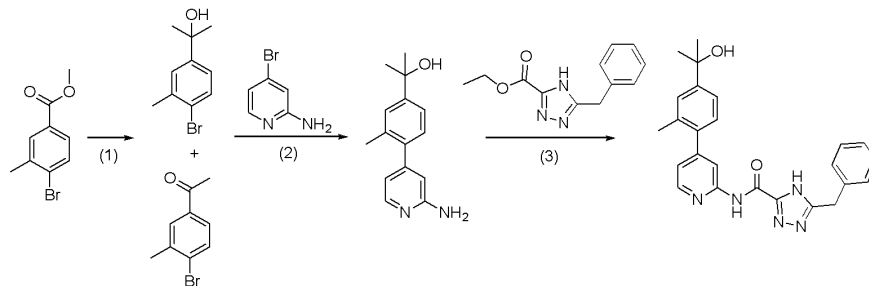
操作同实施例 55 第四步，用 3-溴-4-甲基苯酚代替第四步中的 3-溴-N,4-二甲基苯胺，用 4-溴丁酸甲酯代替第四步中的 1-溴-2-甲氧基乙烷即可。

5 第二步：5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-2-甲基戊-2-醇的合成

将 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯(287mg, 1mmol)溶于无水四氢呋喃(3mL)中，氩气保护条件下，0℃ 滴加甲基溴化镁 (3M, 1mL, 3mmol)，25℃ 反应 2 小时。饱和氯化铵水溶液淬灭，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤蒸干柱层析，得 260mg 产物。MS: 287 [M+H]<sup>+</sup>。

第三至第四步：采用与实施例 33 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-2-甲基戊-2-醇代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 486 [M+H]<sup>+</sup>。

15 实施例 161：5-苄基-N-(4-(4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

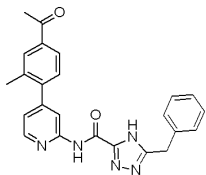


操作同实施例 160 第二到第四步，用 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯代替实施例 160 第二步中的 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯进行反应，此步反应得到 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇和 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基-1-酮两个产物，本实施例用 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇进行后续反应。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 – 7.14 (m, 9H), 5.07 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). MS: 428 [M+H]<sup>+</sup>。

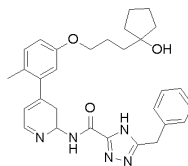
实施例 162：N-(4-(4-乙酰基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

操作同实施例 161，用第一步中得到的产物 1-(3-溴-4-甲基苯基)乙基-1-酮进行后续反应。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS: 412 [M+H]<sup>+</sup>.



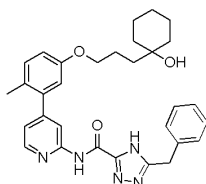
实施例 162



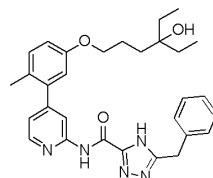
实施例 163

实施例 163: 5-苄基-N-(4-(5-(3-(1-羟基环戊基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用丁烷-1,4-二溴化镁代替甲基溴化  
镁。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.39 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.47 –  
7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.05 (s,  
1H), 3.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.87 – 1.33 (m, 12H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 164: 5-苄基-N-(4-(5-(3-(1-羟基环己基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用戊烷-1,5-二溴化镁代替甲基溴化  
镁。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.61 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 –  
7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.12 (m, 3H), 6.92 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.01 –  
3.86 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 5H), 1.38 – 1.24 (m,  
5H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 164



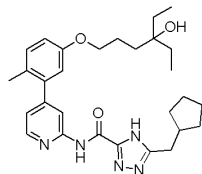
实施例 165

实施例 165: 5-苄基-N-(4-(5-(3-(1-羟基-2-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁。<sup>1</sup>H  
NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.52 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 – 7.28 (m,  
4H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 7.21 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H),  
4.17 (s, 2H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.34  
(q,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H). MS: 514 [M+H]<sup>+</sup>.

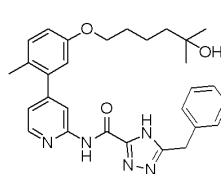
实施例 166: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(3-(1-羟基环戊基)丙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑

## -3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 – 1.47 (m, 8H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.28 – 1.11 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 166



实施例 167

- 10 实施例 167: 5-苄基-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

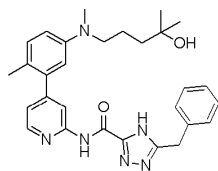
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 4H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 500 [M+H]<sup>+</sup>。

15

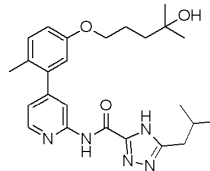
实施例 168: 5-苄基-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)(甲基)氨基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

20

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(3-溴-4-甲基苯基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.18 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.63 – 1.46 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.05 (s, 6H). MS: 499 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 168



实施例 169

25

实施例 169: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-异丁基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-异丁基-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸

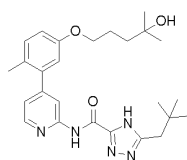
乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16 – 2.02 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). MS: 452 [M+H]<sup>+</sup>。

5

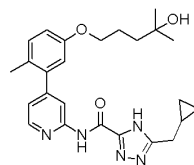
实施例 170: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-新戊基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-新戊基-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.83-1.66 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (s, 9H). MS: 466 [M+H]<sup>+</sup>。

10



实施例 170



实施例 171

15 实施例 171: 5-(环丙基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

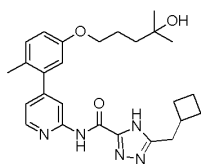
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环丙基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 7H), 0.59 – 0.46 (m, 2H), 0.33 – 0.22 (m, 2H). MS: 450 [M+H]<sup>+</sup>。

20

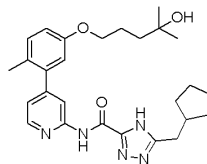
实施例 172: 5-(环丁基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环丁基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-5-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.36 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 4H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 464 [M+H]<sup>+</sup>。

30



实施例 172



实施例 173

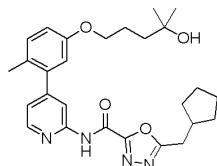
实施例 173: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.27 – 1.18 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>.

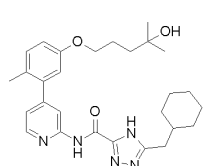
10

实施例 174: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环戊基甲基)-1,3,4-氧杂二氮唑-2-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.23 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.87 – 1.69 (m, 4H), 1.69 – 1.39 (m, 6H), 1.32 – 1.20 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 479 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 174



实施例 175

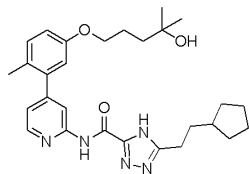
实施例 175: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

20 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 3H), 1.70 – 1.56 (m, 5H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.29 – 1.15 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 492 [M+H]<sup>+</sup>.

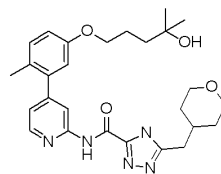
25

实施例 176: 5-(2-环戊基乙基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(2-环戊基乙基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.84 – 1.66 (m, 7H), 1.66 – 1.39 (m, 6H), 1.18 – 0.98 (m, 8H). MS: 492 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 176



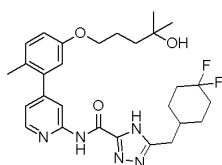
实施例 177

10 实施例 177: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

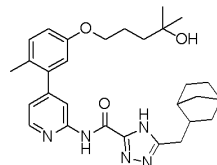
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.34 – 7.14 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 2.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 494 [M+H]<sup>+</sup>。

20 实施例 178: 5-((4,4-二氟环己基)甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-((4,4-二氟环己基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 – 1.64 (m, 9H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 1.35 – 1.23 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 528 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 178



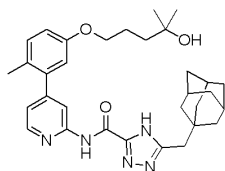
实施例 179

实施例 179: 5-(双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

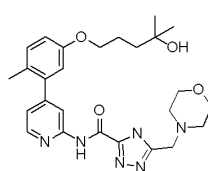
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(双环[2.2.1]庚烷-2-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.17 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 2.28 – 2.16 (m, 4H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.33 (m, 6H), 1.29 – 1.20 (m, 2H), 1.19 – 1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 180: 5-(金刚烷-1-基)甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(金刚烷-1-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.32 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.38 (m, 11H), 1.06 (s, 6H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 180



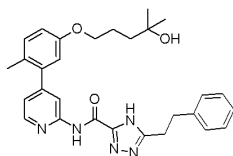
实施例 181

实施例 181: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(吗啉甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

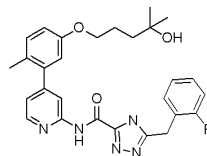
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(吗啉甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 495 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 182: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.43 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.40-7.10 (m, 7H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.22-2.99 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 500 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 182



实施例 183

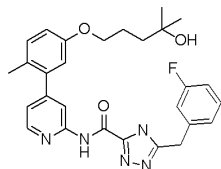
实施例 183: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 4H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.09 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

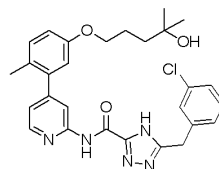
10

实施例 184: 5-(3-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.74 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.30-7.06 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.34-4.06 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 184



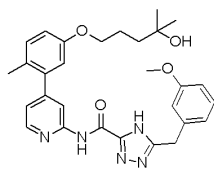
实施例 185

20 实施例 185: 5-(3-氯苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

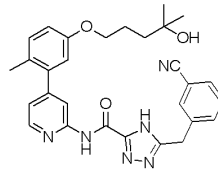
25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(3-氯苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.49 – 7.13 (m, 6H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.31 – 4.07 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 520 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 186: 5-(3-甲氧基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(3-甲氧苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.41 – 7.12 (m, 3H), 7.05 – 6.70 (m, 5H), 4.26 – 4.05 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.65 (m, 2H), 1.56 – 1.37 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 516 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 186



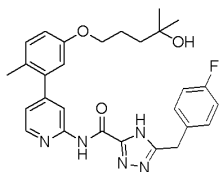
实施例 187

实施例 187: 5-(3-氰基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

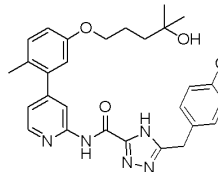
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(3-氰基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.69 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 511 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 188: 5-(4-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.10 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 188



实施例 189

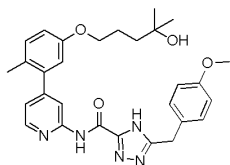
实施例 189: 5-(4-氯苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(4-氯苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 7.31 – 7.10 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.29 – 4.08 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>.

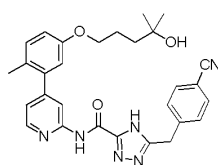
1H), 8.42 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.28 – 4.07 (m, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 520  $[M+H]^+$ .

5 实施例 190: 5-(4-甲氧基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(4-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 – 7.09 (m, 4H), 7.04 – 6.70 (m, 4H), 4.18 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.96 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.64 (m, 2H), 1.57 – 1.35 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 516  $[M+H]^+$ .



实施例 190



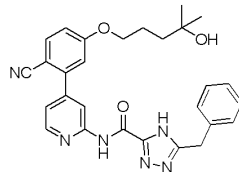
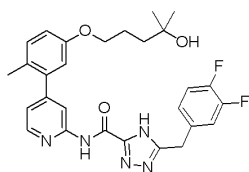
实施例 191

15 实施例 191: 5-(4-氰基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(4-氰基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.65 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 – 7.76 (m, 2H), 7.62 – 7.47 (m, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 511  $[M+H]^+$ .

实施例 192: 5-(3,4-二氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-(3,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.51 – 7.32 (m, 2H), 7.32 – 7.13 (m, 3H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.25 – 4.12 (m, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522  $[M+H]^+$ .



## 实施例 192

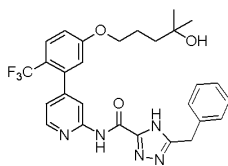
## 实施例 193

实施例 193: 5-苄基-N-(4-(2-氰基-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

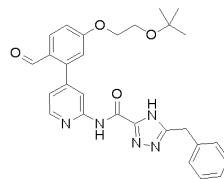
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-氯-4-羟基苯甲腈代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 4.27 – 4.08 (m, 5H), 1.87 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 497 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 194: 5-苄基-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 3H), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>.



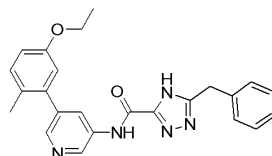
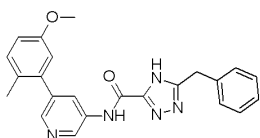
实施例 194



实施例 195

实施例 195: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-甲酰基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-溴-4-羟基苯甲醛代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 500 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 196: 5-苄基-N-(5-(5-甲氧基-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.43-7.18 (m, 6H), 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS: 400 [M+H]<sup>+</sup>.



## 实施例 196

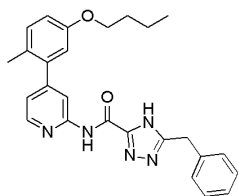
## 实施例 197

实施例 197: 5-苄基-N-(5-(5-乙氧基-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

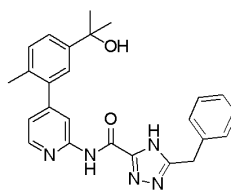
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 用溴乙烷代替碘甲烷, 在第二步中用 5-溴吡啶-3-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.49 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 – 8.08 (m, 2H), 7.48 – 7.12 (m, 6H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 414 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 198: 5-苄基-N-(4-(5-丁氧基-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 用 1-溴丁烷代替碘甲烷。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.10 (m, 7H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.54 (m, 2H), 1.54 – 1.27 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). MS: 442 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 198



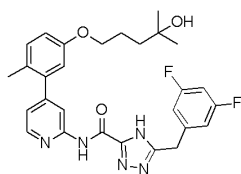
实施例 199

实施例 199: 5-苄基-N-(4-(5-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

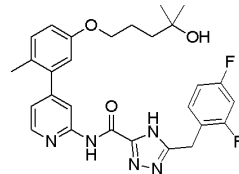
采用与实施例 161 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-甲基苯甲酸甲酯代替 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 5H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). MS: 428 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 200: 5-(3,5-二氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.29-7.03 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 200



实施例 201

实施例 201: 5-(2,4-二氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

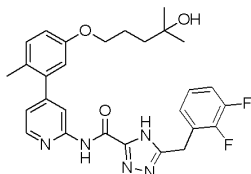
5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.57 – 7.38 (m, 1H), 7.38 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.01 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.28 – 4.11 (m, 3H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。

10

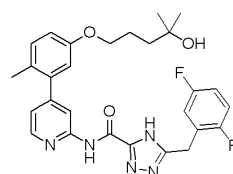
实施例 202: 5-(2,3-二氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,3-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。

15



实施例 202



实施例 203

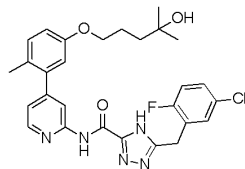
20 实施例 203: 5-(2,5-二氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.73 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。

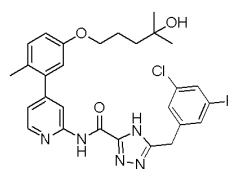
25

实施例 204: 5-(5-氯-2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(5-氯-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.69 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.14 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 204



实施例 205

实施例 205: 5-(5-氯-3-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

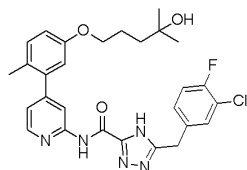
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(5-氯-3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.43-7.14 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。

15

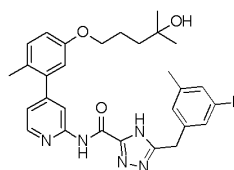
实施例 206: 5-(3-氯-4-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3-氯-4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。

20



实施例 206



实施例 207

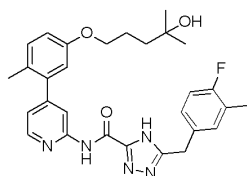
实施例 207: 5-(3-氟-5-甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3-氟-5-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.32-7.14 (m, 2H), 7.03-6.86 (m, 4H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz,

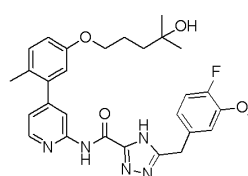
1H), 4.22-4.10 (m, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 518  $[M+H]^+$ .

实施例 208: 5-(4-氟-3-甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(4-氟-3-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.53 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 – 7.00 (m, 5H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.24 – 4.04 (m, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 6H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 518  $[M+H]^+$ .



实施例 208



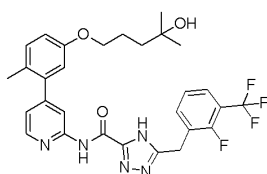
实施例 209

实施例 209: 5-(4-氟-3-甲氧基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

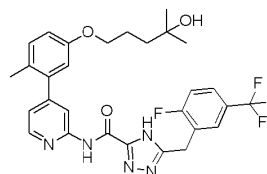
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.52 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.30 – 7.08 (m, 4H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 3H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 534  $[M+H]^+$ .

实施例 210: 5-(2-氟-3-三氟甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2-氟-3-三氟甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.69 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 2H), 7.49 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.13 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 572  $[M+H]^+$ .



实施例 210



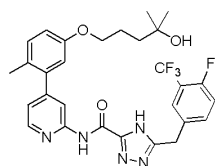
实施例 211

实施例 211: 5-(2-氟-5-三氟甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

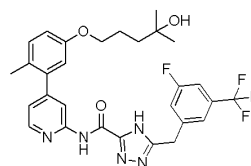
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2-氟-5-三氟甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.76 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 6.7, 2.4 Hz, 1H), 7.83-7.67 (m, 1H), 7.56-7.37 (m, 1H), 7.33-7.12 (m, 2H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 572 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 212: 5-(4-氟-3-三氟甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(4-氟-3-三氟甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.55 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 572 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 212



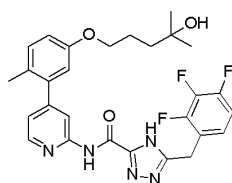
实施例 213

实施例 213: 5-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

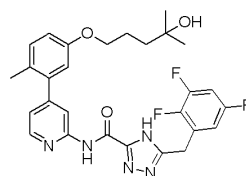
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3-氟-5-三氟甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.70 – 7.50 (m, 3H), 7.30 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 572 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 214: 5-(2,3,4-三氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,3,4-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 – 7.15 (m, 4H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 214



实施例 215

实施例 215: 5-(2,3,5-三氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

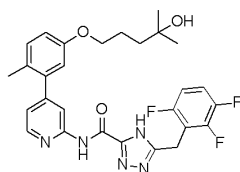
- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,3,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.75 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.58 – 7.41 (m, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 3H), 7.01 – 6.87 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。

10

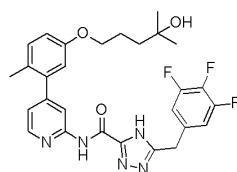
实施例 216: 5-(2,3,6-三氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,3,6-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.75 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 1H), 7.31 – 7.12 (m, 3H), 6.92 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。

15



实施例 216



实施例 217

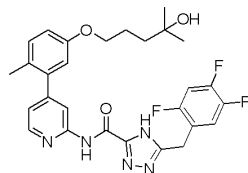
- 20 实施例 217: 5-(3,4,5-三氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。

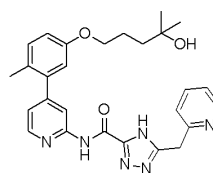
25

实施例 218: 5-(2,4,5-三氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(2,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.73 – 7.46 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 3H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 218



实施例 219

实施例 219: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(吡啶-2-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

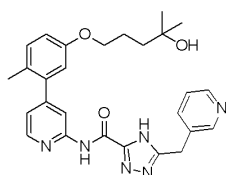
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(吡啶-2-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.54 – 8.45 (m, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

15

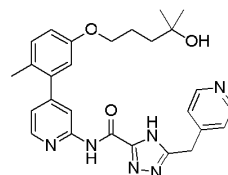
实施例 220: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(吡啶-3-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(吡啶-3-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 – 8.09 (m, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 487 [M+H]<sup>+</sup>.

20



实施例 220



实施例 221

25

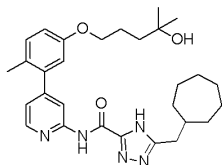
实施例 221: N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(吡啶-4-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(吡啶-4-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H),

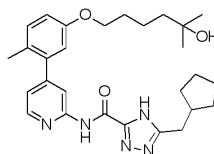
9.90 (s, 1H), 8.53 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 8.42 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 487  $[M+H]^+$ .

5 实施例 222: 5-(环庚基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(环庚基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.37 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.42 (dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.69 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.91 (m, 1H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.30 (m, 12H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 506  $[M+H]^+$ .



实施例 222



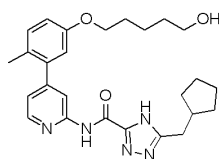
实施例 223

15 实施例 223: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

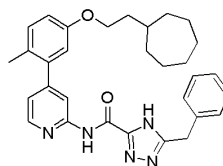
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.37 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.98 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.32 (m, 4H), 1.30 – 1.17 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). MS: 492  $[M+H]^+$ .

25 实施例 224: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.36 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.37 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.51 – 3.36 (m, 2H), 2.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.36 (m, 6H), 1.30 – 1.15 (m, 2H). MS: 464  $[M+H]^+$ .



实施例 224



实施例 225

实施例 225: 5-苄基-N-(4-(5-(2-环庚基乙氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-环庚基-1-乙醇代替 2-(叔丁氧基)

乙基-1-醇。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.30-7.14 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.77-1.50 (m, 9H), 1.50-1.31 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 2H). MS: 510 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 226: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇

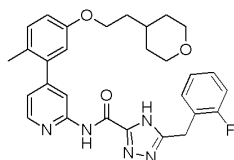
代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基

-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 15.08-14.30 (m, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.48-8.32

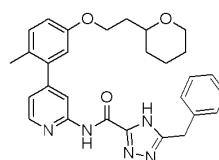
(m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 2H), 7.29-7.09 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.21 (s, 2H),

4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92-3.67 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.48 (m, 5H), 1.33-1.08 (m,

2H). MS: 516 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 226



实施例 227

实施例 227: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(2-溴乙基)四氢-2H-吡喃代替碘

甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s,

1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46-7.29 (m, 4H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz,

1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11-3.95 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.46-3.19 (m, 4H), 2.19

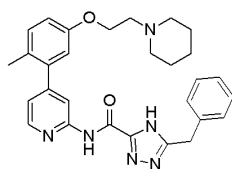
(s, 3H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 2H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 228: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

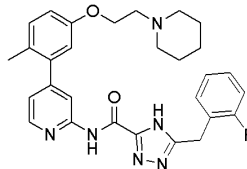
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲

烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.91 (s, 1H),

8.41 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.07 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.42 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 2H). MS: 497  $[M+H]^+$ .



实施例 228



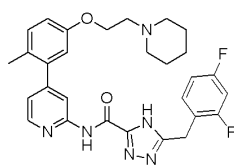
实施例 229

实施例 229: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

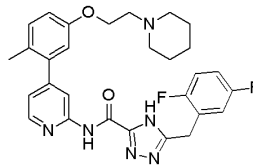
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 6H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.11 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.75 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.56 – 1.43 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 2H), 1.31 – 1.23 (m, 2H). MS: 515  $[M+H]^+$ .

实施例 230: 5-(2,4-二氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(2,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.31 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.47 – 2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.55 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.28 (m, 2H). MS: 533  $[M+H]^+$ .



实施例 230



实施例 231

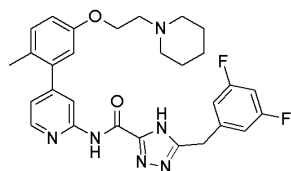
实施例 231: 5-(2,5-二氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(2,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.93 (s, 1H),

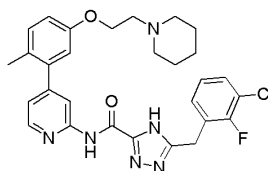
8.40 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.45 – 7.03 (m, 5H), 7.03 – 6.67 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.50 – 2.33 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.62 – 1.41 (m, 4H), 1.41 – 1.21 (m, 2H). MS: 533  $[M+H]^+$ .

5 实施例 232: 5-(3,5-二氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(3,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.54 (s, 1H), 9.99 (s, 1H),  
10 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.28-7.05 (m, 5H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.42-1.30 (m, 2H). MS: 533  $[M+H]^+$ .



实施例 232



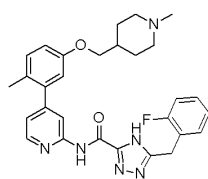
实施例 233

15 实施例 233: 5-(2-氟-3-氯苄基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

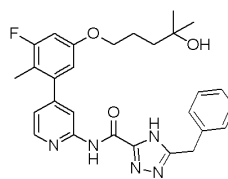
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(2-氟-3-氯苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.61 (s, 1H), 9.93 (s, 1H),  
20 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 3H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.08 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.66 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.53 – 1.43 (m, 4H), 1.37 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H). MS: 549  $[M+H]^+$ .

25 实施例 234: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-甲基-5-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-(氯甲基)-1-甲基哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.11 (s, 1H), 9.90 (s, 1H),  
30 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 4H), 6.93 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.97 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.47 – 1.26 (m, 2H). MS: 515  $[M+H]^+$ .



实施例 234



实施例 235

实施例 235: 5-苄基-N-(4-(3-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

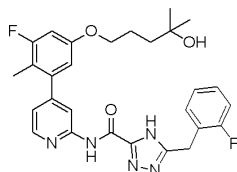
5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-5-氟-4-甲基苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.24 (dd, *J* = 20.1, 5.8 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 3H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

10

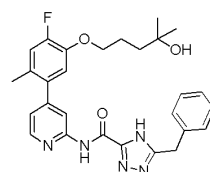
实施例 236: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(3-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-5-氟-4-甲基苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.67 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>.

