



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103097384 B

(45)授权公告日 2017.02.15

(21)申请号 201180043391.X

(22)申请日 2011.07.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103097384 A

(43)申请公布日 2013.05.08

(30)优先权数据
10169205.1 2010.07.12 EP
61/392,779 2010.10.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2013.03.08

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2011/061508 2011.07.07

(87)PCT国际申请的公布数据
W02012/007345 EN 2012.01.19

(73)专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆

(72)发明人 S·英斯 A·哈格巴尔特
O·波利茨 R·诺伊豪斯
U·伯默 W·斯科特

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 温