15



实施例 236



实施例 237

20

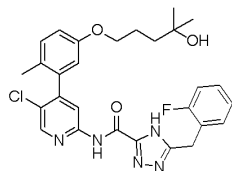
实施例 237: 5-苄基-N-(4-(4-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-2-氟-4-甲基苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 – 4.11 (m, 3H), 4.04 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.76 (dd, *J* = 10.3, 6.0 Hz, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

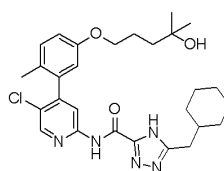
25

实施例 238: N-(5-氯-4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 238



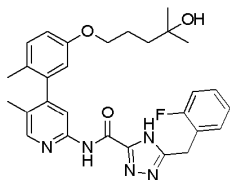
实施例 239

实施例 239: N-(5-氯-4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

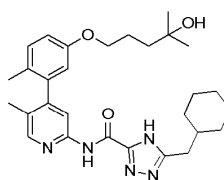
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.84 – 1.56 (m, 9H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 240: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.90 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 240



实施例 241

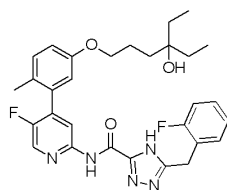
实施例 241: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡

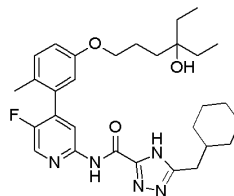
啉-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.34 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.82 – 1.57 (m, 8H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 242: N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 550 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 242



实施例 243

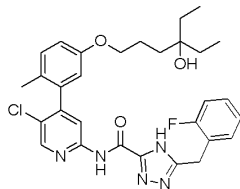
实施例 243: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)-5-氟吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.81 – 1.55 (m, 8H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.26 – 1.06 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>.

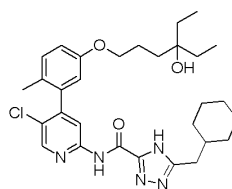
实施例 244: N-(5-氯-4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 10.10 (s, 1H),

8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.94 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H). MS: 566 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 244



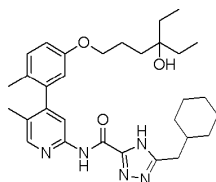
实施例 245

实施例 245: N-(5-氯-4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

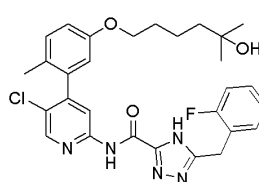
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.37 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.95 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.71 – 2.62 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.56 (m, 7H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.29 – 1.14 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H), 0.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 6H). MS: 554 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 246: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-甲基苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.33 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.83 – 1.55 (m, 8H), 1.44 – 1.37 (m, 2H), 1.34 (q,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 1.23 – 1.09 (m, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H), 0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H). MS: 534 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 246



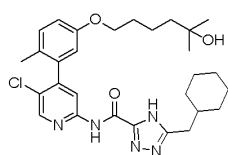
实施例 247

实施例 247: N-(5-氯-4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

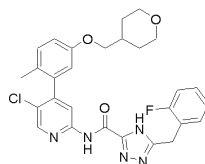
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.12 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.51 – 1.37 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 552 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 248: 5-(环己基甲基)-N-(5-氯-4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.65 (dd, *J* = 13.9, 9.1 Hz, 8H), 1.49 – 1.35 (m, 4H), 1.22 – 1.10 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.04 – 0.94 (m, 2H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 248



实施例 249

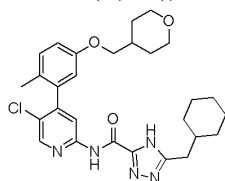
实施例 249: N-(5-氯-4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.11 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.92 – 3.78 (m, 4H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.37 – 1.26 (m, 2H). MS: 536 [M+H]<sup>+</sup>。

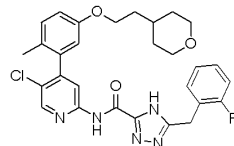
实施例 250: N-(5-氯-4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H),

6.77 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 4H), 2.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (dd,  $J = 9.5, 5.2$  Hz, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.39 – 1.13 (m, 7H), 1.04 – 0.91 (m, 2H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 250



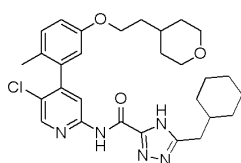
实施例 251

5 实施例 251: N-(5-氯-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

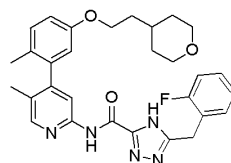
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.66 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.15 (m, 3H), 6.96 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.76 – 1.55 (m, 5H), 1.27 – 1.11 (m, 2H). MS: 550 [M+H]<sup>+</sup>.

15 实施例 252: N-(5-氯-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.39 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.82 – 1.55 (m, 11H), 1.29 – 1.08 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 252



实施例 253

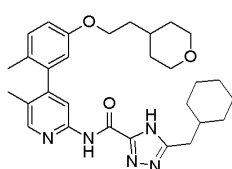
25 实施例 253: 5-(2-氟苄基)-N-(5-甲基-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 3H),

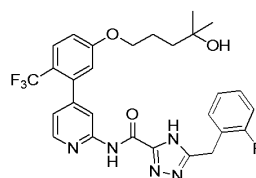
6.91 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.72 – 1.54 (m, 5H), 1.25 – 1.17 (m, 2H). MS: 530  $[M+H]^+$ 。

实施例 254: 5-(环己基甲基)-N-(5-甲基-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.34 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.00 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.81 (dd,  $J = 11.8, 4.3$  Hz, 2H), 3.26 (t,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.66 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 – 1.52 (m, 11H), 1.25 – 1.10 (m, 5H), 1.05 – 0.87 (m, 2H). MS: 518  $[M+H]^+$ 。



实施例 254



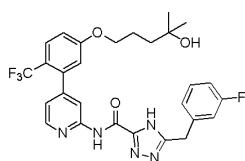
实施例 255

实施例 255: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

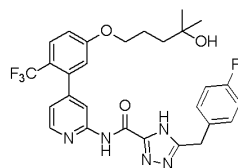
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.12 (m, 4H), 6.96 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.09 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.86 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558  $[M+H]^+$ 。

实施例 256: 5-(3-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.62 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.44 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.05 (m, 5H), 6.97 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.20 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 4.09 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558  $[M+H]^+$ 。



实施例 256



实施例 257

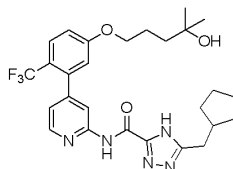
实施例 257: 5-(4-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 3H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>.

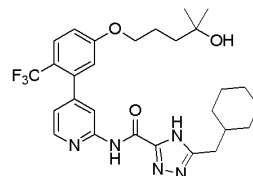
10

实施例 258: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 4H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 532 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 258



实施例 259

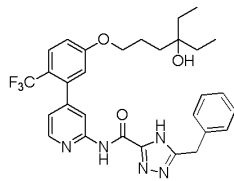
20

实施例 259: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

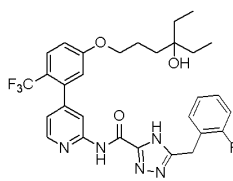
25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 8H), 1.52 – 1.43 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.05 – 0.88 (m, 2H). MS: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 260: 5-苄基-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.51 – 8.36 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 568 [M+H]<sup>+</sup>.



### 实施例 260



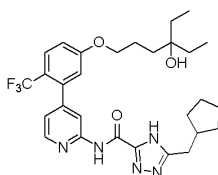
### 实施例 261

实施例 261: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

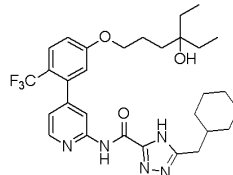
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.64 (s, 1H), 9.88 (d,  $J$  = 46.2 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 6.96 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.89 (s, 1H), 1.77 – 1.60 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.35 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 4H), 0.78 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 6H). MS: 586 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 262: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁，第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 – 7.11 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.18 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.47 (m, 4H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 262



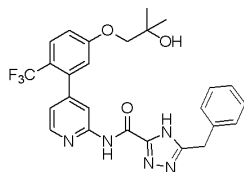
### 实施例 263

实施例 263: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

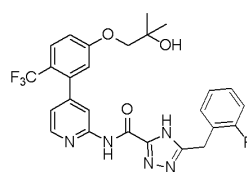
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.56 (m, 8H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.27 – 1.09 (m, 3H), 1.06 – 0.89 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 574 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 264: 5-苄基-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.20 (s, 6H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 264



实施例 265

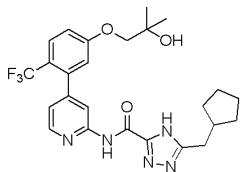
实施例 265: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.69 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.13 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.20 (s, 6H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

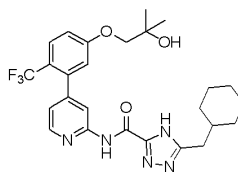
实施例 266: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 2H), 1.56

– 1.43 (m, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 8H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 266



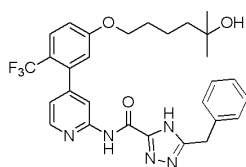
实施例 267

实施例 267: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

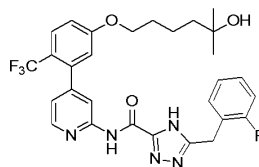
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.11 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85-1.52 (m, 6H), 1.30-1.07 (m, 9H), 1.07-0.90 (m, 2H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 268: 5-苄基-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 3H), 1.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 554 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 268



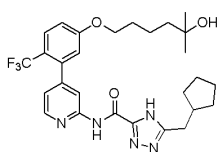
实施例 269

实施例 269: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

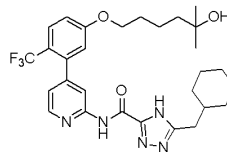
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.15 – 4.02 (m, 3H), 1.71 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.52 – 1.34 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 270: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.35 – 2.19 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.33 (m, 8H), 1.29 – 1.15 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). MS: 546 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 270



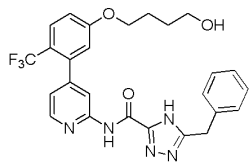
实施例 271

实施例 271: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

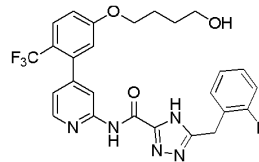
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.27 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.17 – 4.01 (m, 3H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86 – 1.55 (m, 8H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.04 – 0.89 (m, 2H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 272: 5-苄基-N-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 272



实施例 273

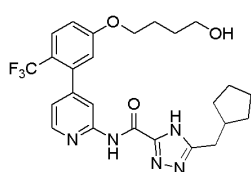
实施例 273: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

胺

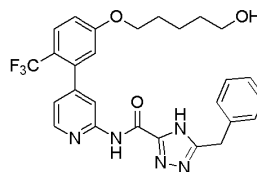
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44-7.29 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 2H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 274: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(4-羟基丁氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37-2.19 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 4H), 1.67-1.45 (m, 6H), 1.30-1.14 (m, 2H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 274



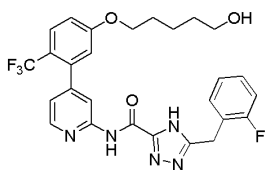
实施例 275

实施例 275: 5-苄基-N-(4-(5-((5-羟基己基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 4H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>。

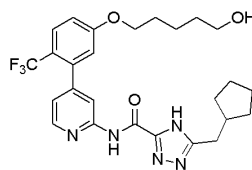
实施例 276: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 2H), 7.29-7.12 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.55-

1.34 (m, 4H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 276



实施例 277

实施例 277: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.38 (m, 8H), 1.28 – 1.15 (m, 2H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>.

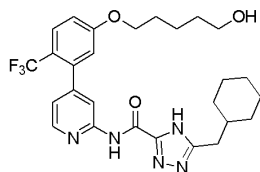
10

实施例 278: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((5-羟基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

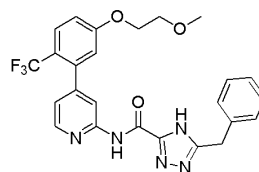
15

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.36 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.36 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.53 (m, 8H), 1.53 – 1.36 (m, 4H), 1.26 – 1.15 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H). MS: 532 [M+H]<sup>+</sup>.

20



实施例 278



实施例 279

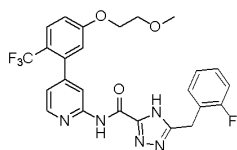
实施例 279: 5-苄基-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.

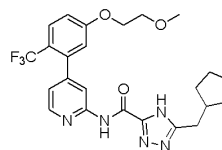
25

实施例 280: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷，用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚，第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.07 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.15 (m, 4H), 3.70 – 3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). MS: 516 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 280



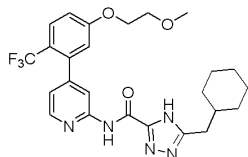
### 实施例 281

实施例 281: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

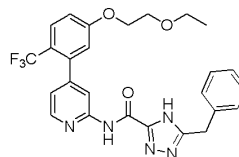
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.37 – 2.18 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.29 – 1.12 (m, 2H). MS: 490 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 282: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-甲氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.52 – 8.39 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.17 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.54 (m, 6H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.04 – 0.91 (m, 2H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.



### 实施例 282



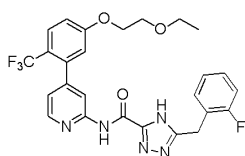
### 实施例 283

实施例 283: 5-苄基-N-(4-(5-(2-乙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

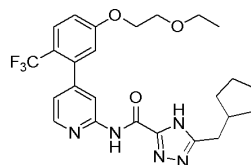
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.09 (m, 7H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 284: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-乙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.48-8.37 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 284



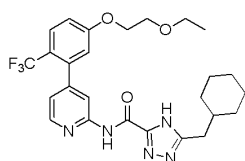
实施例 285

实施例 285: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-乙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

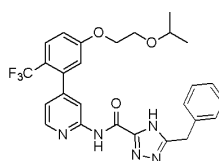
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.17 (m, 2H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.30 – 1.16 (m, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 286: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-乙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.80 – 1.57 (m, 6H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 – 0.91 (m, 2H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>。



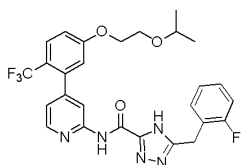
实施例 286



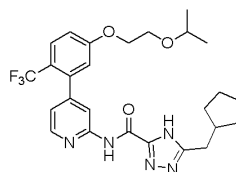
实施例 287

实施例 287: 5-苄基-N-(4-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,  
5 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41-7.11 (m, 7H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 4H), 3.74-3.67 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>.

10 实施例 288: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,  
用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43  
15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.11 (m, 4H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 288



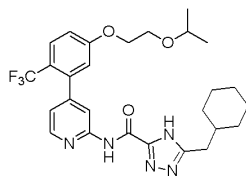
实施例 289

20 实施例 289: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,  
用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.33 (s, 1H), 9.90 (s, 1H),  
25 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.24 – 1.16 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>.

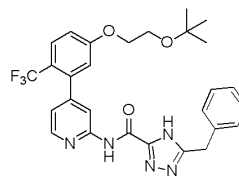
实施例 290: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-异丙氧基乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-

## 3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.36 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.84 – 1.54 (m, 6H), 1.24 – 1.13 (m, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.05 – 0.91 (m, 2H). MS: 532 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 290



实施例 291

10 实施例 291: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

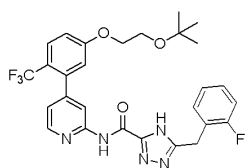
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.53 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.11 (m, 7H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 4H), 3.69 – 3.59 (m, 2H), 1.14 (s, 9H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。

15

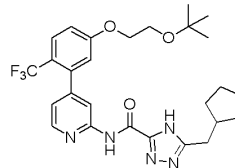
实施例 292: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.10 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 9H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。

20



实施例 292



实施例 293

25

实施例 293: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸

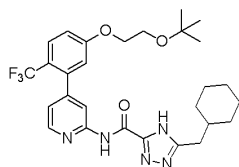
乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.28 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.66-1.43 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 532 [M+H]<sup>+</sup>.

5

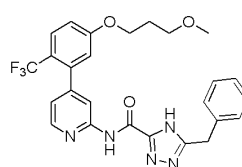
实施例 294: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.32 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.24-4.13 (m, 2H), 3.66 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83-1.56 (m, 6H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.05-0.93 (m, 2H). MS: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

10



实施例 294



实施例 295

15

实施例 295: 5-苄基-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.22-4.08 (m, 4H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 2H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>.

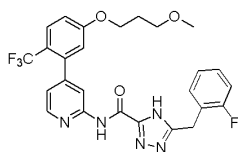
20

实施例 296: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

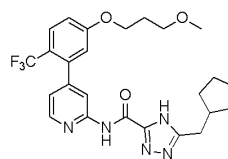
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.67 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.46-7.28 (m, 2H), 7.28-7.12 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 2H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>.

25

30



实施例 296



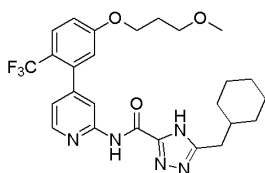
实施例 297

实施例 297: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

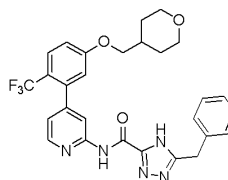
- 5 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 1H),  
10 2.04 – 1.91 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.29 – 1.14 (m, 2H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 298: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(3-甲氧基丙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.49 – 8.39 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.81 – 1.57 (m, 6H), 1.24 – 1.10 (m, 3H), 1.03 – 0.89 (m, 2H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 298



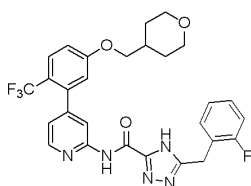
实施例 299

实施例 299: 5-苄基-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

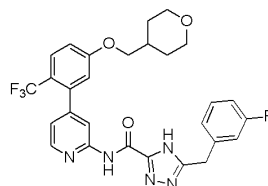
- 25 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 2.10 – 1.93 (m, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.42 – 1.18 (m, 4H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 300: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 2H), 2.09 – 1.91 (m, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.41 – 1.16 (m, 4H). MS: 556 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 300



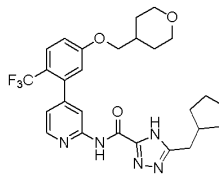
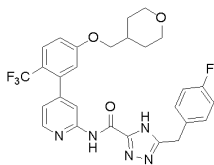
实施例 301

实施例 301: 5-(3-氟苄基)-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 4H), 7.13 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H). MS: 556 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 302: 5-(4-氟苄基)-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.53 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.26 – 7.09 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 2H), 2.13 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.42 – 1.23 (m, 2H). MS: 556 [M+H]<sup>+</sup>.



## 实施例 302

## 实施例 303

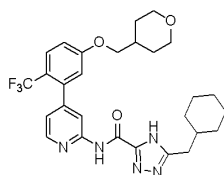
实施例 303: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 2.11 – 1.93 (m, 1H), 1.79 – 1.42 (m, 8H), 1.41 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.18 (m, 2H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>。

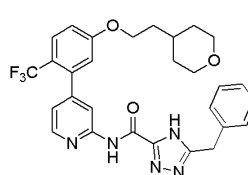
实施例 304: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.13 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 3.37 – 3.33 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 6H), 1.40 – 1.11 (m, 6H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 304



实施例 305

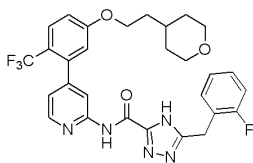
实施例 305: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.06 (m, 4H), 3.89 – 3.71 (m, 2H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 2H). MS: 552 [M+H]<sup>+</sup>。

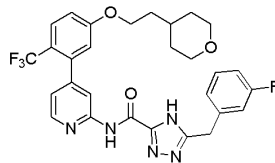
实施例 306: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-

## 三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 4H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 5H), 1.31 – 1.12 (m, 2H). MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 306



实施例 307

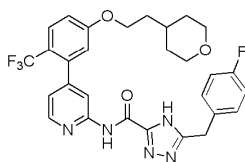
10 实施例 307: 5-(3-氟苄基)-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.57 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 4H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.72 (m, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 2H), 1.75 – 1.57 (m, 5H), 1.29 – 1.13 (m, 2H). MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>.

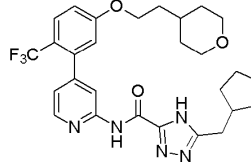
15 实施例 308: 5-(4-氟苄基)-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

20 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第四步中用 5-(4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.10 (m, 4H), 7.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.23 – 4.10 (m, 4H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 1.79 – 1.57 (m, 5H), 1.30 – 1.14 (m, 2H). MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>.

25 3.20 (m, 2H), 1.79 – 1.57 (m, 5H), 1.30 – 1.14 (m, 2H). MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 308

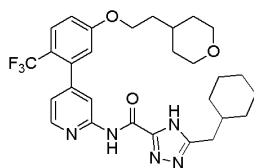


实施例 309

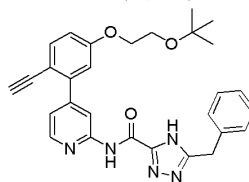
实施例 309: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.93 – 3.69 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 2H), 2.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 1.78 – 1.42 (m, 11H), 1.31 – 1.13 (m, 4H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 310: 5-(环己基甲基)-N-(4-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82 – 1.52 (m, 10H), 1.31 – 1.07 (m, 6H), 1.07 – 0.91 (m, 2H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。



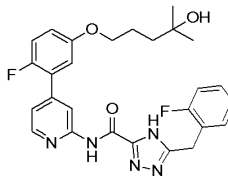
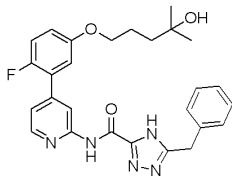
实施例 310



实施例 311

实施例 311: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-乙炔基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-乙炔基苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 5H), 7.26 (s, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 312: 5-苄基-N-(4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 7.16 – 6.99 (m, 2H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 490 [M+H]<sup>+</sup>。



## 实施例 312

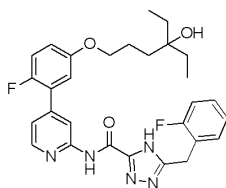
## 实施例 313

实施例 313: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

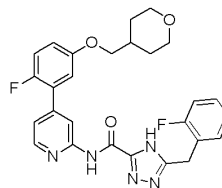
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 6.99 (m, 2H), 4.26 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 508 [M+H]<sup>+</sup>。

10 实施例 314: N-(4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.21 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 6.97 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.91 – 3.88 (m, 1H), 1.77 – 1.57 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H). MS: 536 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 314



实施例 315

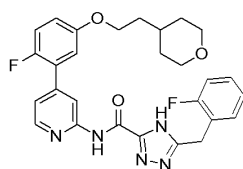
20 实施例 315: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.07 – 1.93 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>。

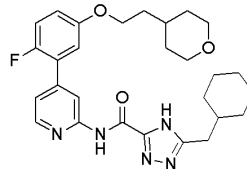
30 实施例 316: N-(4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇

代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.66 (s, 0H), 9.89 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.27 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 2H), 2.09 – 1.90 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 4H), 1.23 – 1.12 (m, 2H). MS: 520 [M+H]<sup>+</sup>.



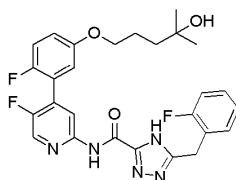
实施例 316



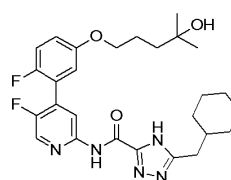
实施例 317

实施例 317: 5-(环己基甲基)-N-(4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.36 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 10.4, 9.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.77-1.60 (m, 10H), 1.29-1.14 (m, 6H), 1.06-0.90 (m, 2H). MS: 508 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 318: N-(5-氟-4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 318



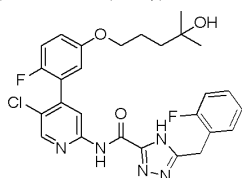
实施例 319

实施例 319: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

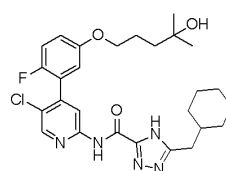
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.61 (m, 4H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.29 – 1.12 (m, 4H), 1.10 (s, 6H), 1.05 – 0.92 (m, 2H). MS: 514 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 320: N-(5-氯-4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 – 7.14 (m, 5H), 7.14 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.26 – 4.14 (m, 3H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 320



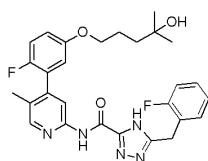
实施例 321

实施例 321: N-(5-氯-4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

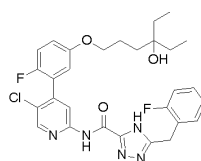
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.62 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 4H), 1.10 (s, 6H), 1.06 – 0.90 (m, 2H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 322: N-(4-(2-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 – 7.12 (m, 5H), 7.12 – 6.97 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 322



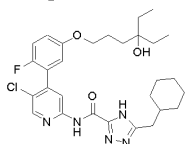
实施例 323

实施例 323: N-(5-氯-4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-氟苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

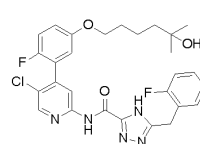
- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.05 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 324: 5-(环己基甲基)-N-(5-氯-4-(5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)-2-氟苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82 – 1.57 (m, 8H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 1.06 – 0.91 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20



实施例 324



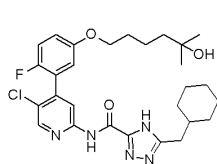
实施例 325

实施例 325: N-(5-氯-4-(2-氟-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

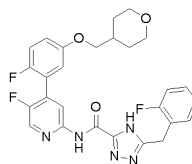
- 25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 556 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

实施例 326: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(2-氟-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.8, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.70 – 2.61 (m, 2H), 1.81 – 1.56 (m, 8H), 1.51 – 1.34 (m, 4H), 1.28 – 1.14 (m, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.04 – 0.89 (m, 2H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 326



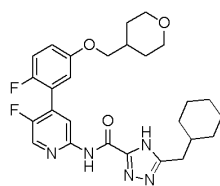
实施例 327

实施例 327: N-(5-氟-4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

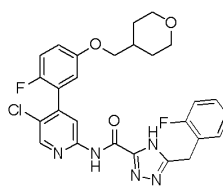
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 – 8.09 (m, 1H), 7.45 – 7.07 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 4H), 3.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 328: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.55 – 8.49 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 4H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.55 (m, 8H), 1.40 – 1.26 (m, 2H), 1.26 – 1.06 (m, 3H), 1.06 – 0.91 (m, 2H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 328



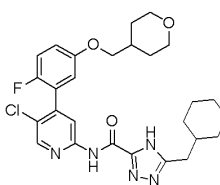
实施例 329

实施例 329: N-(5-氯-4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

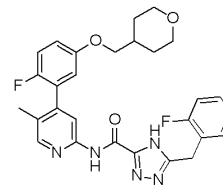
- 5 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.62 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.92 – 3.76 (m, 4H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.72 – 1.59 (m, 2H), 1.41 – 1.25 (m, 2H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 330: 5-(环己基甲基)-N-(5-氯-4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 4H), 3.34 – 3.27 (m, 2H), 2.71 – 2.63 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.52 (m, 8H), 1.39 – 1.14 (m, 5H), 1.06 – 0.90 (m, 2H). MS: 528 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15



实施例 330



实施例 331

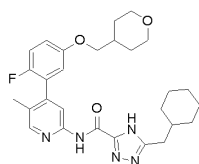
实施例 331: N-(4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.46 – 7.14 (m, 5H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 – 3.76 (m, 4H), 3.32 – 3.24 (m, 2H),
- 20
- 25

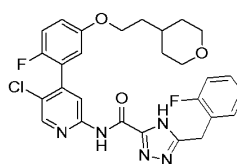
2.12 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H). MS: 520 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 332: 5-(环己基甲基)-N-(4-(2-氟-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 5 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H),  
10 2.13 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 8H), 1.40-1.14 (m, 5H), 1.05-0.90 (m, 2H). MS: 508 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 332



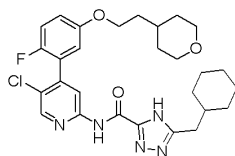
实施例 333

实施例 333: N-(5-氯-4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

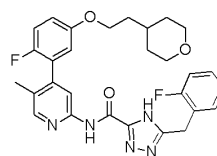
- 15 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.50-7.27 (m, 3H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.15-7.06 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 5H), 1.29-1.12 (m, 2H). MS:  
20 554 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 334: N-(5-氯-4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 25 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 7.02 (dd, *J* = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.87-  
30 3.78 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.81-1.56 (m, 11H), 1.28-1.13 (m, 5H), 1.04-0.90 (m, 2H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 334



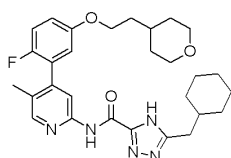
实施例 335

实施例 335: N-(4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

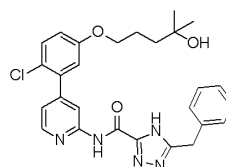
- 5 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.69 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 – 7.14 (m, 5H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77 – 1.54 (m, 5H), 1.30 – 1.08 (m, 2H). MS: 534 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 336: 5-(环己基甲基)-N-(4-(2-氟-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-甲基-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.93 (dd, *J* = 6.0, 3.1 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.81 – 1.55 (m, 11H), 1.30 – 1.11 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20



实施例 336



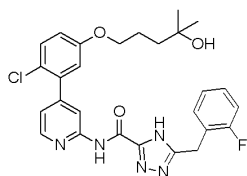
实施例 337

实施例 337: 5-苄基-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-氯苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

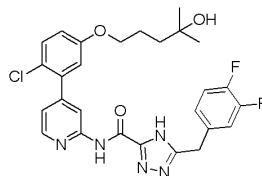
- 25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 6H), 7.13 – 6.93 (m, 2H), 4.26 – 4.09 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 338: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.66 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.14 (m, 5H), 7.06 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 338



实施例 339

10 实施例 339: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(3,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

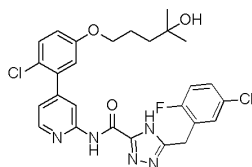
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.57 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.13 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>。

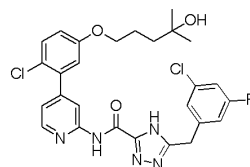
20 实施例 340: 5-(5-氯-2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(5-氯-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.62 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 2H), 7.13 – 6.95 (m, 2H), 4.27 – 4.15 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 340



实施例 341

实施例 341: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(3-氯-5-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

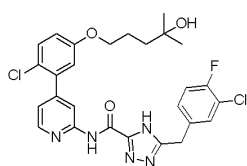
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氯-5-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。

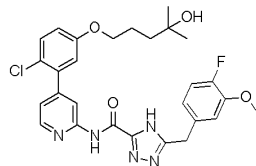
实施例 342: 5-(3-氯-4-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氯-4-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.28 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 342



实施例 343

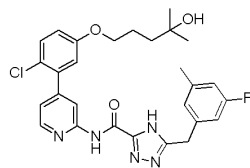
实施例 343: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.52 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 554 [M+H]<sup>+</sup>。

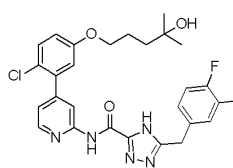
实施例 344: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氟-5-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.11 – 6.85 (m, 5H), 4.23 – 4.09 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz,

2H), 2.30 (s, 3H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 344



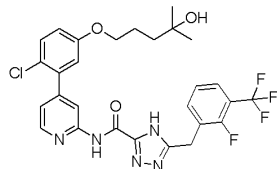
实施例 345

实施例 345: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(4-氟-3-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

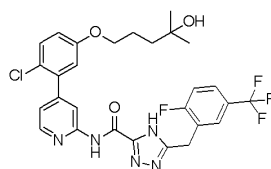
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(4-氟-3-甲基苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.52 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.36 – 6.94 (m, 6H), 4.18 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 346: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.76 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 – 7.65 (m, 2H), 7.57 – 7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.11 – 6.91 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 592 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 346



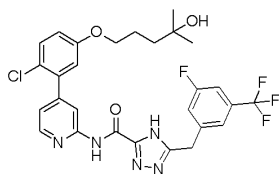
实施例 347

实施例 347: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

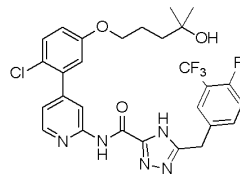
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.11-6.93 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.83-1.68 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 592 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 348: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氟-5-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 – 7.45 (m, 4H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 592 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 348



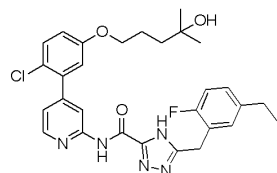
实施例 349

实施例 349: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

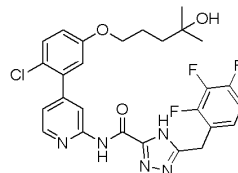
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(4-氟-3-(三氟甲基)苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.53 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 7.88-7.64 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.33-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 592 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 350: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(5-乙基-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(5-乙基-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.35 – 6.93 (m, 6H), 4.25 – 4.09 (m, 3H), 4.09 – 3.93 (m, 2H), 2.58 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H). MS: 552 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 350



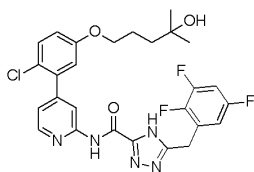
实施例 351

实施例 351: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(2,3,4-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

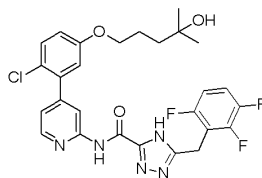
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2,3,4-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 3H), 7.12 – 6.95 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 352: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2,3,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2,3,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.75 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.28 – 8.13 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 352



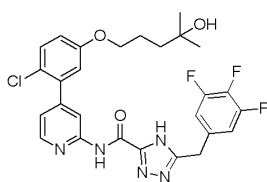
实施例 353

实施例 353: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2,3,6-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

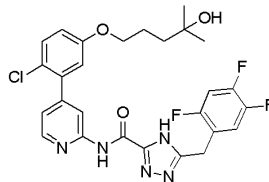
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2,3,6-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.78 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.10 – 6.93 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 354: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(3,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.23 (m, 3H), 7.08 – 6.97 (m, 2H), 4.26 – 4.15 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 354



实施例 355

实施例 355: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

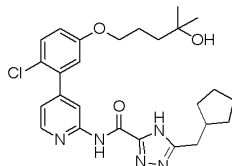
5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2,4,5-三氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.72 – 7.44 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.12 – 6.94 (m, 2H), 4.28 – 4.07 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.66 (m, 2H), 1.55 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>。

10

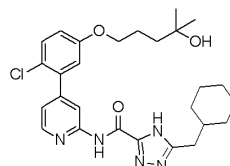
实施例 356: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 4H), 1.24 – 1.20 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 356



实施例 357

20

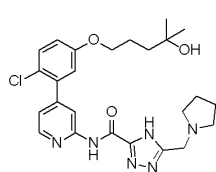
实施例 357: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

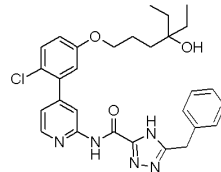
25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.18 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.87 – 1.55 (m, 8H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.21 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 358: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(吡咯烷-1-基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.83 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.52 – 8.40 (m, 1H), 8.29 – 8.19 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.94 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 4H), 1.85 – 1.63 (m, 6H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 499 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 358



实施例 359

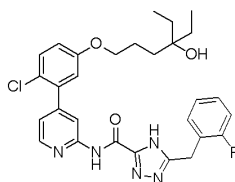
- 10 实施例 359: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.64 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.17 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.18 (m, 6H), 7.13 – 6.92 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 1.78 – 1.59 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 534 [M+H]<sup>+</sup>。

15

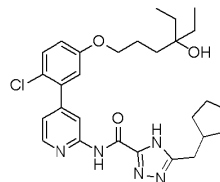
实施例 360: N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 552 [M+H]<sup>+</sup>。

25



实施例 360



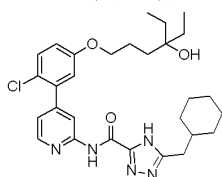
实施例 361

实施例 361: N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

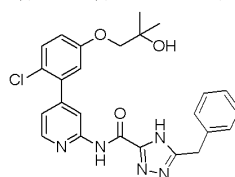
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.32-8.18 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.12-6.94 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.64 – 1.47 (m, 4H), 1.47 – 1.29 (m, 6H), 1.29-1.14 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 362: N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16-6.95 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86-1.56 (m, 8H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.25-1.12 (m, 3H), 1.05-0.92 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 362



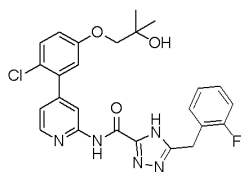
实施例 363

实施例 363: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

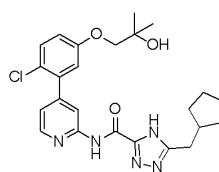
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.55-8.39 (m, 1H), 8.29-8.16 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41-7.19 (m, 6H), 7.13-6.99 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 364: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.31 – 8.12 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.13 – 6.96 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.19 (s, 6H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 364



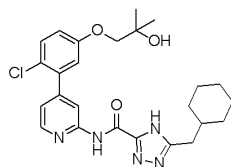
实施例 365

实施例 365: N-(4-(2-氯-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

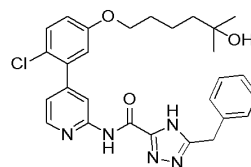
- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.34 – 8.19 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.93 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.44 (m, 4H), 1.30 – 1.12 (m, 8H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 366: N-(4-(2-氯-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 用溴乙酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.95 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 5H), 1.29 – 1.06 (m, 9H), 1.06 – 0.89 (m, 2H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 366



实施例 367

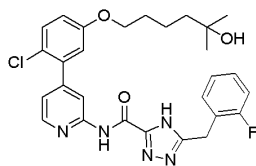
实施例 367: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.20 (m, 6H), 7.13 – 6.97 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.51 – 1.32 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 520 [M+H]<sup>+</sup>.

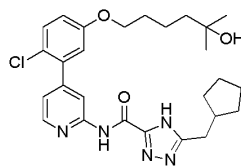
实施例 368: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲

酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.71 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.31 – 8.13 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.69 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.49 – 1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 368



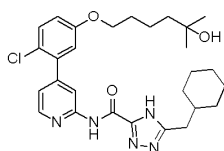
实施例 369

10 实施例 369: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

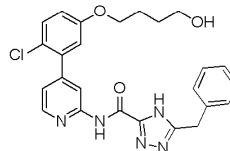
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 4H), 1.65 – 1.33 (m, 8H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。

20 实施例 370: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.97 (m, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.03 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.58 (m, 7H), 1.52 – 1.35 (m, 4H), 1.31 – 1.10 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.02 – 0.92 (m, 2H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 370

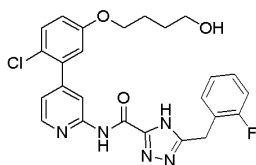


实施例 371

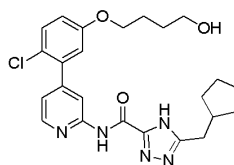
实施例 371: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(4-羟基丁氧基)苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.61 – 1.50 (m, 2H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 372: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(4-羟基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.11 – 6.98 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.62 – 1.49 (m, 2H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。



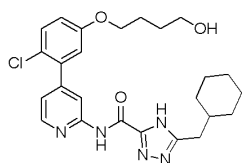
实施例 372



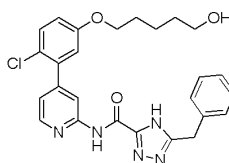
实施例 373

实施例 373: N-(4-(2-氯-5-(4-羟基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46 – 3.43 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 4H), 1.65 – 1.48 (m, 6H), 1.25 – 1.22 (m, 2H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 374: N-(4-(2-氯-5-(4-羟基丁氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 4-溴-1-丁醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.52 (m, 10H), 1.22 – 0.90 (m, 5H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 374



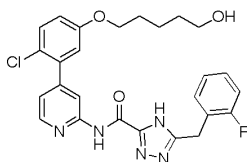
实施例 375

实施例 375: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-((5-羟基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

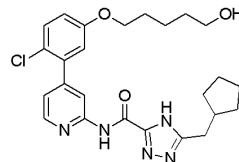
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 2H), 1.78 – 1.64 (m, 2H), 1.53 – 1.35 (m, 4H). MS: 492 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 376: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((5-羟基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 7.11 – 6.99 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.37 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 4H). MS: 510 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 376



实施例 377

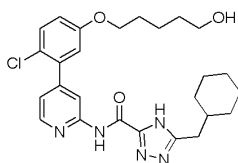
实施例 377: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.38 (m, 8H), 1.30 – 1.15 (m, 2H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>。

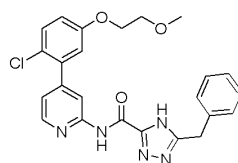
实施例 378: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴-1-戊醇代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-

4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84-1.54 (m, 8H), 1.52-1.36 (m, 4H), 1.27-1.11 (m, 3H), 1.04-0.91 (m, 2H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>.



### 实施例 378



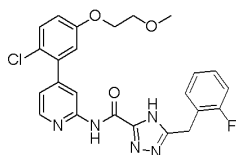
### 实施例 379

实施例 379: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

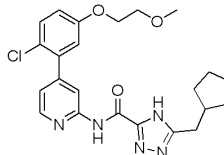
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.45 (dd,  $J = 5.1, 0.8$  Hz, 1H), 8.24 (dd,  $J = 1.6, 0.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.15 – 6.98 (m, 2H), 4.25 – 4.10 (m, 4H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). MS: 464 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 380: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.69 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.56 – 8.38 (m, 1H), 8.31 – 8.14 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.14 (m, 5H), 7.14 – 6.94 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 2H), 3.30 (s, 3H). MS: 482 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 380



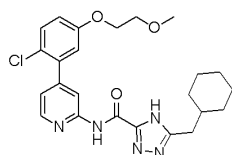
### 实施例 381

实施例 381: N-(4-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

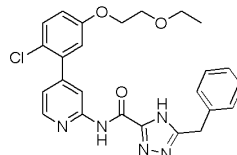
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 2H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.18 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.32 – 1.13 (m, 2H). MS: 456 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 382: N-(4-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-甲氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.16 – 7.00 (m, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 2H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 – 1.53 (m, 6H), 1.28 – 1.11 (m, 3H), 1.03 – 0.90 (m, 2H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 382



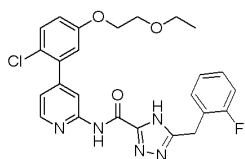
实施例 383

实施例 383: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(2-乙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

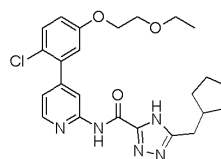
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.18-6.97 (m, 2H), 4.22 – 4.11 (m, 4H), 3.73 – 3.66 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 384: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(2-乙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.28 – 8.16 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.13 (m, 5H), 7.13 – 6.97 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 384



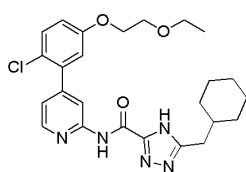
实施例 385

实施例 385: N-(4-(2-氯-5-(2-乙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

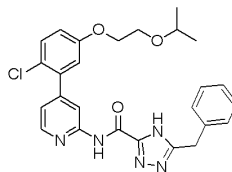
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.17-6.96 (m, 2H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36-2.18 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS: 470

$[M+H]^+$ 。

实施例 386: N-(4-(2-氯-5-(2-乙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-乙氧基乙烷代替碘甲烷, 用  
3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄  
基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.41 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* =  
5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 2H), 4.16 (dd,  
*J* = 5.6, 3.5 Hz, 2H), 3.70 (dd, *J* = 5.6, 3.4 Hz, 2H), 3.50 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83 –  
1.53 (m, 6H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 – 0.88 (m, 2H). MS: 484  $[M+H]^+$ 。



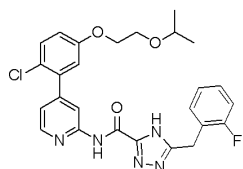
实施例 386



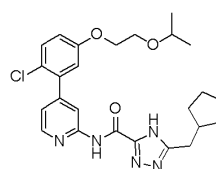
实施例 387

实施例 387: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(2-异丙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,  
用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.46  
(dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.29 – 8.16 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.18 (m, 6H), 7.18 – 6.96 (m,  
2H), 4.18 (s, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.61 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).  
MS: 492  $[M+H]^+$ 。

实施例 388: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(2-异丙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,  
用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄  
基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.68 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* =  
5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.30 – 8.14 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.13 –  
6.97 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.17 – 4.06 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.61 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.1  
Hz, 6H). MS: 510  $[M+H]^+$ 。



实施例 388

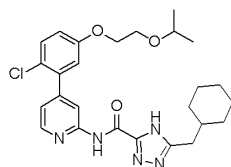


实施例 389

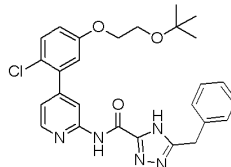
实施例 389: N-(4-(2-氯-5-(2-异丙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷,

用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 2H), 4.22 – 4.05 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.46 (m, 4H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 390: N-(4-(2-氯-5-(2-异丙氧基乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-2-异丙氧基乙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 3.74 – 3.65 (m, 2H), 3.62 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.85 – 1.56 (m, 6H), 1.26 – 1.17 (m, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.05 – 0.91 (m, 2H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>。



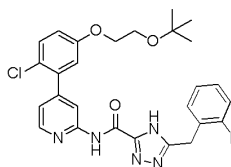
实施例 390



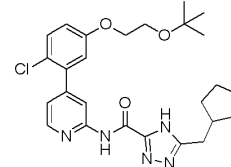
实施例 391

实施例 391: 5-苄基-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-氯苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.18 (m, 6H), 7.14 – 6.97 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 2H), 3.64 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 506 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 392: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-氯苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.61 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.69 – 3.58 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 392



实施例 393

实施例 393: N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-氯苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

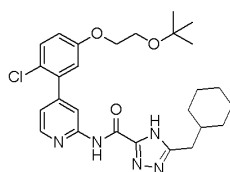
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.16 – 6.96 (m, 2H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.70 – 3.56 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 1.80 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.57 – 1.41 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS: 498 [M+H]<sup>+</sup>。

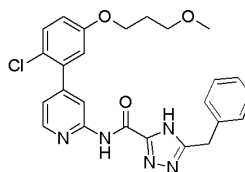
实施例 394: N-(4-(5-(2-(叔丁氧基)乙氧基)-2-氯苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.57 (m, 6H), 1.28 – 1.13 (m, 12H), 1.03 – 0.91 (m, 2H). MS: 512 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 394



实施例 395

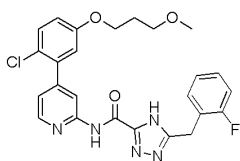
实施例 395: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 6H), 7.13-6.95 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 2H). MS: 478 [M+H]<sup>+</sup>。

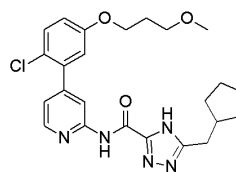
实施例 396: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.69 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (dd, *J* = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.28 – 8.13 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 6.95 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.03 – 1.89 (m, 2H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 396



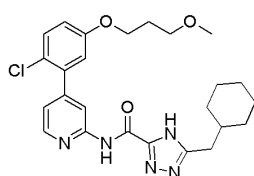
实施例 397

实施例 397: N-(4-(2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用  
5 3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄  
基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (dd, *J* =  
5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 1.5, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.13 –  
6.99 (m, 2H), 4.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.18  
(m, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 4H), 1.30 – 1.15 (m, 2H). MS: 470 [M+H]<sup>+</sup>.

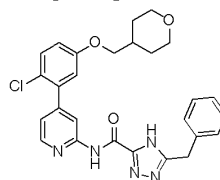
10

实施例 398: N-(4-(2-氯-5-(3-甲氧基丙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-溴-3-甲氧基丙烷代替碘甲烷, 用  
3-溴-4-氯苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄  
基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.40 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.52 – 8.40  
15 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 2H),  
4.07 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.82  
– 1.58 (m, 6H), 1.28 – 1.11 (m, 3H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 484 [M+H]<sup>+</sup>.

15



实施例 398



实施例 399

实施例 399: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

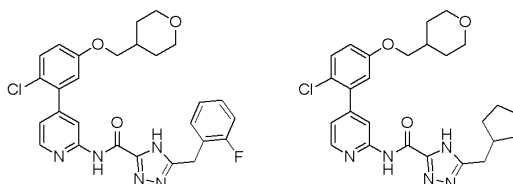
20

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔  
丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H),  
9.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 4H),  
25 7.30 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 6.97 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96 – 3.80 (m, 4H), 3.35 – 3.26 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m,  
1H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.40 – 1.24 (m, 2H). MS: 504 [M+H]<sup>+</sup>.

25

实施例 400: 5-(2-氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.12 (m, 5H), 7.12 – 6.95 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.95 – 3.79 (m, 4H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.75 – 1.62 (m, 2H), 1.41 – 1.19 (m, 2H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 400

### 实施例 401

实施例 401: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.30 – 8.19 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.97 (m, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 4H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.79 – 1.46 (m, 8H), 1.39 – 1.14 (m, 4H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 402: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 – 7.44 (m, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 4.00 – 3.80 (m, 4H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 1H), 1.83 – 1.54 (m, 8H), 1.38 – 1.09 (m, 5H), 1.04 – 0.90 (m, 2H). MS: 510 [M+H]<sup>+</sup>。



### 实施例 402

### 实施例 403

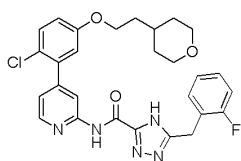
实施例 403: 5-苄基-N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰

胺

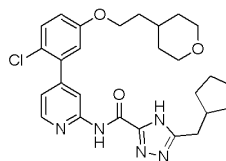
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 6H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 2H), 1.76 – 1.55 (m, 5H), 1.23 – 1.14 (m, 2H). MS: 518 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 404: N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.28 – 8.14 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 2H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 1.79 – 1.56 (m, 5H), 1.22 – 1.13 (m, 2H). MS: 536 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 404



实施例 405

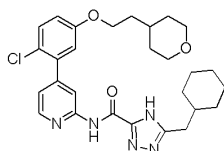
实施例 405: N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.99 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 9H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 4H). MS: 510 [M+H]<sup>+</sup>。

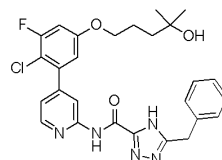
实施例 406: N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。

基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.33 – 8.17 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.98 (m, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.51 (m, 11H), 1.27 – 1.12 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 406



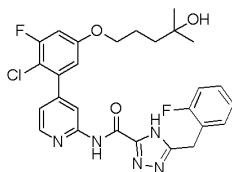
实施例 407

实施例 407: 5-苄基-N-(4-(2-氯-3-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

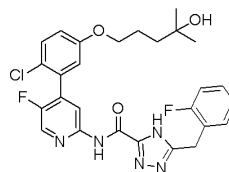
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯-5-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.07 (s, 6H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 408: N-(4-(2-氯-3-氟-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯-5-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 408



实施例 409

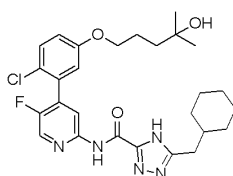
实施例 409: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.52

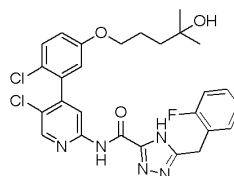
– 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 410: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.28 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 530 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 410



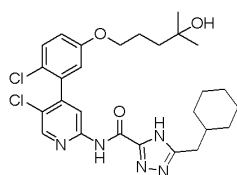
实施例 411

实施例 411: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

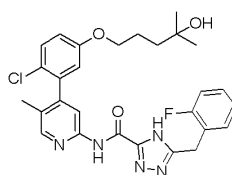
- 15 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 3H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 412: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 8H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.28 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.05 – 0.87 (m, 2H). MS: 546 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 412



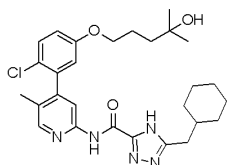
实施例 413

实施例 413: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

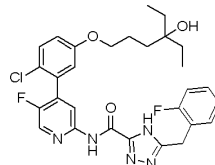
- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 – 1.66 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.08 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 414: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.34 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.30 – 1.12 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.04 – 0.90 (m, 2H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>.
- 15



实施例 414



实施例 415

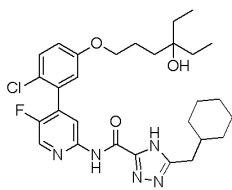
实施例 415: N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.65 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 1.76 – 1.61 (m, 2H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).
- 20
- 25

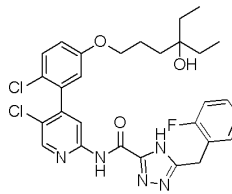
MS: 570 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 416: N-(4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 5 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.55 (m, 8H), 1.46 – 1.39 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 1.28 – 1.09 (m, 3H), 1.05 – 0.91 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 558 [M+H]<sup>+</sup>。
- 10



实施例 416



实施例 417

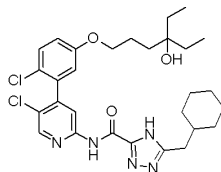
- 实施例 417: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺
- 15

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.62 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H). MS: 586 [M+H]<sup>+</sup>。
- 20

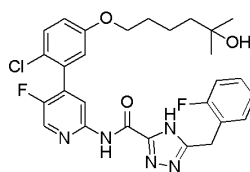
- 实施例 418: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((4-乙基-4-羟基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺
- 25

- 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用乙基溴化镁代替甲基溴化镁, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.38 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.48 – 1.38 (m, 2H), 1.34 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.27 – 1.09 (m, 3H), 1.05 – 0.89 (m, 2H),
- 30

0.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H). MS: 574 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 418



实施例 419

实施例 419: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5

采用与实施例 160 相似的方法进行制备,不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯,用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚,第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺,在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.58 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 8.14 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.44 – 7.07 (m, 6H), 4.23 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.50 – 1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 556 [M+H]<sup>+</sup>.

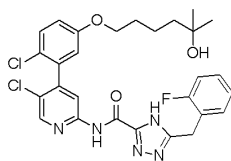
10

实施例 420: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

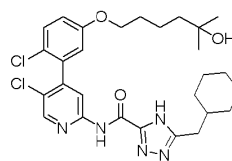
15

采用与实施例 160 相似的方法进行制备,不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯,用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚,第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺,在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.60 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.00 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 2H), 1.48 – 1.29 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

20



实施例 420



实施例 421

实施例 421: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

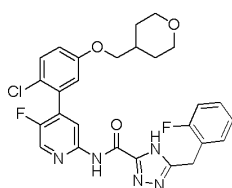
25

采用与实施例 160 相似的方法进行制备,不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯,用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚,第三步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺,在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.41 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.83

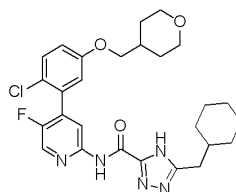
– 1.40 (m, 11H), 1.30 – 1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.03 – 0.88 (m, 2H). MS: 560 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 422: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.64 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.92-3.80  
10 (m, 4H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.41 – 1.23 (m, 2H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 422



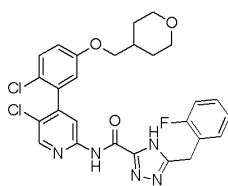
实施例 423

实施例 423: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

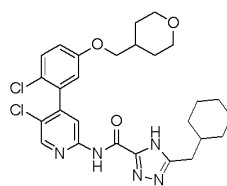
15 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 4H), 3.37 – 3.30 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H),  
20 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.56 (m, 8H), 1.39 – 1.25 (m, 2H), 1.25 – 1.10 (m, 3H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 528 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 424: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

25 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.63 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.29 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.96-3.75 (m, 4H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 2H). MS: 556  
30 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 424



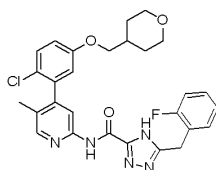
实施例 425

实施例 425: N-(5-氯-4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

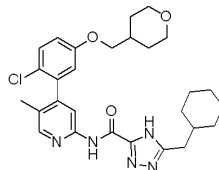
- 5 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 5-氯-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.55 (m, 8H), 1.39 – 1.07 (m, 5H), 1.07 – 0.89 (m, 2H). MS: 544 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 426: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.95 – 3.78 (m, 4H), 3.38 – 3.30 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H). MS: 536 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20



实施例 426



实施例 427

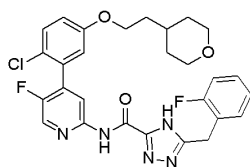
实施例 427: N-(4-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-5-甲基吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 25 采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 4-溴-5-甲基吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.35 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, *J* =

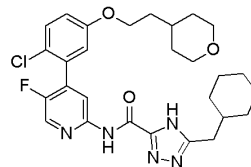
8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 4H), 3.38 – 3.33 (m, 2H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.58 (m, 8H), 1.38 – 1.12 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 524 [M+H]<sup>+</sup>.

5 实施例 428: N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.65 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.51 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.06 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.35 – 3.28 (m, 2H), 1.77 – 1.55 (m, 5H), 1.29 – 1.12 (m, 2H). MS: 554 [M+H]<sup>+</sup>.



15 实施例 428



20 实施例 429

实施例 429: N-(4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

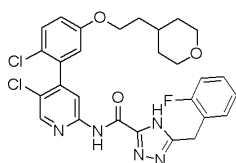
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.38 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.52 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 4.07 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.88 – 3.75 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 2.66 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.83 – 1.55 (m, 12H), 1.30 – 1.12 (m, 4H), 1.05 – 0.90 (m, 2H). MS: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

25

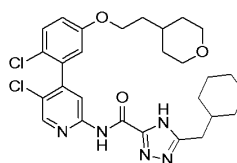
实施例 430: N-(5-氯-4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.64 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 7.10 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J =$

3.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.86 – 3.74 (m, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 5H), 1.27 – 1.13 (m, 2H). MS: 570  $[M+H]^+$ .



实施例 430



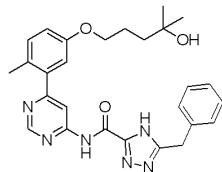
实施例 431

5 实施例 431: N-(5-氯-4-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

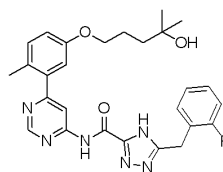
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 4-溴-5-氯吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.38 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.05 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.82 – 1.54 (m, 11H), 1.28 – 1.13 (m, 5H), 1.05 – 0.89 (m, 2H). MS: 558  $[M+H]^+$ .

15 实施例 432: 5-苄基-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.68 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.01 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.48 – 7.16 (m, 6H), 7.09 – 6.90 (m, 2H), 4.26 – 4.12 (m, 3H), 3.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.86 – 1.66 (m, 2H), 1.56 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 487  $[M+H]^+$ .



实施例 432



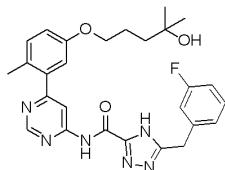
实施例 433

实施例 433: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

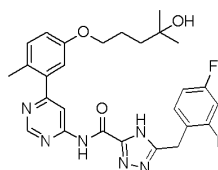
25 采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.73 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.51 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.13 (m, 3H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 505  $[M+H]^+$ .

实施例 434: 5-(3-氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 7.14 – 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.43 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 505 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 434



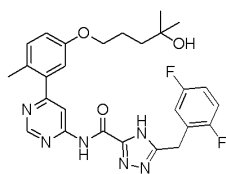
实施例 435

实施例 435: 5-(2,4-二氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

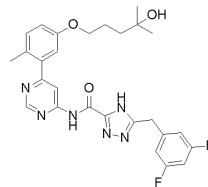
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.72 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 1H), 7.27 (dd, *J* = 10.8, 7.8 Hz, 2H), 7.16-7.06 (m, 1H), 7.06-6.91 (m, 2H), 4.25 – 4.13 (m, 3H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 – 1.67 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 523 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 436: 5-(2,5-二氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.51 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.39 – 7.11 (m, 4H), 7.08 – 6.90 (m, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 3H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 523 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 436



实施例 437

实施例 437: 5-(3,5-二氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

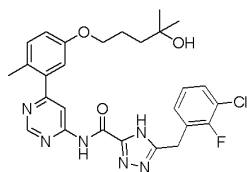
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(3,5-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.73 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 523 [M+H]<sup>+</sup>.

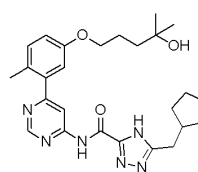
实施例 438: 5-(3-氯-2-氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(3-氯-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.71 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 7.08 – 6.91 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 539 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 438



实施例 439

实施例 439: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

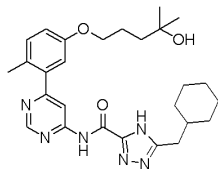
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.09 – 6.90 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 1.82 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 4H), 1.25 – 1.21 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 479 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 440: 5-(环己基甲基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

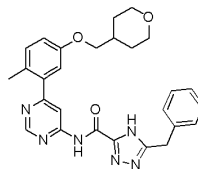
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.03 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.83 – 1.55 (m, 8H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.04 – 0.89 (m, 2H). MS: 493  $[M+H]^+$ .



实施例 440



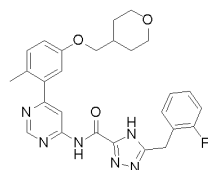
实施例 441

实施例 441: 5-苄基-N-(6-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

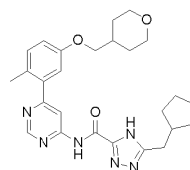
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.68 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 4H), 3.33 – 3.28 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.76 – 1.62 (m, 2H), 1.39 – 1.26 (m, 2H). MS: 485  $[M+H]^+$ .

实施例 442: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.75 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.01 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.16 (m, 3H), 7.04 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 4H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 2H), 1.40 – 1.26 (m, 2H). MS: 503  $[M+H]^+$ .



实施例 442



实施例 443

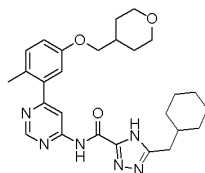
实施例 443: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.48 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.03 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.8$

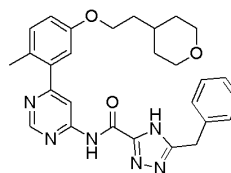
Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.79-1.45 (m, 8H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H). MS: 477  $[M+H]^+$ 。

5 实施例 444: 5-(环己基甲基)-N-(6-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.47 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.25 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz, 1H), 3.92-3.81 (m, 4H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 1H), 1.82-1.53 (m, 8H), 1.42-1.25 (m, 2H), 1.25-1.06 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 2H). MS: 491  $[M+H]^+$ 。



15 实施例 444



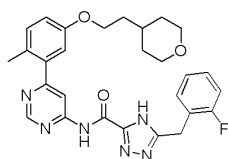
实施例 445

20 实施例 445: 5-苄基-N-(6-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

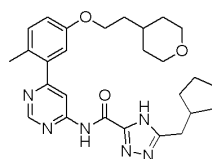
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.68 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.02 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.24 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.45 – 7.17 (m, 6H), 7.17 – 6.86 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.93 – 3.66 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.82 – 1.56 (m, 5H), 1.28 – 1.17 (m, 2H). MS: 499  $[M+H]^+$ 。

25 实施例 446: 5-苄基-N-(6-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.71 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.01 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.15 (m, 3H), 7.08 – 6.93 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.91 – 3.74 (m, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.83 – 1.53 (m, 5H), 1.24 – 1.13 (m, 2H). MS: 517  $[M+H]^+$ 。



实施例 446



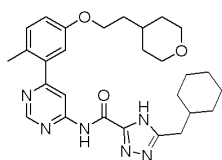
实施例 447

实施例 447: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

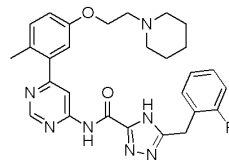
- 5 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.49 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.83 (m, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.93 – 3.66 (m, 2H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 1H), 1.80 – 1.43 (m, 11H), 1.26 – 1.14 (m, 4H). MS: 491 [M+H]<sup>+</sup>.
- 10

实施例 448: 5-(环己基甲基)-N-(6-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

- 15 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.83-1.55 (m, 12H), 1.25-1.17 (m, 4H), 1.04-0.89 (m, 2H). MS: 505 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20



实施例 448



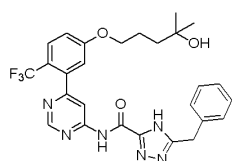
实施例 449

实施例 449: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(2-甲基-5-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

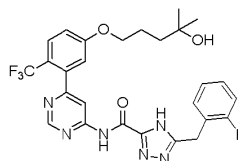
- 25 采用与实施例 92 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 1-(2-氯乙基)哌啶盐酸盐代替碘甲烷, 用 3-溴-4-甲基苯酚代替 2-溴-3-甲基苯酚, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.57 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.46-7.29 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.67 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 2H). MS: 516 [M+H]<sup>+</sup>.
- 30

实施例 450: 5-苄基-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.68 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 3H), 4.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 541 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 450



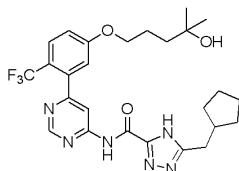
实施例 451

实施例 451: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

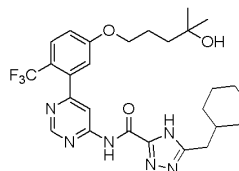
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.75 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.45 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.27 – 4.16 (m, 3H), 4.10 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 559 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 452: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.17 (m, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.43 (m, 6H), 1.25 – 1.18 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 533 [M+H]<sup>+</sup>.



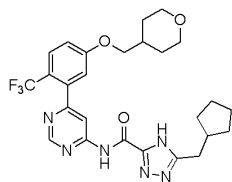
实施例 452



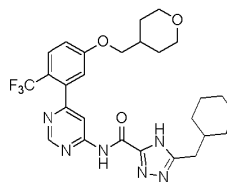
实施例 453



丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 2H). MS: 531 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 456



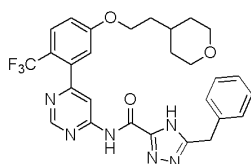
实施例 457

10 实施例 457: 5-(环己基甲基)-N-(6-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

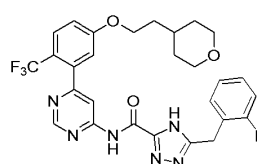
采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 2H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 1H), 1.83 – 1.57 (m, 8H), 1.42 – 1.26 (m, 2H), 1.26 – 1.07 (m, 3H), 1.07 – 0.91 (m, 2H). MS: 545 [M+H]<sup>+</sup>。

20 实施例 458: 5-苄基-N-(6-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 4H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.26 – 1.19 (m, 2H). MS: 553 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 458



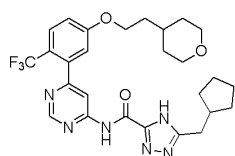
实施例 459

实施例 459: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

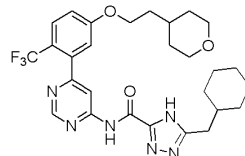
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.50-7.30 (m, 2H), 7.30-7.06 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 4H), 1.30-1.13 (m, 3H). MS: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 460: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 2H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.18 (m, 1H), 1.82 – 1.66 (m, 5H), 1.66 – 1.57 (m, 4H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.25 – 1.14 (m, 4H). MS: 545 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 460



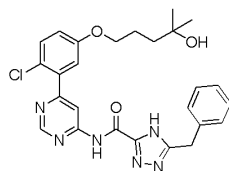
实施例 461

实施例 461: 5-(环己基甲基)-N-(6-(5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-2-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

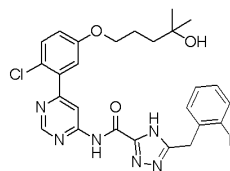
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 3-氯-4-(三氟甲基)苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.47 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.31 – 3.20 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.83 – 1.54 (m, 11H), 1.24 – 1.06 (m, 5H), 1.06 – 0.89 (m, 2H). MS: 559 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 462: 5-苄基-N-(6-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.61 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 507 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 462



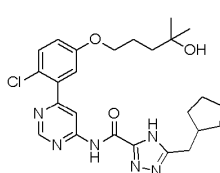
实施例 463

实施例 463: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

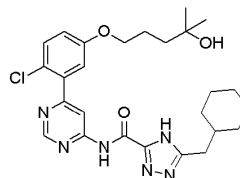
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.71 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 7.15 (m, 3H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 464: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.32 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 4H), 1.66 – 1.42 (m, 6H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 499 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 464



实施例 465

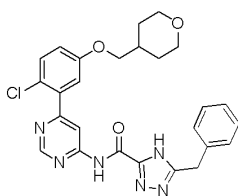
实施例 465: 5-(环己基甲基)-N-(6-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚

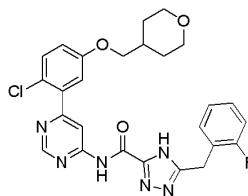
酚，第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺，第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.84 – 1.55 (m, 8H), 1.55 – 1.41 (m, 2H), 1.26 – 1.14 (m, 3H), 1.10 (s, 6H), 1.05 – 0.91 (m, 2H). MS: 513 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 466: 5-苄基-N-(6-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇，用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.97 – 3.82 (m, 4H), 3.30 – 3.28 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H). MS: 505 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 466



实施例 467

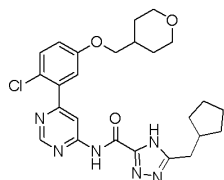
实施例 467: 5-(2-氟苄基)-N-(6-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇，用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺，第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 2.09 – 1.92 (m, 1H), 1.73 – 1.60 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H). MS: 523 [M+H]<sup>+</sup>.

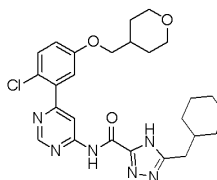
实施例 468: 5-(环戊基甲基)-N-(6-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇，用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺，第三步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.50 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.06 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.8, 3.1$  Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 2.78 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.37 – 2.19 (m, 1H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.80 – 1.44 (m, 8H), 1.39 – 1.27 (m, 2H), 1.27 – 1.22 (m, 2H). MS: 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



实施例 468



实施例 469

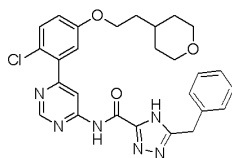
实施例 469: 5-(环己基甲基)-N-(6-(2-氯-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第二步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第三步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

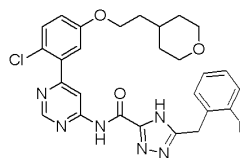
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.54 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.06 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.23 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1H), 3.98 – 3.82 (m, 4H), 3.31 – 3.28 (m, 2H), 2.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.11 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.56 (m, 8H), 1.41 – 1.26 (m, 2H), 1.26 – 1.10 (m, 3H), 1.07 – 0.92 (m, 2H). MS: 511  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

实施例 470: 5-苄基-N-(6-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.71 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.06 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 8.44 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (dd,  $J = 8.9, 3.1$  Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.28 – 3.20 (m, 2H), 1.77 – 1.56 (m, 5H), 1.30 – 1.15 (m, 2H). MS: 519  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



实施例 470



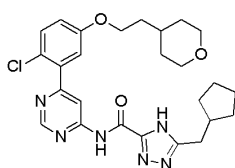
实施例 471

实施例 471: N-(6-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

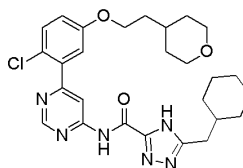
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇

代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.34 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 9.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.29 – 3.27 (m, 2H), 1.74 – 1.57 (m, 5H), 1.28 – 1.19 (m, 2H). MS: 537 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 472: N-(6-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.39 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.89 – 3.77 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 1H), 1.77 – 1.56 (m, 10H), 1.56 – 1.46 (m, 2H), 1.24 – 1.16 (m, 3H). MS: 511 [M+H]<sup>+</sup>。



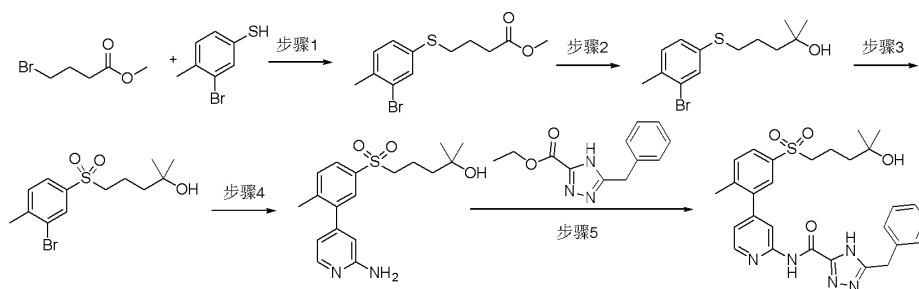
实施例 472



实施例 473

实施例 473: N-(6-(2-氯-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)嘧啶-4-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
 采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第二步用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第三步中用 6-氯嘧啶-4-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.55 (m, 10H), 1.24 – 1.08 (m, 5H), 1.05 – 0.92 (m, 2H). MS: 525 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 474: 5-苄基-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)磺基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



步骤 1 至步骤 2 采用与实施例 160 第一至第二步相似的方法进行, 不同之处在于用 3-溴-4-甲基苯硫酚代替 3-溴-4-甲基苯酚。

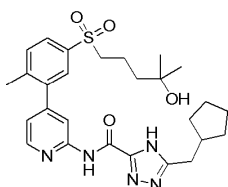
步骤3：将 5-((3-溴-4-甲基苯基)磺基)-2-甲基戊基-2-醇 (606mg, 2mmol) 溶于二氯甲烷 (6mL) 中, 0°C 分批加入间氯过氧苯甲酸 (520mg, 3mmol), 25°C 反应 1.5 小时。反应液用二氯甲烷稀释后, 分别用饱和碳酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤之后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 600mg 5-((3-溴-4-甲基苯基)磺基)-2-甲基戊基-2-醇。

步骤4至步骤5采用与实施例160第三至第四步相似的方法进行,不同之处在于用5-((3-溴-4-甲基苯基)磺基)-2-甲基戊基-2-醇代替5-(3-溴-4-甲基苯氧基)-2-甲基戊基-2-醇。

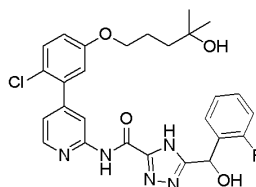
10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.59 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 6H), 4.20 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.32 – 3.23 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 1.02 (s, 6H). MS: 534 [M+H]<sup>+</sup>.

15 实施例 475: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)砒基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 474 相似的方法进行制备，不同之处在于，第五步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.41 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.25 – 8.10 (m, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 1H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 2H), 1.03 (s, 6H). MS: 526 [M+H]<sup>+</sup>.



### 实施例 475



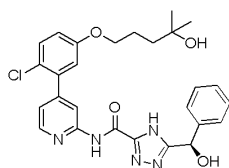
### 实施例 476

25 实施例 476: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-((2-氟苯基)(羟基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

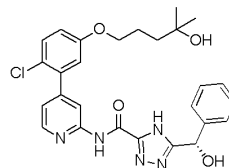
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-((2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(羟基(苯基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.89 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 540 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 477: (R)-N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(羟基(苯基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用(R)-5-(羟基(苯基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.78 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.34 – 7.23 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 477

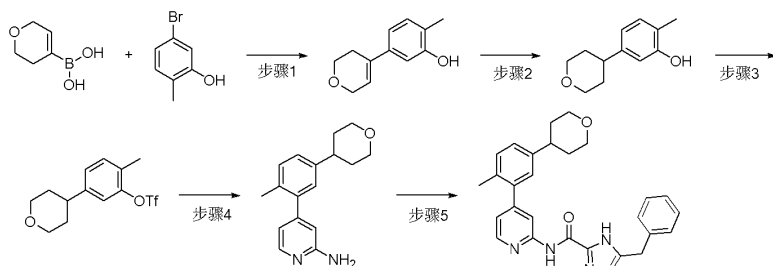


实施例 478

实施例 478: (S)-N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(羟基(苯基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用(S)-5-(羟基(苯基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.78 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 3H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。

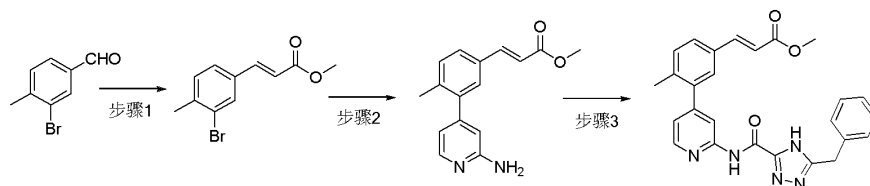
实施例 479: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



步骤 1 至步骤 2 采用与实施例 47 第一至第二步相似的方法进行, 不同之处在于用(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)硼酸代替环戊基-1-烯-1-基硼酸, 用 5-溴-2-甲基苯酚代替 4-溴吡啶-2-胺。

步骤 3 至步骤 5 采用与实施例 43 相似的方法进行, 不同之处在于用 2-甲基-5-(四氢-2H-吡喃)-4-基)苯酚代替 5,6,7,8-四氢萘-1-酚。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.13 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.50 – 3.41 (m, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.81 – 1.64 (m, 4H). MS: 454 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 480: 3-(3-(2-(5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙烯酸甲酯



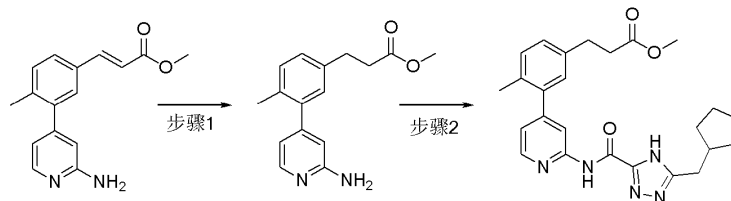
10

步骤 1 采用与实施例 78 第二步相似的方法进行, 不同之处在于用 3-溴-4-甲基苯甲醛代替 2-溴-4-(2-(叔丁氧基)乙氧基)苯甲醛, 用三甲基膦酰基乙酸酯代替甲基三苯基溴化磷。

步骤 2 至步骤 3 采用与实施例 33 相似的方法进行, 不同之处在于用 3-(3-溴-4-甲基苯基)丙烯酸甲酯代替 2-溴-4-氟-1-甲苯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.59 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.18 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). MS: 454 [M+H]<sup>+</sup>。

15

实施例 481: 3-(3-(2-(5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺基)吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯



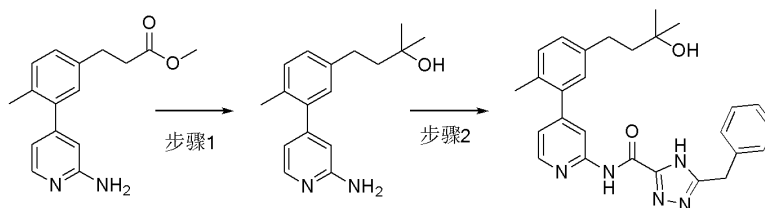
20

采用与实施例 47 第二至第三步相似的方法进行, 不同之处在于用甲基 (E)-3-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙酸酯 (合成参加实施例 480) 代替 4-(环戊基-1-烯-1-基)吡啶-2-胺, 用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.43 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.13 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.35 – 7.17 (m, 3H), 7.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 2H). MS: 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5

实施例 482: 5-苄基-N-(4-(5-(3-羟基-3-甲基丁基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



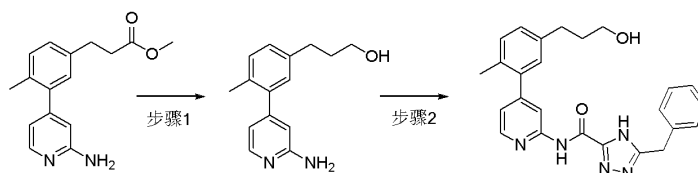
第一步: 采用与实施例 160 第二步相似的方法进行制备, 不同之处在于用 3-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯代替 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯。

10 第二步: 采用与实施例 100 第三步相似的方法进行制备, 不同之处在于用 4-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)-2-甲基丁-2-醇代替 4-(2-甲基-5-(辛氧基)苯基)吡啶-2-胺。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.58 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.71 – 1.60 (m, 2H), 1.13 (s, 6H). MS: 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15

实施例 483: 5-苄基-N-(4-(5-(3-羟基丙基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



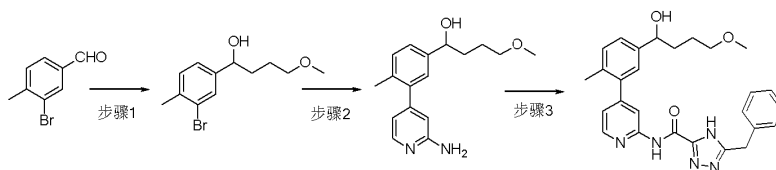
第一步: 3-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙醇

20 将 3-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙酸甲酯 (270mg, 1mmol) 置于无水四氢呋喃 (3mL) 中, 氩气保护条件下,  $0^\circ\text{C}$  分批加入氢化铝锂 (115mg, 3mmol),  $50^\circ\text{C}$  反应 2 小时后, 反应液依次用饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干, 柱层析纯化得 150mg 产物。

第二步: 采用与实施例 1 第二步相似的方法进行, 不同之处在于用 3-(3-(2-氨基吡啶-4-基)-4-甲基苯基)丙醇代替 4-苄基吡啶-2-胺。

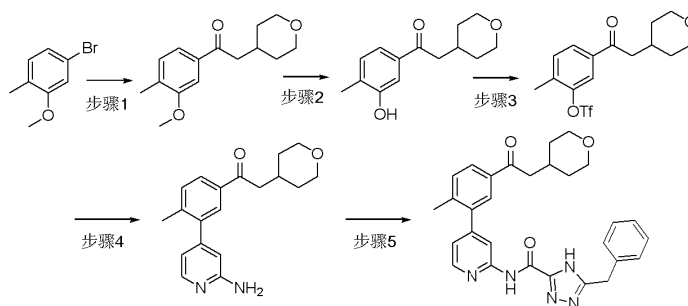
25  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.47 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.41 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.67 – 4.34 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.41 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.63 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.80 – 1.66 (m, 2H). MS: 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

实施例 484: 5-苄基-N-(4-(5-(1-羟基-4-甲氧基丁基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 160 第二至四步相似的方法进行, 不同之处在于用 3-溴-4-甲基苯甲醛代替 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯, 用(3-甲氧基丙基)溴化镁代替甲基溴化镁。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.48 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.38-7.22 (m, 7H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 1H). MS: 472 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 485: 5-苄基-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



第一步: 1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-酮

将 4-溴-2-甲氧基-1-甲基苯基 (500mg, 2.5mmol) 溶于无水四氢呋喃 (5mL) 中, -78°C 氩气保护条件下, 滴加正丁基锂 (2.5M, 1mL, 2.5mmol), 此温度下反应 30 分钟后, 加入 N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺 (505mg, 2.7mmol) 的无水四氢呋喃溶液 (1mL), 缓慢升温, 室温反应 2 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 500mg 产物。

第二步: 1-(3-羟基-4-甲基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-酮

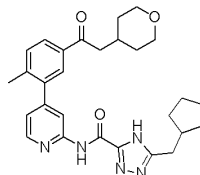
将 1-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-酮 (500mg, 2.0mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5mL) 中, 0°C 氩气保护条件下, 滴加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1M, 3mL, 3mmol), 缓慢升至室温反应 2 小时。反应液饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 350mg 产物。

第三至第五步采用与实施例 43 相似的方法进行, 不同之处在于用 1-(3-羟基-4-甲基苯基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-酮代替 5,6,7,8-四氢萘-1-酮。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  14.60 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 4H), 7.29-7.21 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.88-3.75 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.66-

1.54 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 2H). MS: 496 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 486: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

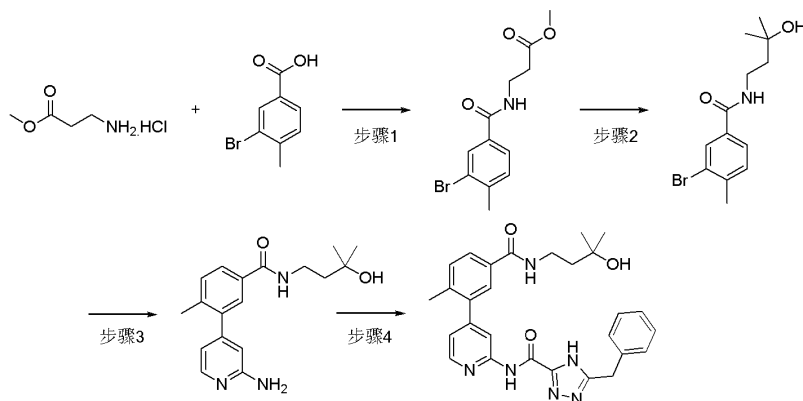


5

采用与实施例 485 相似的方法进行, 不同之处在于在第五步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.42 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 1.80 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 4H). MS: 488 [M+H]<sup>+</sup>.

10

实施例 487: 5-苄基-N-(4-(5-((3-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲酰基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



15

第一步: 3-(3-溴-4-甲基苯甲酰氨基)丙酸甲酯

3-溴-4-甲基苯甲酸 (430mg, 2mmol), 3-氨基丙酸甲酯盐酸盐 (280mg, 2mmol), T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷-2,4,6-三氧化物) (950mg, 50%, 3mmol) 和 DIEA (780mg, 6mmol) 溶于二氯甲烷 (6mL) 中, 25°C 反应 2 小时。反应液用二氯甲烷稀释, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤蒸干柱层析得 540mg 产品。

20

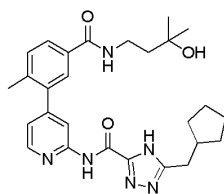
第二至第四步采用与实施例 160 第二至第四步相似的方法进行, 不同之处在于用 3-(3-溴-4-甲基苯甲酰氨基)丙酸甲酯代替 4-(3-溴-4-甲基苯氧基)丁酸甲酯。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.54 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.50 – 8.38 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 4H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.71 – 1.58 (m, 2H), 1.12 (s, 6H). MS: 499 [M+H]<sup>+</sup>.

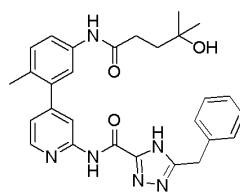
25

实施例 488: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-((3-羟基-3-甲基丁基)氨基甲酰基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 487 相似的方法进行制备, 不同之处在于第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.34 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.55 – 8.34 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.83 – 1.68 (m, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 4H), 1.56 – 1.41 (m, 2H), 1.26 – 1.20 (m, 2H), 1.13 (s, 6H). MS: 491 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 488

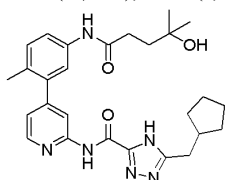


实施例 489

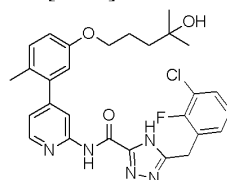
实施例 489: 5-苄基-N-(4-(5-(4-羟基-4-甲基戊酰胺基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺  
采用与实施例 487 相似的方法进行制备, 不同之处在于第一步中用丁二酸单甲酯代替 3-溴-4-甲基苯甲酸, 用 3-溴-4-甲基苯胺代替 3-氨基丙酸甲酯盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 7.22 – 7.15 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.73 – 1.61 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 499 [M+H]<sup>+</sup>.

实施例 490: 5-(环戊基甲基)-N-(4-(5-(4-羟基-4-甲基戊酰胺基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 487 相似的方法进行制备, 不同之处在于第一步中用丁二酸单甲酯代替 3-溴-4-甲基苯甲酸, 用 3-溴-4-甲基苯胺代替 3-氨基丙酸甲酯盐酸盐, 第四步中用 5-(环戊基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.37 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 2.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.32 – 2.24 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.79 – 1.44 (m, 8H), 1.25 – 1.19 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). MS: 491 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 490



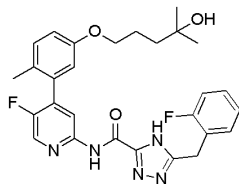
实施例 491

实施例 491: 5-(3-氯-2-氟苄基)-N-(4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

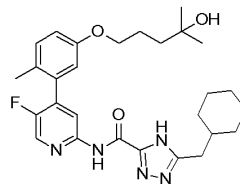
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第四步中用 5-(3-氯-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.73 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 538 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 492: N-(5-氟-4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.81 – 1.67 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。



实施例 492



实施例 493

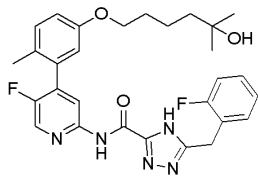
实施例 493: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.36 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.82 – 1.57 (m, 8H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.24 – 1.13 (m, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.04 – 0.91 (m, 2H). MS: 510 [M+H]<sup>+</sup>。

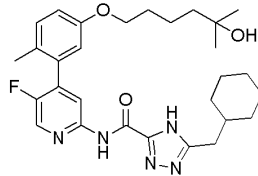
实施例 494: N-(5-氟-4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苄基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.58 (s, 1H), 10.02 (s,

1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 3H), 6.97 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.96 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.52 – 1.30 (m, 4H), 1.06 (s, 6H). MS: 536  $[M+H]^+$ .



实施例 494



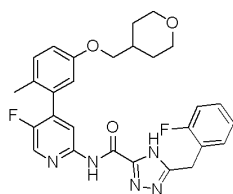
实施例 495

实施例 495: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)-2-甲基苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

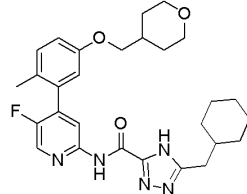
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.34 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.67 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 – 1.57 (m, 8H), 1.47 – 1.39 (m, 3H), 1.24 – 1.10 (m, 4H), 1.06 (s, 6H), 1.02 – 0.90 (m, 2H). MS: 524  $[M+H]^+$ .

实施例 496: N-(5-氟-4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.59 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 3H), 6.98 (dd,  $J = 8.4, 2.7$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 – 3.79 (m, 4H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.04 – 1.90 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H). MS: 520  $[M+H]^+$ .



实施例 496



实施例 497

实施例 497: 5-(环己基甲基)-N-(5-氟-4-(2-甲基-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 64 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替 2-(叔丁氧基)乙基-1-醇, 第二步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第三步中用 5-(环己基甲基)-

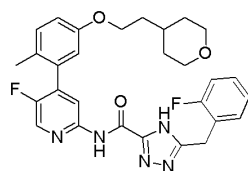
4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 4H), 3.32 – 3.24 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.55 (m, 8H), 1.36 – 1.15 (m, 5H), 1.04 – 0.93 (m, 2H). MS: 508 [M+H]<sup>+</sup>。

5

实施例 498: N-(5-氟-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

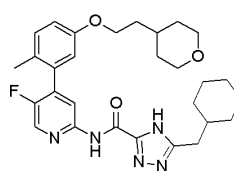
采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.66 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.30 – 7.14 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (dd, *J* = 11.6, 4.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.76 – 1.52 (m, 5H), 1.25 – 1.12 (m, 2H). MS: 534 [M+H]<sup>+</sup>。

10



15

实施例 498



实施例 499

实施例 499: N-(5-氟-4-(2-甲基-5-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 85 相似的方法进行制备, 不同之处在于, 在第一步中用 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基-1-醇代替 2-(2-甲氧基乙氧基)乙基-1-醇, 第三步中用 5-氟-4-溴吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80 – 1.55 (m, 11H), 1.30 – 1.13 (m, 5H), 1.04 – 0.92 (m, 2H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>。

20

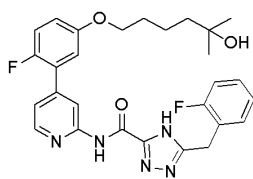
25

实施例 500: N-(4-(2-氟-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

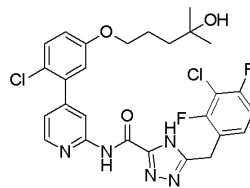
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氟苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第四步中用 5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.60 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51 – 7.15 (m, 6H), 7.15 – 7.00 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.4 Hz,

30

2H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 4H), 1.07 (s, 6H). MS: 522 [M+H]<sup>+</sup>.



实施例 500



实施例 501

实施例 501: 5-(3-氯-2,4-二氟苄基)-N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

5

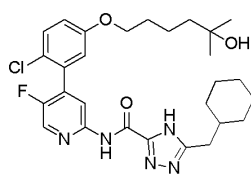
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(3-氯-2,4-二氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.72 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 – 1.69 (m, 2H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 576 [M+H]<sup>+</sup>.

10

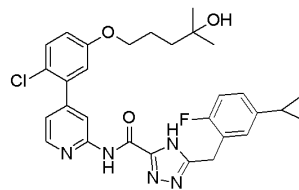
实施例 502: N-(4-(2-氯-5-((5-羟基-5-甲基己基)氧基)苄基)-5-氟吡啶-2-基)-5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 5-溴戊酸甲酯代替 4-溴丁酸甲酯, 第三步中用 4-溴-5-氟吡啶-2-胺代替 4-溴吡啶-2-胺, 在第四步中用 5-(环己基甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.05 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.82 – 1.57 (m, 8H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.28 – 1.10 (m, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.04 – 0.88 (m, 2H). Ms: 544 [M+H]<sup>+</sup>.

15



实施例 502



实施例 503

实施例 503: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苄基)吡啶-2-基)-5-(5-环丙基-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺

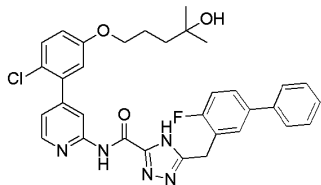
采用与实施例 160 相似的方法进行制备, 不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚, 第四步中用 5-(5-环丙基-2-氟苄基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酸乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.56 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.17-6.95 (m, 5H), 4.22-4.11 (m, 3H), 4.01 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.68-0.57 (m, 2H).

20

25

MS: 564 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例 504: N-(4-(2-氯-5-((4-羟基-4-甲基戊基)氧基)苯基)吡啶-2-基)-5-((4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺



采用与实施例 160 相似的方法进行制备，不同之处在于在第一步中用 3-溴-4-氯苯酚代替 3-溴-4-甲基苯酚，第四步中用 5-((4-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺代替 5-苄基-4H-1,2,4-三氮唑-3-甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 14.70 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 3H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.41 – 7.22 (m, 3H), 7.14 – 6.89 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 4.00 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.82 – 1.68 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (s, 6H). MS: 600 [M+H]<sup>+</sup>。

实验例 1. 化合物对 HT29 细胞中 RIPK1 磷酸化抑制的 Western Blot 检测

通过 Western blot 检测诱导 HT29 细胞程序性坏死过程中待测化合物对胞内 RIPK1 磷酸化影响，验证化合物对 RIPK1 的磷酸化作用，并初步估算化合物对 RIPK1 磷酸化 IC<sub>50</sub> 区间。

一. 主要实验试剂/仪器

| 名称                                                   | 货号         | 品牌           |
|------------------------------------------------------|------------|--------------|
| McCoy's 5A                                           | SH30200.01 | Hyclone      |
| BCA 蛋白浓度测定试剂盒                                        | P0012      | 碧云天          |
| HT29 细胞                                              | HTB-38     | ATCC         |
| Phospho-RIP (Ser166) (D1L3S) Rabbit mAb              | 65746s     | CST          |
| RIP (D94C12) XP Rabbit mAb                           | 3493s      | CST          |
| Anti-rabbit IgG (H+L) (DyLight 680 Conjugate)        | 5366s      | CST          |
| Anti-rabbit IgG (H+L) (DyLight 800 4X PEG Conjugate) | 5151s      | CST          |
| β-Actin(8H10D10)Mouse mAb                            | 3700s      | CST          |
| Precision Plus Protein™ Dual Color Standards         | 1610374    | Bio-Rad      |
| 10%Mini-PROTEAN® TGX Stain-Free™ Protein Gels        | 4568034    | Bio-Rad      |
| AT-406 (SM-406)                                      | S2754      | Selleck chem |
| Z-VAD-FMK                                            | S7023      | Selleck chem |
| Human TNF-α                                          | 300-01A-10 | Peprotech    |
| 电泳仪电源 PowerPac™ 基础电泳仪电源                              | 1645050    | Bio-Rad      |
| Mini-PROTEAN® Tetra 电泳槽                              | 1658004    | Bio-Rad      |
| Trans-Blot® Turbo™ 全能型蛋白转印系统                         | 1704155    | Bio-Rad      |

Odyssey CLX 红外荧光扫描成像系统                      CLX-1688                      LI-COR

表 2. 实验例 1 所用主要试剂与仪器

二. 实验过程

1. 细胞收集及蛋白样品提取

- 5                      a) 收集状态良好的 HT29 细胞，用 McCoy's 5A 完全培养基重悬计数，以  $2 \times 10^6$ /1 mL 的细胞密度将细胞种植于 12 孔板中，在 37 °C 细胞培养箱中过夜。
- b) 向上述 12 孔板中先加 Z-VAD-FMK（终浓度为 20  $\mu$ M），30 分钟后再加入诱导剂（其中 TNF- $\alpha$  终浓度为 20ng/mL，AT-406 终浓度为 100nM）以及不同浓度的待测化合物，在 37 °C 细胞培养箱中孵育 7 小时。
- 10                    c) 完全裂解液的配制：取一管分装好的 RIPA 裂解液，解冻后分别加入 PMSF、磷酸酶抑制剂、Roche 蛋白酶抑制剂（体积比 PMSF：RIPA=1:100；磷酸酶抑制剂：RIPA=1:100；Roche 蛋白酶抑制剂：RIPA=4:100），放在冰上待用。
- d) 弃细胞培养液上清，用 PBS 洗 2 遍后于每孔中加入配制好的完全细胞裂解液 100  $\mu$ L，冰上裂解 15 分钟，裂解过程中间歇摇晃；
- e) 裂解完全后转移至提前标记好的 1.5 mL 离心管中于 4°C，14000 rpm 下离心 20 分钟；
- 15                    f) 取上清，转移至做好标记的 600  $\mu$ L 离心管中，置于冰上。
- g) 用 BCA 试剂盒检测并计算蛋白浓度；
2. 用 4 $\times$ 上样缓冲液与蛋白样品混合均匀，100°C 金属浴加热 5 min，使蛋白充分变性，置于冰上冷却。
3. 每孔加入 40~50  $\mu$ g 的待测蛋白样品或者预染双色蛋白分子量标准品。
4. 恒压条件下按照电压 100 V、电泳 30 min 后将电压增加至 120V，电泳时间设置 120 min 或者适当
- 20                    延长，当凝胶上预染双色蛋白分子量标准品条带跑出泳道下边缘时可停止电泳。
5. 电泳结束后，取下凝胶夹，用剥胶铲轻轻撬起短玻璃板，弃去上层浓缩胶，轻轻剥下分离胶后置于转膜液中；
6. 根据凝胶大小剪一块大小适中的 NC 膜，先用纯水浸湿，然后浸入预冷过的转膜液中；同时将滤纸浸泡在转膜缓冲液中。
- 25                    7. 在转印匣中按照滤纸、NC 膜、凝胶、滤纸的顺序组装，然后将转印匣放入 Trans-Blot® Turbo 内，调取仪器自带的“Standard SD”程序完成转膜。
8. 用去离子水稍加漂洗载有蛋白的 NC 膜，加入封闭液使膜浸没，于室温下在摇床上缓慢摇动封闭 1 小时。
9. 封闭完成后将 NC 膜放入抗体孵育盒中，将一抗按 1：1000 比例稀释，加入抗体孵育盒后于室温下

摇床上轻摇孵育 1 小时。

10. 孵育完成后用 TBST 洗膜 3 次，每次 10 分钟。

11. 根据一抗来源选择二抗，按 1:10000~1:15000 比例用二抗稀释液稀释二抗，加入抗体孵育盒后将膜浸没于其中，于室温下摇床上轻摇孵育 1 小时。

5 12. 孵育完成后用 TBST 洗膜 3 次，每次 10 分钟。

13. 用纯水漂洗膜一次，用 Odyssey CLX 红外荧光扫描成像系统扫描膜获取图像，同时读取荧光强度值。

三. 典型实验结果及分析

根据荧光强度值计算化合物对蛋白磷酸化的抑制率，计算方法如下：

10 抑制率 (%) = (1-A/B) x 100%

A: IL-2 加化合物处理后的荧光强度值

B: IL-2 处理后的荧光强度值

通过上述方法对实施例 2 的化合物进行了测试，结果如图 1 和图 2 所示，图 1 是不同浓度的化合物对 RIPK1 磷酸化抑制的 Western Blot 图片，图 2 是根据上图条带灰度值进行定量计算得到的对 RIPK1 磷酸化的抑制率，由此，可以说明实施例 2 的化合物直接抑制了 RIPK1 的磷酸化活化。

实验例 2. 化合物抑制细胞坏死的实验方法（CCK8 法）

本实验例 2 在诱导细胞程序性坏死的条件下，加入不同浓度的待测化合物，测试待测化合物对程序性坏死的拯救效果的 IC50。

20 一 主要实验试剂、仪器及材料

| 名称         | 品牌          | 货号/名称          |
|------------|-------------|----------------|
| DMSO       | Sigma       | D2650 (100 mL) |
| 台盼蓝        | GENIA Stock | G8003          |
| McCOY's 5A | Hylcone     | SH30200.01     |
| CCK-8      | 同仁化学        | CK04           |
| GSK2982772 | Selleckchem | S8484          |
| AT-406     | Selleckchem | S2754          |
| Z-VAD-FMK  | Selleckchem | S7023          |
| TNF-α      | PeproTech   | 300-01A        |
| HT29       | ATCC        | HTB-38         |

| 多功能读板机 | PerkinElmer | Envision |
|--------|-------------|----------|
|--------|-------------|----------|

表 3. 实验例 2 所用主要试剂与仪器

化合物: 溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液;

TNF- $\alpha$ : 初始浓度为 100  $\mu$ g/mL;

Z-VAD-FMK: 溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液;

AT-406: 溶于 DMSO 配成 10 mM 溶液。

## 二 实验步骤

1) 化合物稀释: 所有待测化合物溶于 DMSO 配成 10 mM 贮备液, 在 DMSO 中完成待测化合物的第一次浓度梯度稀释, 梯度稀释倍数为 4 倍, 9 个浓度梯度; 在细胞培养液中完成所有化合物的 40 倍整体稀释, 得到的化合物为 10 $\times$ 化合物, 该化合物将加入到含细胞的 96 孔板的孔中, 使得最终细胞培养液中为 1 $\times$ 设计终浓度。

一般药物设计为 9 个浓度梯度, 其中最高终浓度为 25000 nM, 经 4 倍稀释 9 个浓度后最低浓度为 0.38 nM, 所有孔中 DMSO 终浓度为 0.25%。化合物的稀释流程参见图 3。

2) 选取生长状态良好的 HT 29 细胞, 用胰酶消化后, 离心收集细胞, 用 McCoy's 5A 完全培养液 (含 10% FBS) 重悬后进行计数, 记录细胞数及存活率。

3) 按照 12000 cells/ 80  $\mu$ L/孔的密度接种到 96 孔培养板中间 60 个孔中, 四周以无菌水填充, 培养过夜。

4) 在实验孔中加入 10  $\mu$ L 前述用培养基稀释过的 10 $\times$ 化合物, 在无诱导剂孔和对照孔中加入 10  $\mu$ L 含 2.5% DMSO 的 McCoy's 5A 完全培养基, 混合摇匀, 孵育 30 分钟。

5) 随后于实验孔和对照孔中加入 10  $\mu$ L 诱导剂混合液 (TNF- $\alpha$ 、AT-406、Z-VAD-FMK 的终浓度分别为 20 ng/mL, 1  $\mu$ M, 20  $\mu$ M)。在无诱导剂孔中加入 10  $\mu$ L McCoy's 5A 完全培养基。细胞置于 5%CO<sub>2</sub>, 37°C 培养箱培养。

6) 培养 16-20 h 后于每孔加入 10  $\mu$ L CCK-8 试剂, 孵育约 2 小时;

7) 在多功能读板机于 450 nm 处读其 OD 值。

8) 数据处理: 坏死抑制率 (%) = 100 \* (X-B) / (A-B)

A: 无诱导剂孔 (含细胞、CCK-8、无化合物和诱导剂) 的 OD 值;

X: 实验孔 (含细胞、CCK-8、化合物、诱导剂) 的 OD 值;

B: 对照孔 (含细胞、CCK-8、诱导剂、无化合物) 的 OD 值。

然后将数值导入 Graphpad Prism5 软件进行曲线拟合, 计算 IC<sub>50</sub> 值。

表 4 列出了本发明中部分化合物抑制 HT29 细胞坏死的测定结果，其中 A 表示  $IC_{50}$  小于或等于 100 nM，B 表示  $IC_{50}$  大于 100 nM 但小于或等于 1000 nM，C 表示  $IC_{50}$  大于 1000 nM 但小于或等于 10000 nM，D 表示  $IC_{50}$  大于 10000 nM。

表 4、本发明部分化合物抑制 HT29 细胞坏死的测定结果

| 实施例<br>编号 | HT29<br>$IC_{50}$ (nM) | 实施例<br>编号 | HT29<br>$IC_{50}$ (nM) |
|-----------|------------------------|-----------|------------------------|
| 1         | C                      | 101       | B                      |
| 2         | B                      | 102       | B                      |
| 3         | C                      | 103       | B                      |
| 4         | C                      | 104       | C                      |
| 5         | D                      | 105       | D                      |
| 6         | C                      | 106       | C                      |
| 7         | B                      | 107       | C                      |
| 8         | C                      | 108       | C                      |
| 9         | D                      | 109       | C                      |
| 10        | C                      | 110       | D                      |
| 11        | C                      | 111       | A                      |
| 12        | B                      | 112       | C                      |
| 13        | C                      | 113       | D                      |
| 14        | C                      | 114       | B                      |
| 15        | C                      | 115       | B                      |
| 16        | C                      | 116       | B                      |
| 17        | D                      | 117       | A                      |
| 18        | C                      | 118       | A                      |
| 19        | C                      | 119       | A                      |
| 20        | B                      | 120       | B                      |
| 21        | C                      | 121       | A                      |
| 22        | C                      | 122       | A                      |
| 23        | D                      | 123       | A                      |
| 24        | B                      | 124       | C                      |
| 25        | C                      | 125       | B                      |
| 26        | B                      | 126       | C                      |
| 27        | C                      | 127       | NT                     |
| 28        | C                      | 128       | A                      |
| 29        | D                      | 129       | B                      |
| 30        | D                      | 130       | D                      |
| 31        | D                      | 131       | A                      |
| 32        | D                      | 132       | B                      |
| 33        | B                      | 133       | A                      |
| 34        | B                      | 134       | B                      |
| 35        | A                      | 135       | A                      |
| 36        | B                      | 136       | A                      |
| 37        | B                      | 137       | A                      |
| 38        | C                      | 138       | A                      |

**WO 2020/151589**

|    |    |
|----|----|
| 39 | C  |
| 40 | C  |
| 41 | D  |
| 42 | C  |
| 43 | C  |
| 44 | NT |
| 45 | B  |
| 46 | C  |
| 47 | D  |
| 48 | D  |
| 49 | C  |
| 50 | C  |
| 51 | C  |
| 52 | D  |
| 53 | D  |
| 54 | D  |
| 55 | B  |
| 56 | B  |
| 57 | B  |
| 58 | B  |
| 59 | A  |
| 60 | D  |
| 61 | C  |
| 62 | D  |
| 63 | C  |
| 64 | A  |
| 65 | A  |
| 66 | A  |
| 67 | A  |
| 68 | B  |
| 69 | A  |
| 70 | A  |
| 71 | A  |
| 72 | A  |
| 73 | A  |
| 74 | B  |
| 75 | A  |
| 76 | D  |
| 77 | A  |
| 78 | A  |
| 79 | A  |
| 80 | A  |
| 81 | A  |
| 82 | B  |
| 83 | A  |

**PCT/CN2020/072738**

|     |   |
|-----|---|
| 139 | D |
| 140 | A |
| 141 | A |
| 142 | B |
| 143 | B |
| 144 | A |
| 145 | A |
| 146 | C |
| 147 | A |
| 148 | A |
| 149 | A |
| 150 | A |
| 151 | A |
| 152 | A |
| 153 | A |
| 154 | A |
| 155 | B |
| 156 | B |
| 157 | B |
| 158 | C |
| 159 | A |
| 160 | A |
| 161 | B |
| 162 | B |
| 163 | A |
| 164 | A |
| 165 | A |
| 166 | A |
| 167 | A |
| 168 | B |
| 169 | A |
| 170 | B |
| 171 | B |
| 172 | A |
| 173 | A |
| 174 | B |
| 175 | A |
| 176 | A |
| 177 | A |
| 178 | A |
| 179 | A |
| 180 | A |
| 181 | C |
| 182 | B |
| 183 | A |

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 84  | A | 184 | A |
| 85  | A | 185 | A |
| 86  | A | 186 | B |
| 87  | A | 187 | A |
| 88  | A | 188 | A |
| 89  | A | 189 | A |
| 90  | A | 190 | B |
| 91  | A | 191 | B |
| 92  | B | 192 | A |
| 93  | C | 193 | A |
| 94  | C | 194 | A |
| 95  | B | 195 | A |
| 96  | B | 196 | D |
| 97  | B | 197 | D |
| 98  | B | 198 | B |
| 99  | B | 199 | C |
| 100 | B | 200 | A |
| 201 | A | 353 | A |
| 202 | A | 354 | B |
| 203 | A | 355 | B |
| 204 | A | 356 | A |
| 205 | B | 357 | A |
| 206 | B | 358 | D |
| 207 | B | 359 | A |
| 208 | B | 360 | A |
| 209 | B | 361 | A |
| 210 | B | 362 | A |
| 211 | B | 363 | A |
| 212 | B | 364 | A |
| 213 | C | 365 | A |
| 214 | A | 366 | A |
| 215 | A | 367 | A |
| 216 | A | 368 | A |
| 217 | B | 369 | A |
| 218 | A | 370 | A |
| 219 | A | 371 | A |
| 220 | A | 372 | A |
| 221 | B | 373 | A |
| 222 | A | 374 | A |
| 223 | A | 375 | A |
| 224 | A | 376 | A |
| 225 | A | 377 | A |
| 226 | A | 378 | A |
| 227 | A | 379 | B |
| 228 | B | 380 | A |

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 229 | B | 381 | A |
| 230 | B | 382 | A |
| 231 | B | 383 | A |
| 232 | B | 384 | A |
| 233 | C | 385 | A |
| 234 | A | 386 | A |
| 235 | A | 387 | A |
| 236 | A | 388 | A |
| 237 | A | 389 | A |
| 238 | A | 390 | A |
| 239 | A | 391 | A |
| 240 | B | 392 | A |
| 241 | B | 393 | A |
| 242 | A | 394 | A |
| 243 | A | 395 | A |
| 244 | A | 396 | A |
| 245 | A | 397 | A |
| 246 | B | 398 | A |
| 247 | B | 399 | A |
| 248 | B | 400 | A |
| 249 | B | 401 | A |
| 250 | A | 402 | A |
| 251 | A | 403 | A |
| 252 | A | 404 | A |
| 253 | B | 405 | A |
| 254 | B | 406 | A |
| 255 | A | 407 | D |
| 256 | A | 408 | D |
| 257 | A | 409 | A |
| 258 | A | 410 | A |
| 259 | A | 411 | B |
| 260 | A | 412 | B |
| 261 | A | 413 | B |
| 262 | A | 414 | B |
| 263 | A | 415 | A |
| 264 | A | 416 | A |
| 265 | B | 417 | B |
| 266 | A | 418 | B |
| 267 | A | 419 | A |
| 268 | A | 420 | B |
| 269 | A | 421 | B |
| 270 | A | 422 | A |
| 271 | A | 423 | A |
| 272 | A | 424 | B |
| 273 | A | 425 | B |

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 274 | A | 426 | B |
| 275 | A | 427 | B |
| 276 | A | 428 | A |
| 277 | A | 429 | A |
| 278 | A | 430 | B |
| 279 | A | 431 | B |
| 280 | A | 432 | A |
| 281 | A | 433 | A |
| 282 | A | 434 | A |
| 283 | A | 435 | A |
| 284 | A | 436 | A |
| 285 | A | 437 | B |
| 286 | A | 438 | B |
| 287 | A | 439 | A |
| 288 | A | 440 | A |
| 289 | A | 441 | A |
| 290 | A | 442 | A |
| 291 | A | 443 | A |
| 292 | A | 444 | A |
| 293 | A | 445 | A |
| 294 | A | 446 | A |
| 295 | A | 447 | A |
| 296 | A | 448 | A |
| 297 | A | 449 | B |
| 298 | A | 450 | A |
| 299 | A | 451 | A |
| 300 | A | 452 | A |
| 301 | A | 453 | A |
| 302 | A | 454 | A |
| 303 | A | 455 | A |
| 304 | A | 456 | A |
| 305 | A | 457 | A |
| 306 | A | 458 | A |
| 307 | A | 459 | A |
| 308 | A | 460 | A |
| 309 | A | 461 | A |
| 310 | A | 462 | A |
| 311 | B | 463 | A |
| 312 | B | 464 | A |
| 313 | B | 465 | A |
| 314 | B | 466 | A |
| 315 | B | 467 | A |
| 316 | B | 468 | A |
| 317 | A | 469 | A |
| 318 | A | 470 | A |

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 319 | A | 471 | A |
| 320 | B | 472 | A |
| 321 | B | 473 | A |
| 322 | B | 474 | B |
| 323 | B | 475 | A |
| 324 | B | 476 | B |
| 325 | B | 477 | C |
| 326 | B | 478 | B |
| 327 | A | 479 | B |
| 328 | A | 480 | A |
| 329 | B | 481 | B |
| 330 | B | 482 | A |
| 331 | C | 483 | B |
| 332 | C | 484 | A |
| 333 | B | 485 | B |
| 334 | B | 486 | A |
| 335 | C | 487 | B |
| 336 | C | 488 | A |
| 337 | A | 489 | B |
| 338 | A | 490 | A |
| 339 | B | 491 | B |
| 340 | B | 492 | A |
| 341 | B | 493 | A |
| 342 | B | 494 | A |
| 343 | C | 495 | A |
| 344 | B | 496 | A |
| 345 | B | 497 | A |
| 346 | B | 498 | A |
| 347 | B | 499 | A |
| 348 | C | 500 | B |
| 349 | D | 501 | B |
| 350 | B | 502 | A |
| 351 | B | 503 | C |
| 352 | B | 504 | B |

5 本发明所提供的生物学数据表明，本发明的化合物有利于治疗或预防由于 RIP1 激酶异常而引起的疾病。因此，本发明的化合物有利于治疗与 RIP1 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、

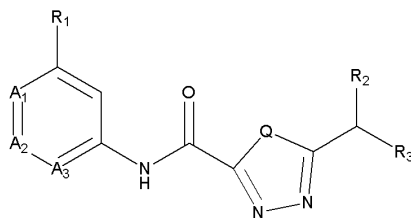
干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合症和牙周炎。本发明的化合物可以作为单一疗法或联合疗法，可以与多个本发明的化合物联合用药或与本发明以外的其他药物联合用药。

10

以上所述仅为本发明的较佳实施方式而已，并不用以限制本发明，凡在本发明的精神和原则之内所作的任何修改、等同替换和改进等，均应包含在本发明的保护范围之内。

## 权 利 要 求 书

1、式 (I) 表示的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前药，



式 (I)

式 (I) 中，

Q 为 NH、O 或 S；

A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 各自独立地为 N 或者 CR<sub>4</sub> 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 三者中至少之一为 N，R<sub>4</sub> 为 H、F、Cl 或者甲基；

R<sub>1</sub> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基，

或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基，

或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NHCO-R<sub>5</sub>、-R'-COO-R''、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub> 中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基，

所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

R' 为 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 亚烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 亚烷基，

R'' 氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环

基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基,

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

- 5 R<sub>2</sub> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基, 或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 桥环基, 或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、氰基、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 的取代基所取代或者非取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基, 或者 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>e</sup>, R<sup>e</sup> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 的烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 的环烷基、苯基、萘基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基, n 为 0 至 3 的整数, 或者 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>f</sup>, R<sup>f</sup> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基, m 为 0 至 3 的整数,

所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团, 杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团,

- 20 R<sup>e</sup> 和 R<sup>d</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;

R<sub>3</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基。

2、根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前药, 其中, Q 为 NH、O 或 S;

- 25 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 各自独立地为 N 或者 CR<sub>4</sub> 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub> 三者中至少之一为 N, R<sub>4</sub> 为 H、F、Cl 或者甲基;

R<sub>1</sub> 为由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基,

- 30 或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O) 或 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> 中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基,

或由 1 至 3 个选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub> 中的取代基所取代或者非取代的芳基

或者杂芳基，

所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

5  $R_5$  为氢、羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基，

$R_6$  为  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氰基、 $-NR^aR^b$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基氧基、 $-CONH-R_5$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代  $C_3$ - $C_8$  环烷基、羧基、卤素、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $-SO_2-R_5$ 、 $-SO-R_5$ 、 $-CO-R_5$ 、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基  $C_1$ -  
10  $C_6$  烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或  $C_1$ - $C_4$  烷基取代 4-8 元杂脂环基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基中的取代基所取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，

$R^a$  和  $R^b$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷硫基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基或者单或双  $C_1$ - $C_3$  烷基取代或非取代氨基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

15  $R_2$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、氧代(=O)或 $-NR^cR^d$ 中的取代基所取代或者非取代的  $C_3$ - $C_8$  环烷基，或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、氧代(=O)或 $-NR^cR^d$ 中的取代基所取代或者非取代的  $C_7$ - $C_{12}$  桥环基，或由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、氰基、 $-CONH_2$ 、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、或 $-NR^cR^d$ 的取代基所取代或者非取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，或者 $-(CH_2)_n-R^e$ ， $R^e$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  的烷基、 $C_1$ - $C_6$  的烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  的烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、或 $-NR^cR^d$ 中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基， $n$  为 0 至 3 的整数，或者 $-(CH_2)_m-R^f$ ， $R^f$  为由 1 至 3 个选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷硫基、 $C_1$ - $C_3$  酰基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基、 $-CONH_2$ 、氧代(=O)或 $-NR^cR^d$ 中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基， $m$  为 0 至 3 的整数，

25 所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

所述芳基为含有 6 至 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环的单环或双环基团，杂芳基为含有 1-3 个选自 N、O、S 中的杂原子作为环原子且含有 5 至 10 个环原子的单环或双环基团，

$R^c$  和  $R^d$  各自独立地为氢、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、羟基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基、4-8 元杂脂环基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_3$  烷硫基取代  $C_1$ - $C_6$  烷基或者单或双  $C_1$ - $C_3$  烷基取代或非取代氨基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R_3$  为氢、 $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、三氟甲基、氰基。

3、根据权利要求 1 或 2 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物或前药，其中， $A_3$  为 N， $A_1$ 、 $A_2$  各自独立地为 N 或者  $CR_4$ ， $R_4$  为 H、F、Cl 或者甲基。

4、根据权利要求 1 至 3 中任一项所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药，



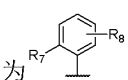
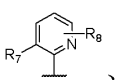
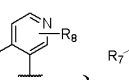
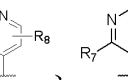
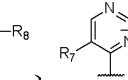
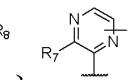
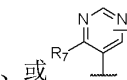
所述芳基为苯基、、，所述杂芳基为吡唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、  
、、、、、，所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

R<sub>5</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

7、根据权利要求 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药，其中，R<sub>1</sub>

15 为 、、、、、、、或 ，

R<sub>7</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

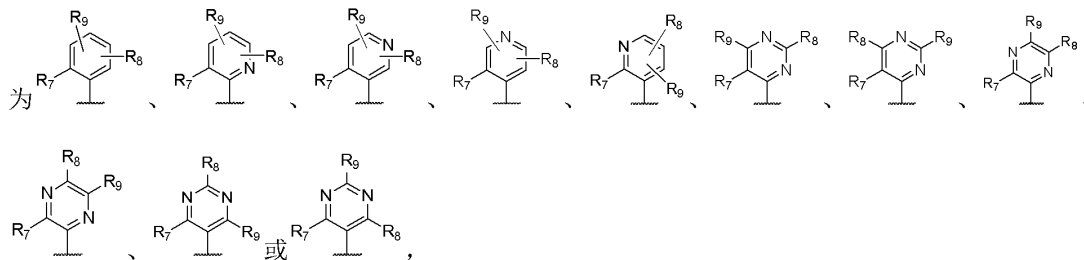
R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

25 R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

30 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单

或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

8、根据权利要求 5 所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药，其中，R<sub>1</sub>



5 R<sub>7</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-O-R<sub>6</sub>，

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基，

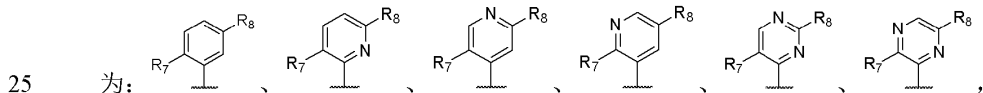
R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，

15 R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、4-8 元杂脂环基或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基，

20 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；

R<sub>9</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基、卤素、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 酰基。

9、根据权利要求 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药，其中，R<sub>1</sub>



R<sub>7</sub> 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、氟、氯、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、乙炔基、丙炔基、乙烯基、丙烯基、环丙基、环丁基、甲酰基、乙酰基；

R<sub>8</sub> 为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环烷基、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、氰基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷硫基、-CO-R<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CONH-R<sub>5</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、4-8 元杂脂环基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基 C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>烷硫基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-O-R<sub>6</sub>,

所述 4-8 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子的 4-8 元杂脂环基,

R<sub>5</sub> 为氢、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,

R<sub>6</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-8 元杂脂环基、或者由 1 至 3 个选自羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氰基、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基氧基、-CONH-R<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、羧基、卤素、卤代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、-SO<sub>2</sub>-R<sub>5</sub>、-SO-R<sub>5</sub>、-CO-R<sub>5</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、4-8 元杂脂环基、氧代取代 4-8 元杂脂环基、羟基和/或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代 4-8 元杂脂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷硫基中的取代基所取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,

R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-8 元杂脂环基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷硫基取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或者单或双 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代或非取代氨基取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

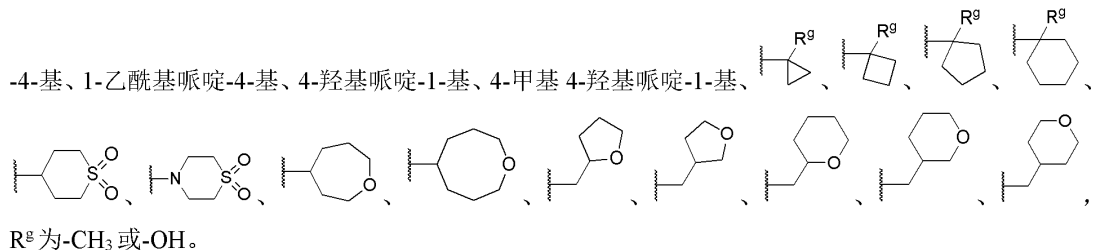
10、根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药, 其中, R<sub>2</sub> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>的环烷基, 或由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>的桥环基, 或由 1 至 3 个选自甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氨基、二甲氨基、二乙氨基的取代基所取代或者非取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基, 或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>e</sup>, R<sup>e</sup> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、乙炔基、乙烯基、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的芳基或者杂芳基, n 为 0 至 3 的整数, 或者-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>f</sup>, R<sup>f</sup> 为由 1 至 3 个选自甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲硫基、乙硫基、丙硫基、甲酰基、乙酰基、羟基、氟、氯、三氟甲基、氰基、-CONH<sub>2</sub>、氧代 (=O)、氨基、二甲氨基、二乙氨基中的取代基所取代或者非取代的 4-8 元杂脂环基, m 为 0 至 3 的整数,

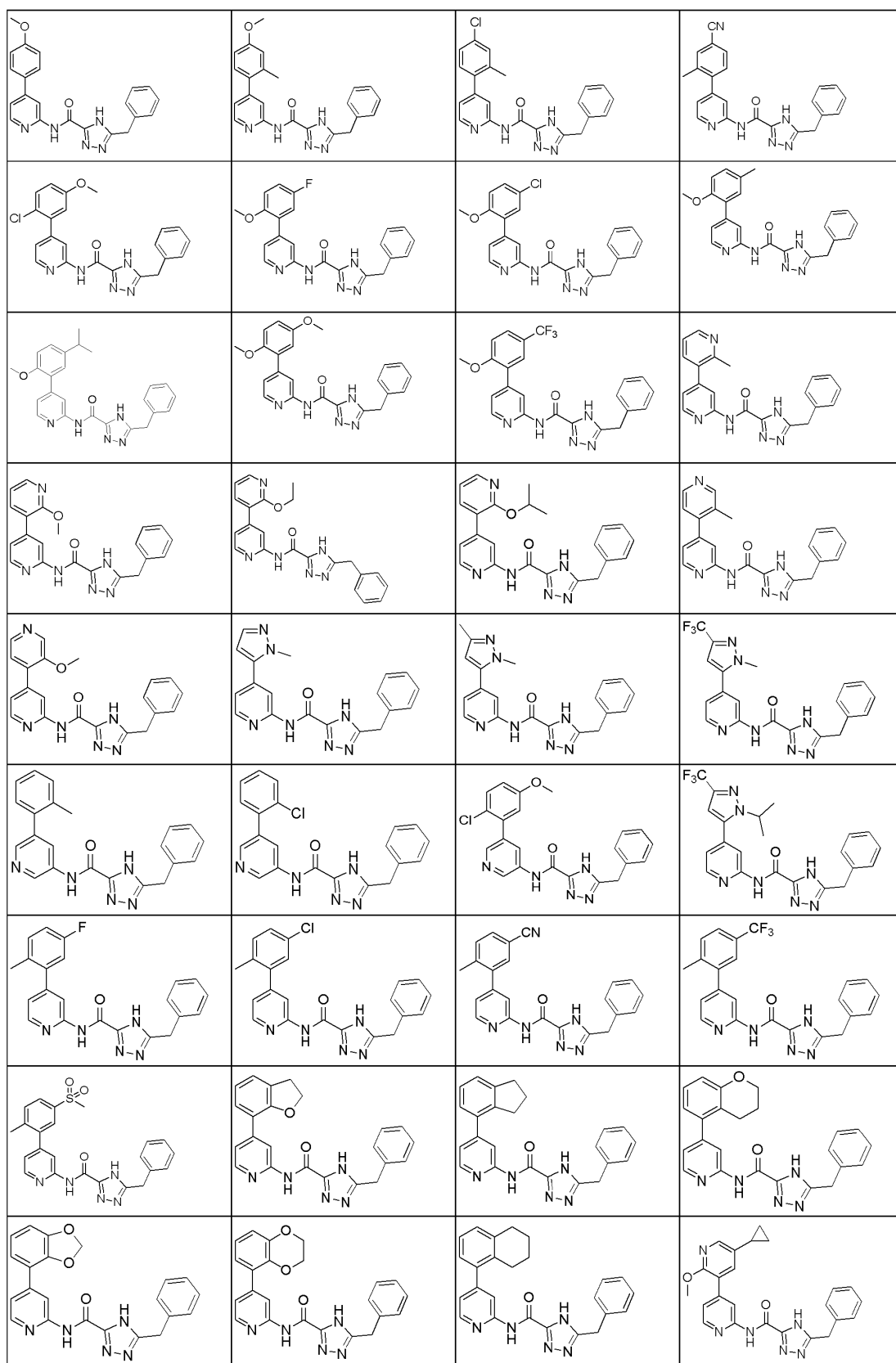
所述 4-8 元杂脂环基含有 1-2 个选自 N、O、S 中的原子作为环原子,

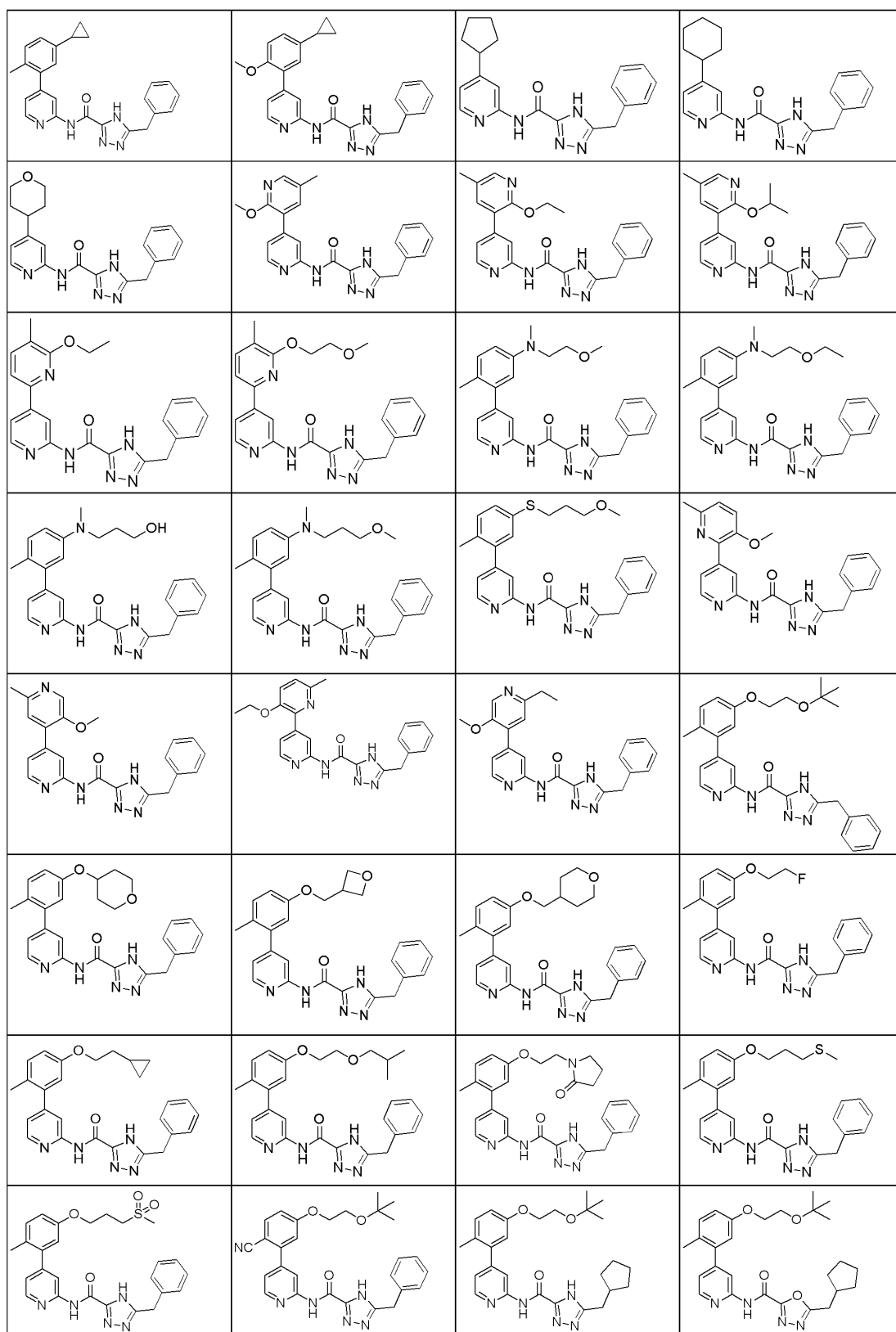
所述芳基为苯基, 所述杂芳基为吡啶基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基。

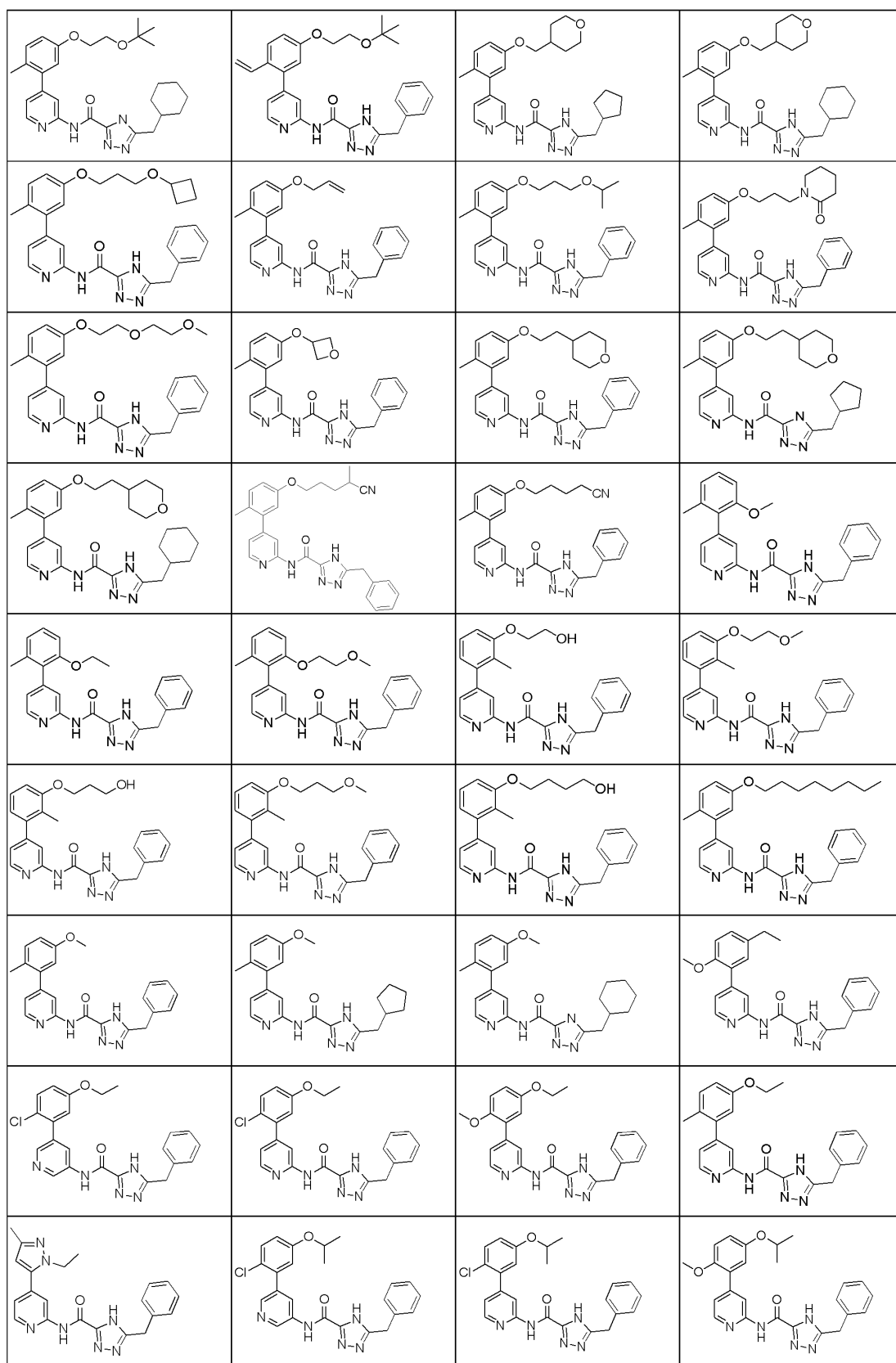
11、根据权利要求 10 所述化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药, 其中, R<sub>2</sub> 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、4,4-二氟环己基、双环[2.2.1]庚基、金刚烷基、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、2-羟基-2-甲基丙基、3,3-二甲基丁基、3-羟基-3-甲基丁基、环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基丙基、环丁基甲基、环丁基乙基、环丁基丙基、环戊基甲基、环戊基乙基、环戊基丙基、环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、

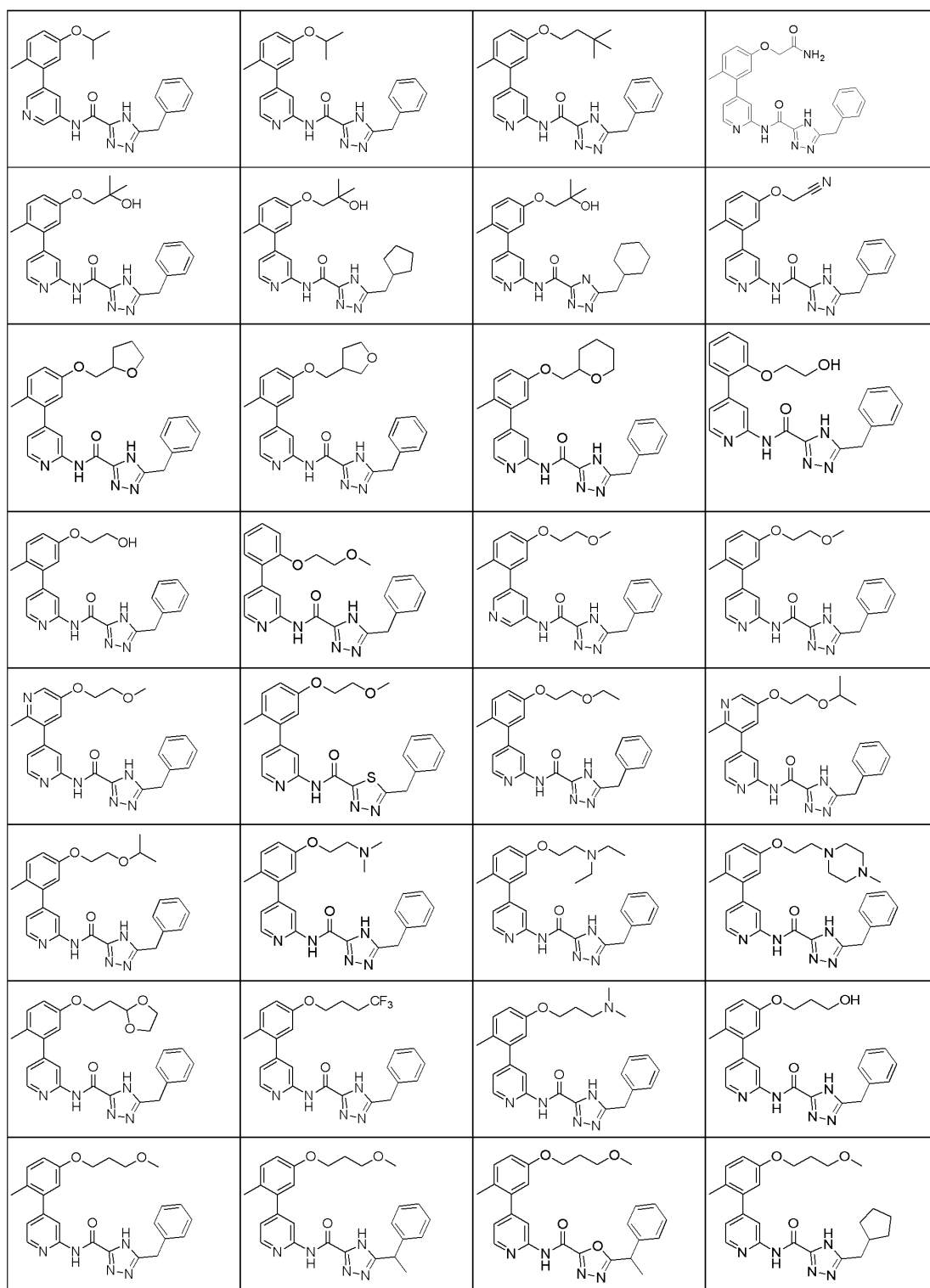
5 苯甲基、苯乙基、苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-甲氧基苯基、2-氰基苯基、2-乙炔基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、3-乙炔基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲氧基苯基、4-氰基苯基、4-乙炔基苯基、3,4-二氟苯基、3-氰基-4-甲基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、吡嗪基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢吡咯基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吗啉-4-基、甲基哌嗪-4-基、1-甲基哌啶

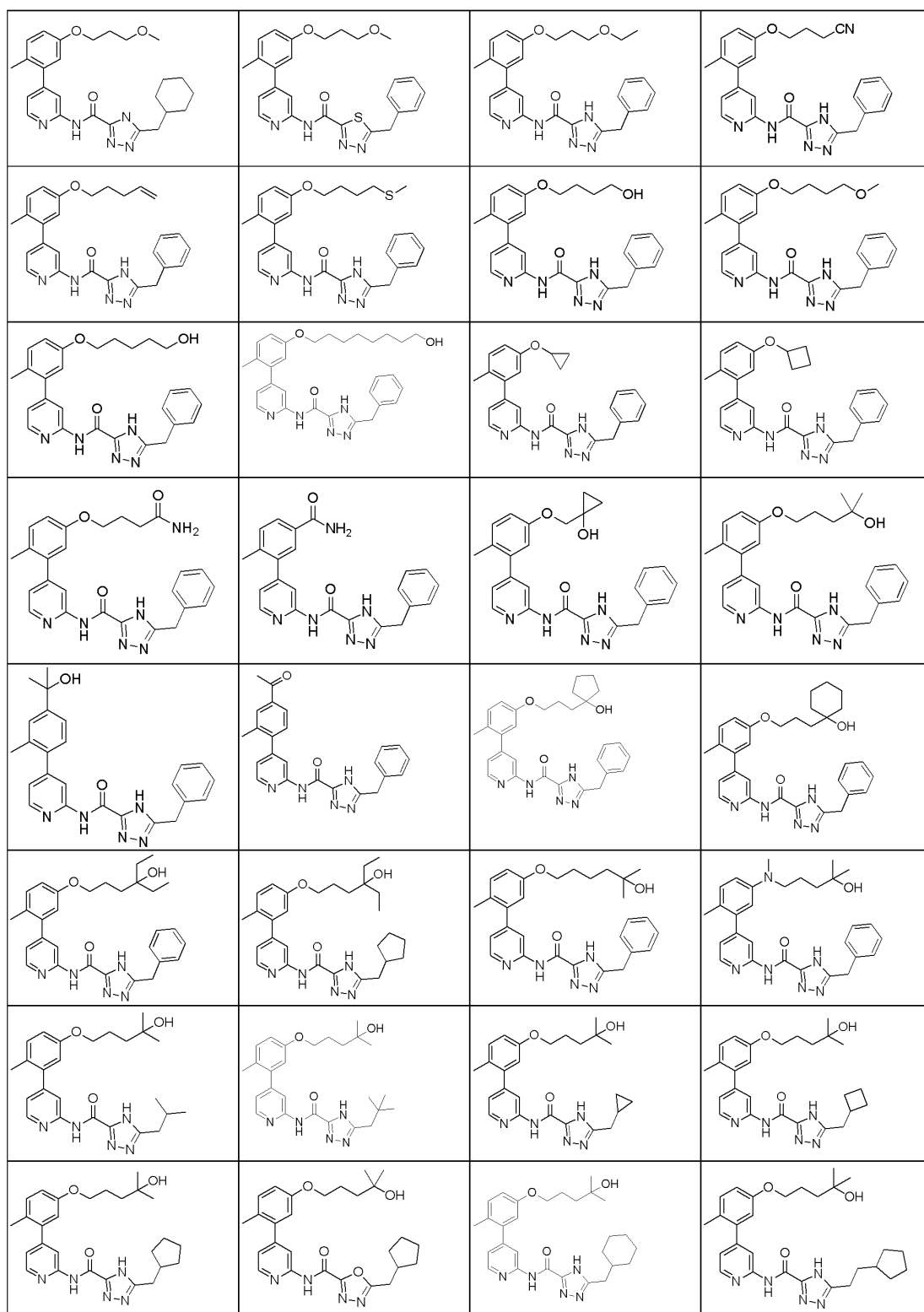


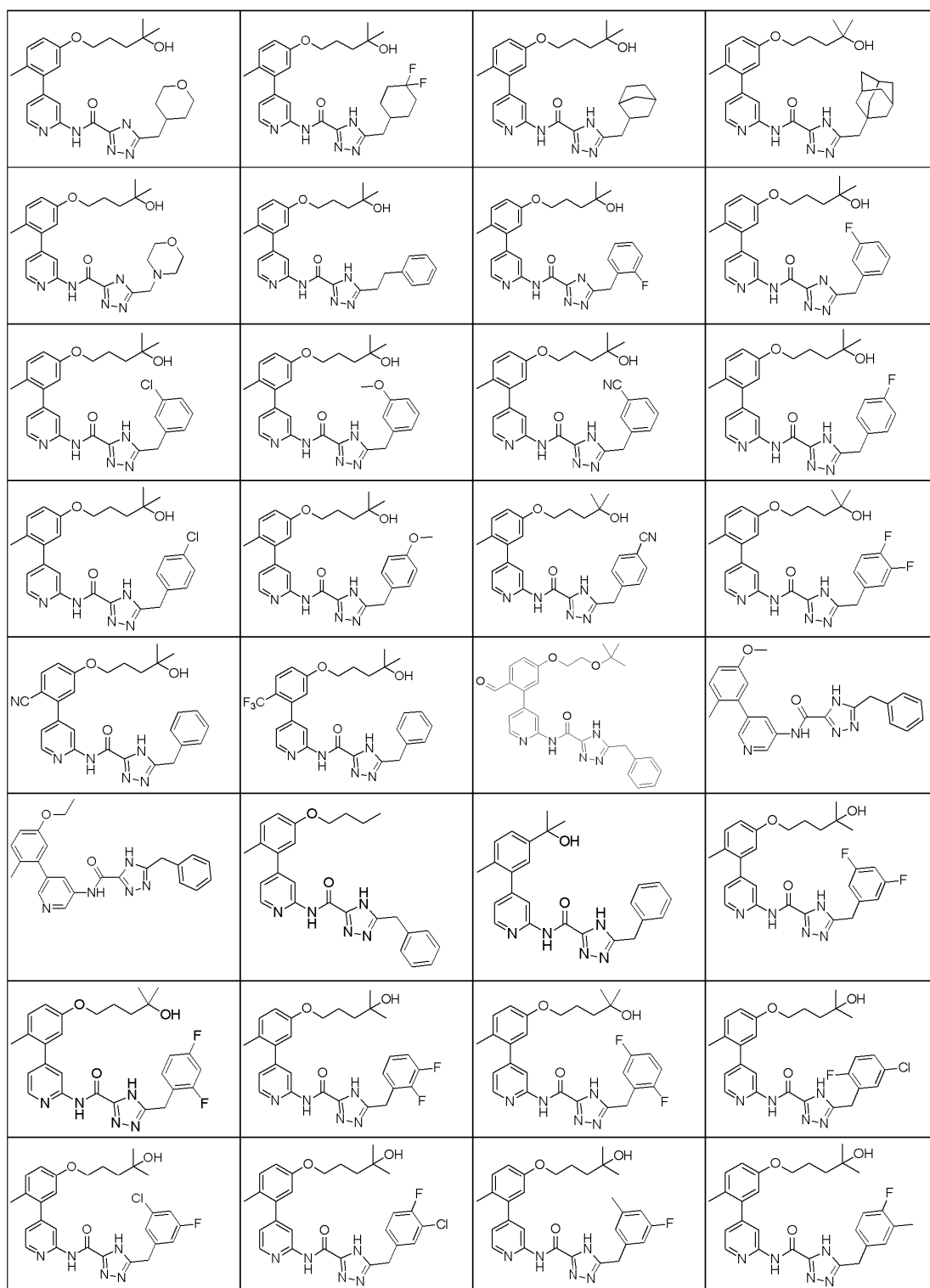


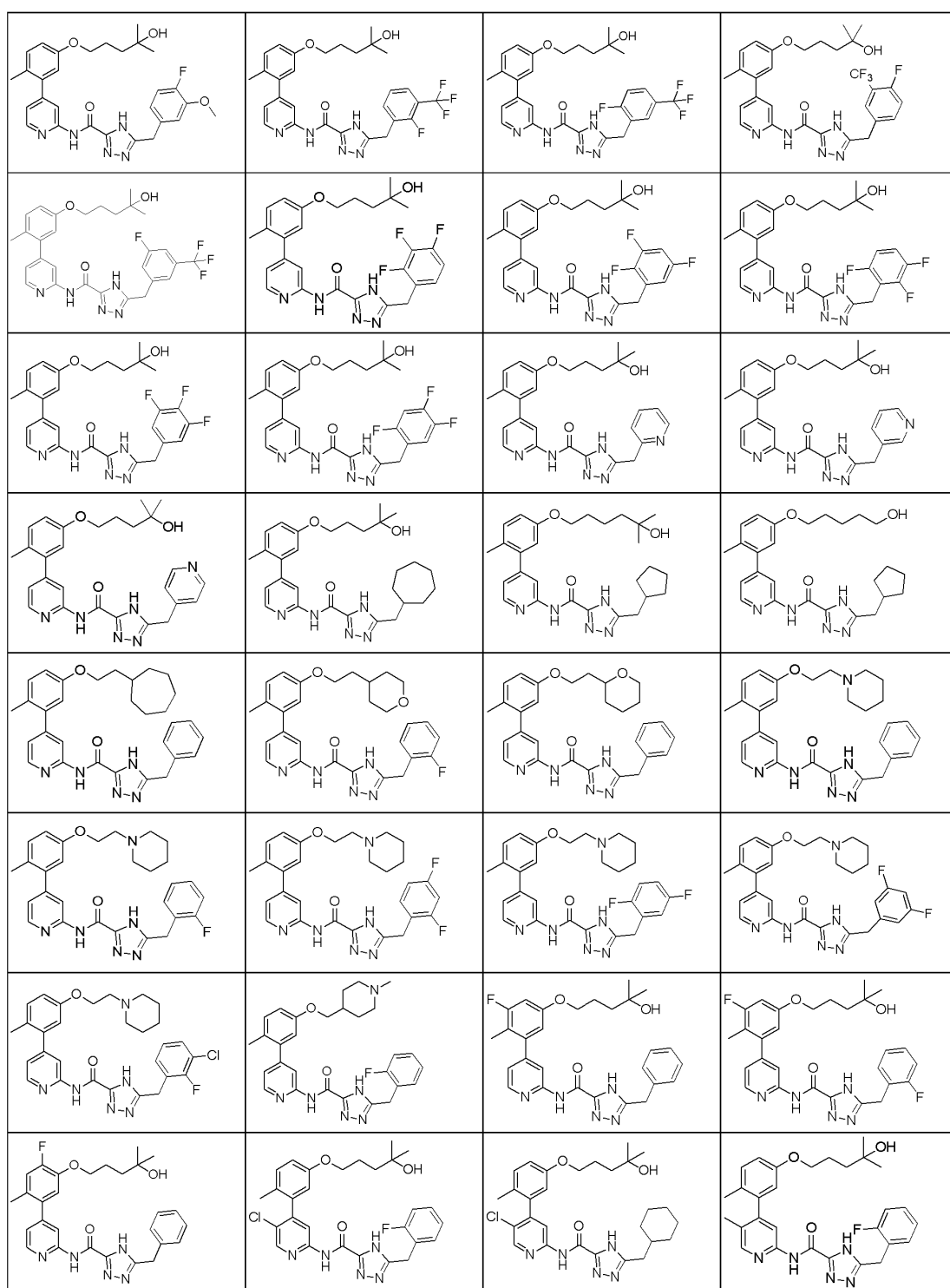


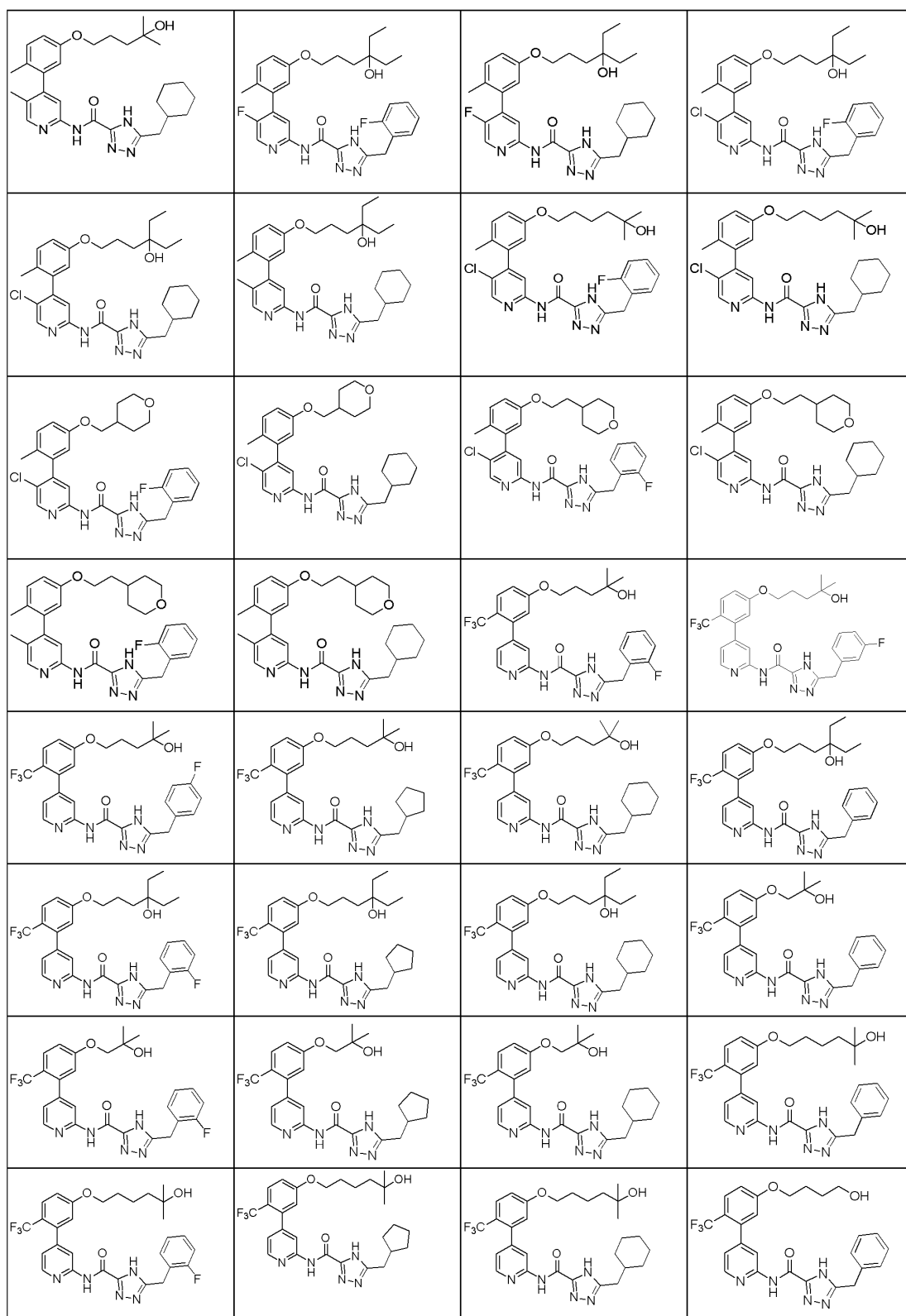


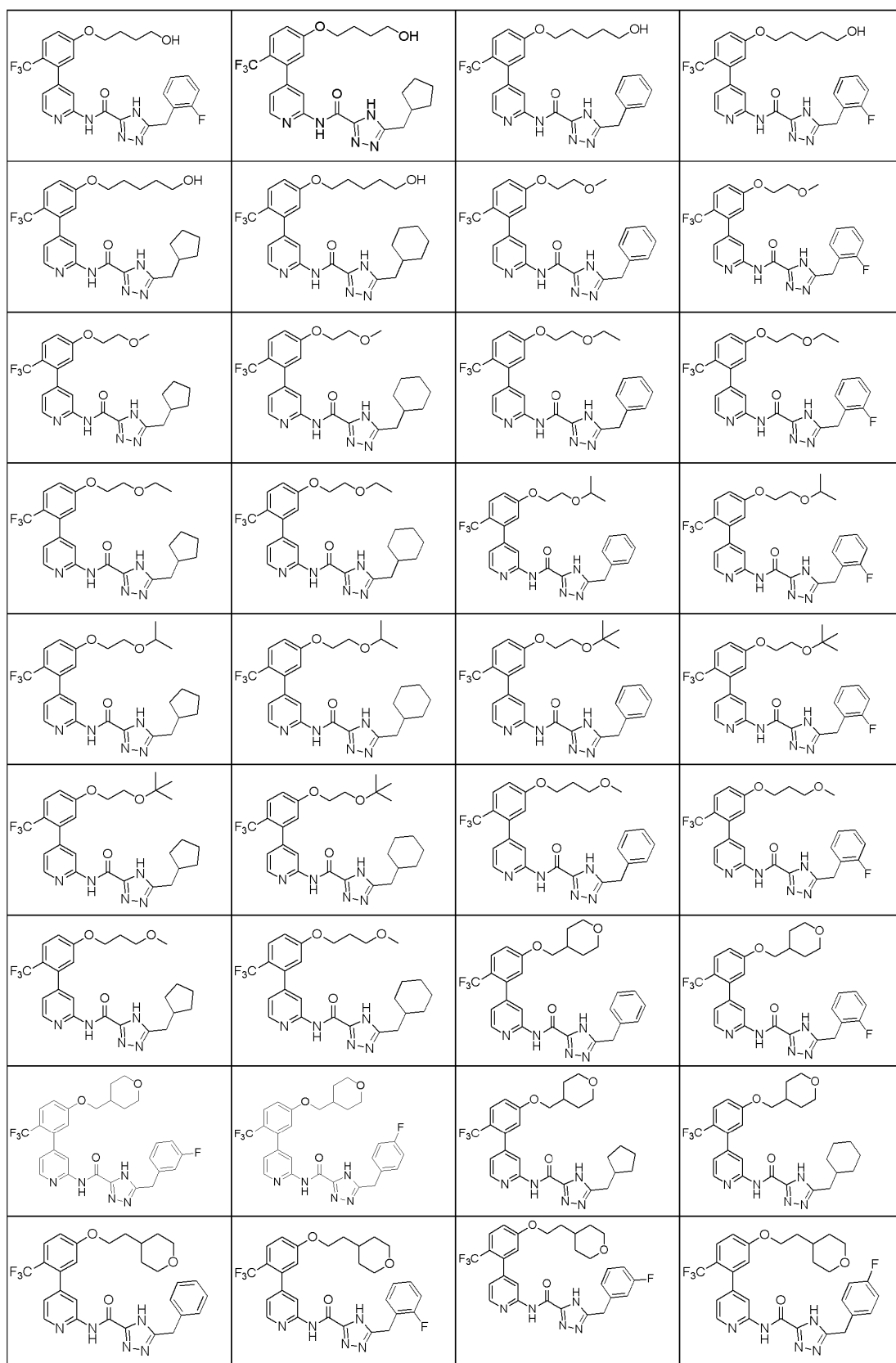


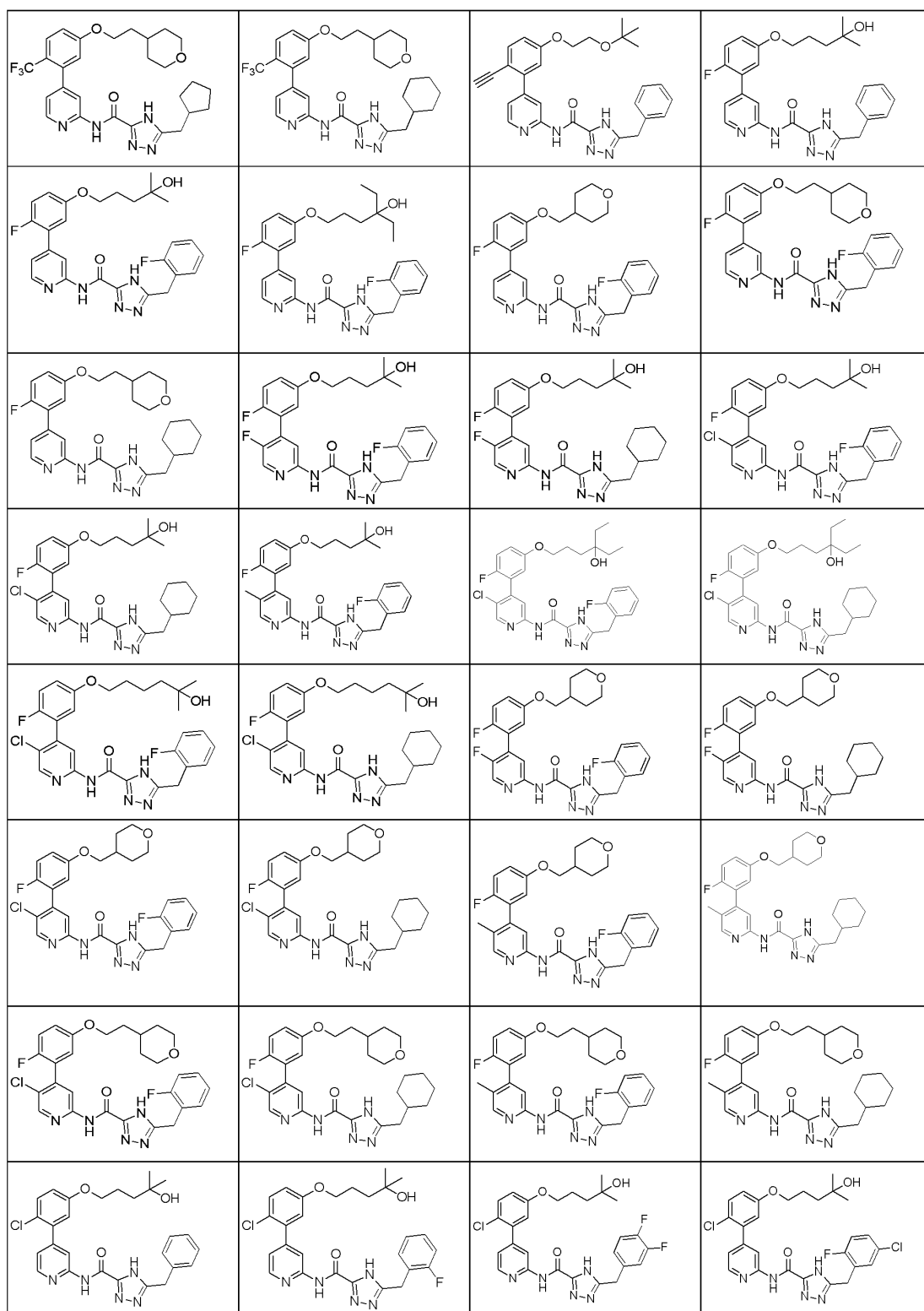


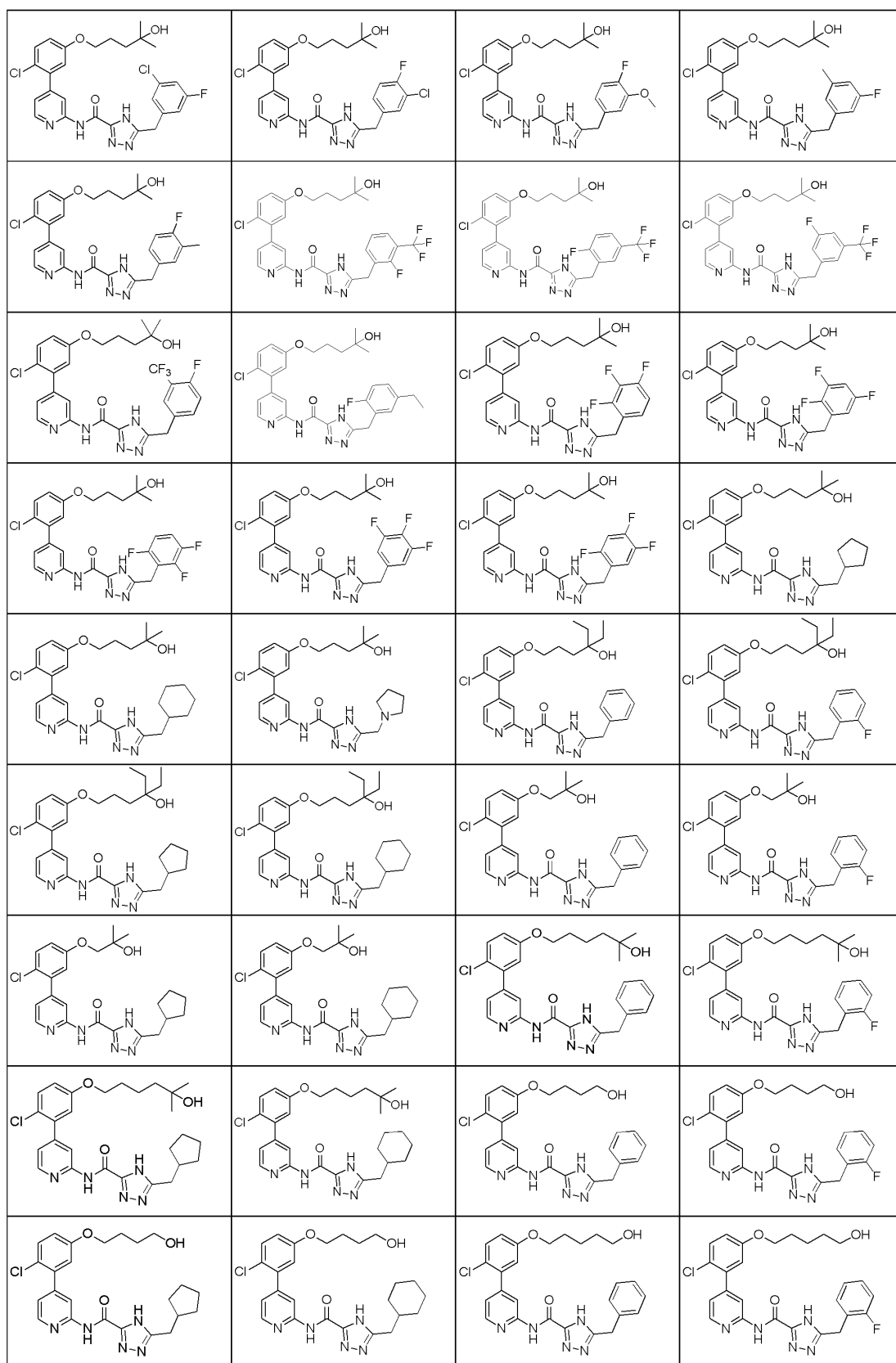


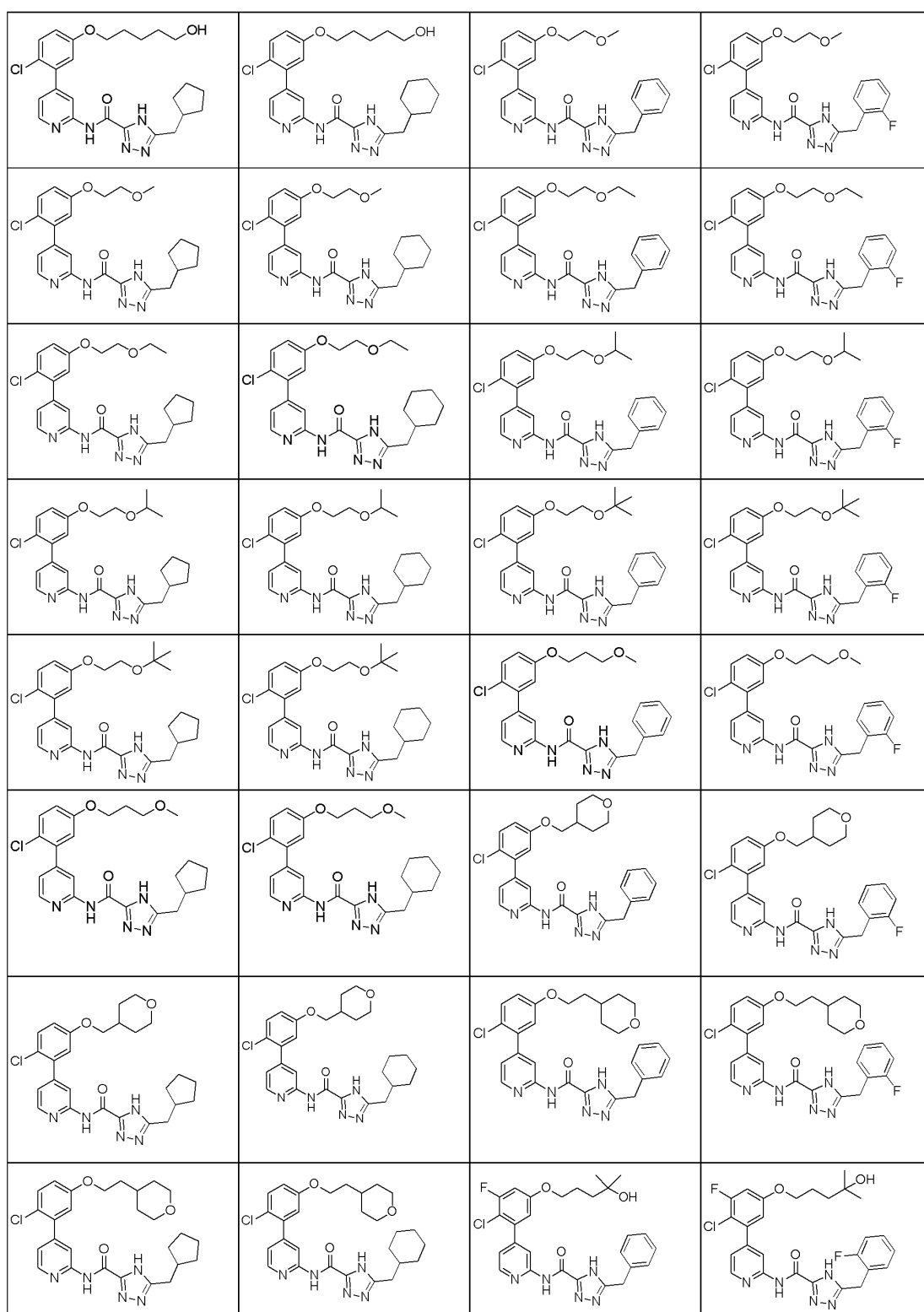


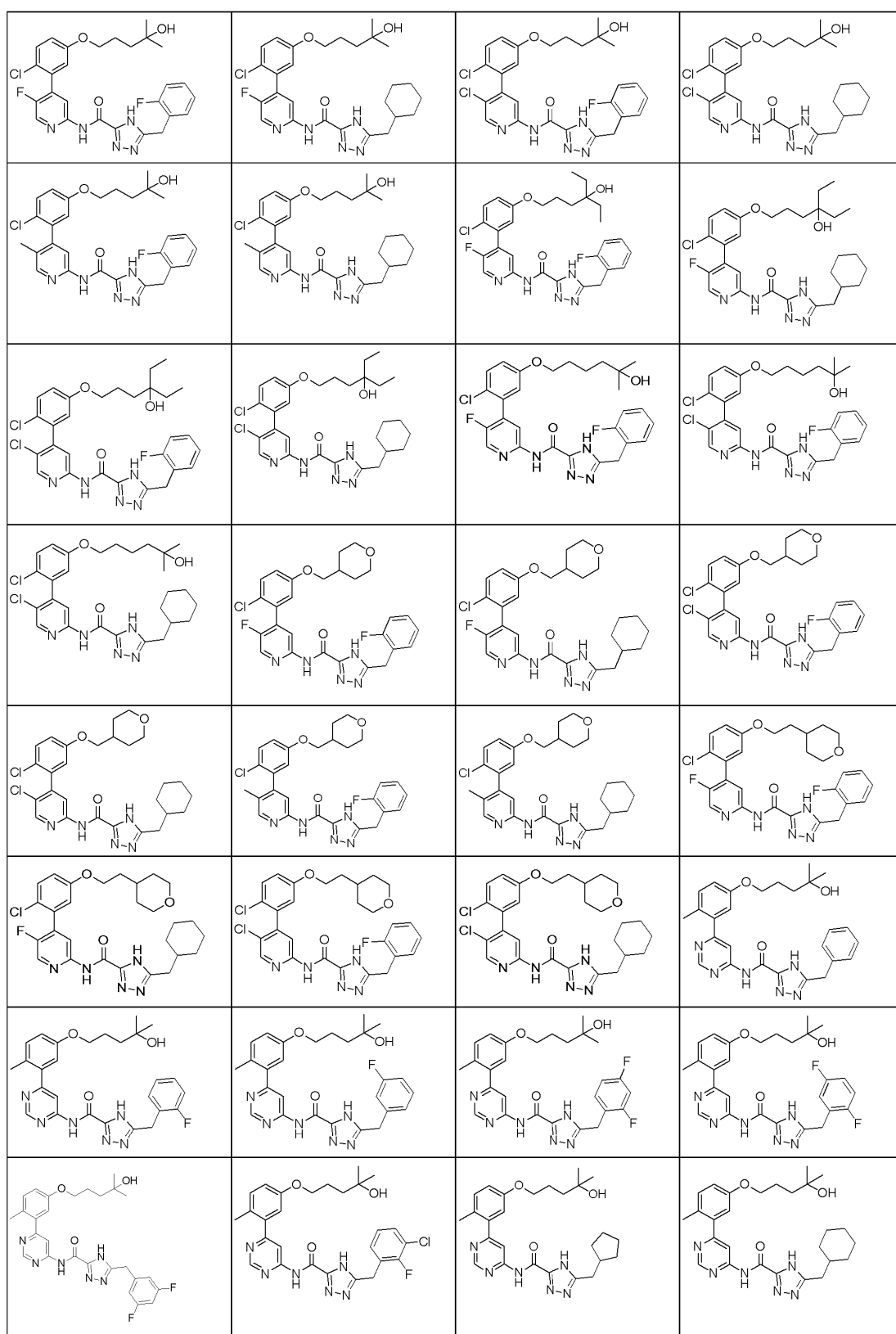


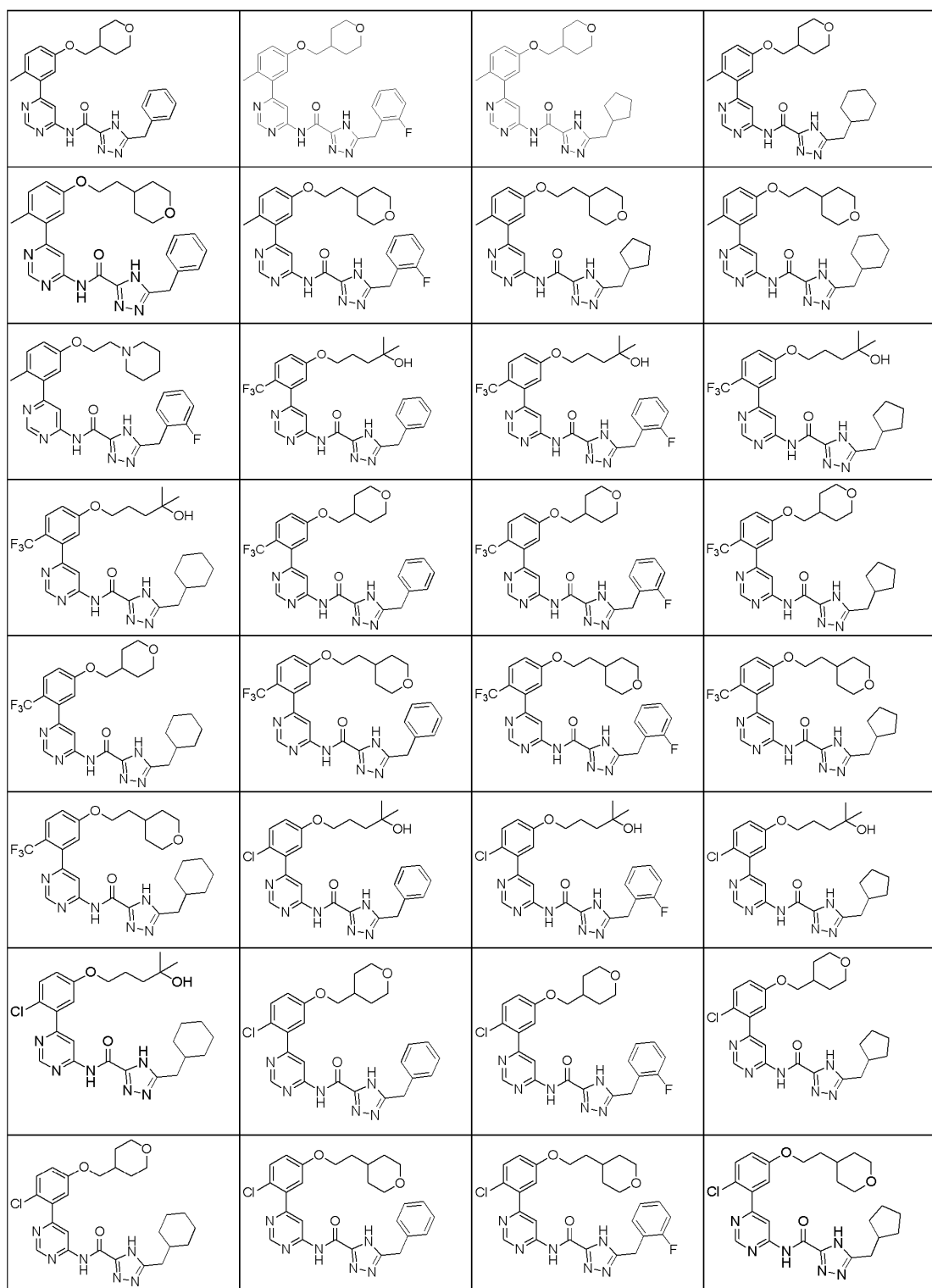


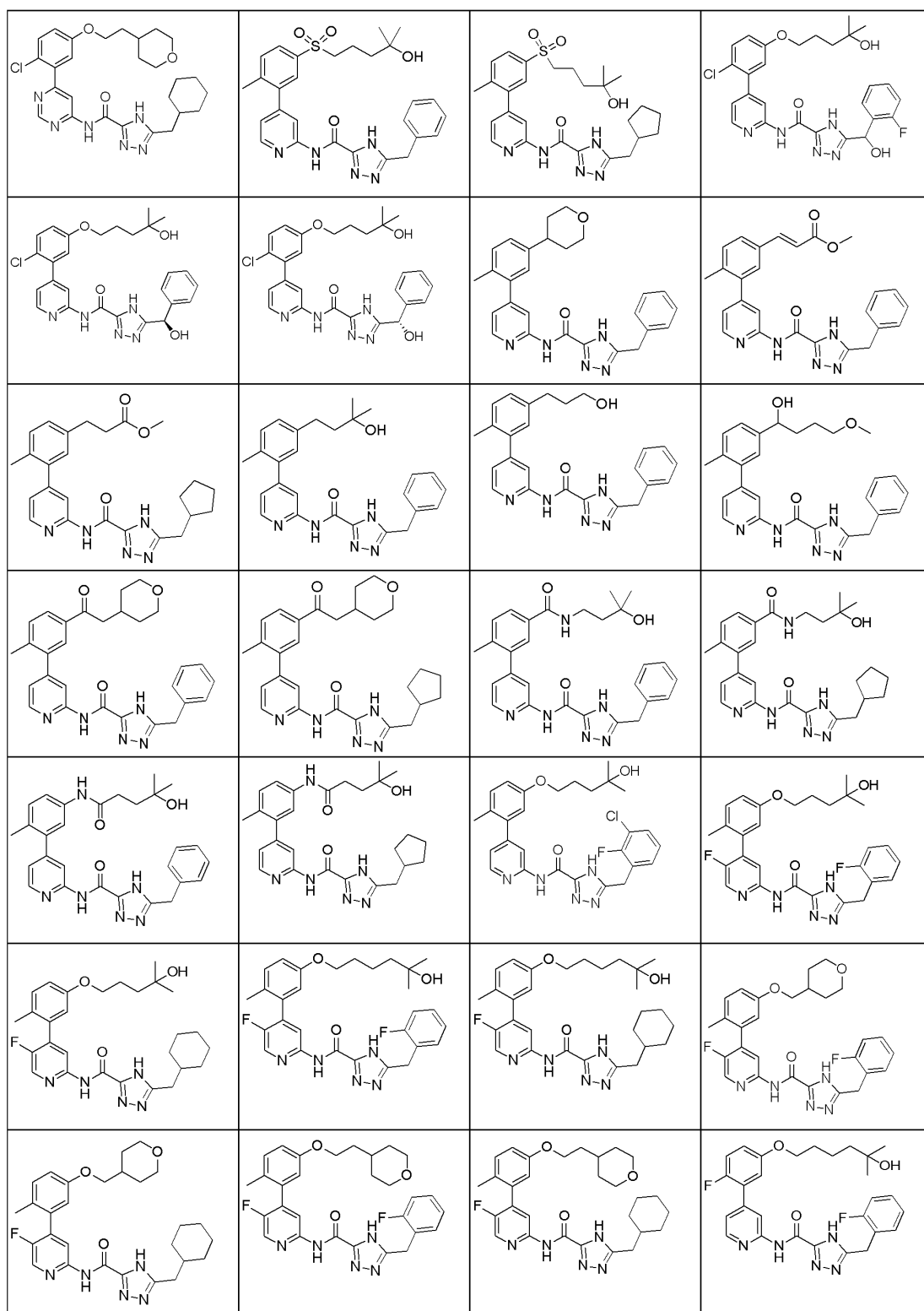


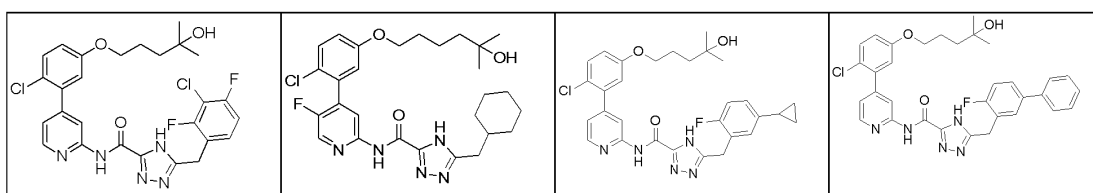












- 15、权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药在制备治疗与 RIP1 相关疾病的药物中的应用，其中，所述与 RIP1 相关的疾病包括眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌、炎性肠病、溃疡性结肠炎、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、脊柱关节炎、痛风、SoJIA、干燥综合征、全身性硬皮病、抗磷脂综合征、血管炎、骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎、肾炎、乳糜泻、自身免疫 ITP、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、败血症、全身性炎症反应综合征、脑血管意外、心肌梗死、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、变应性疾病、哮喘、特应性皮炎、多发性硬化症、I 型糖尿病、韦格纳肉芽肿、肺结节病、白塞氏病、白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病、肿瘤坏死因子受体相关的周期性综合征和牙周炎。

16、一种药物组合物，包括权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐、异构体、溶剂化物、或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。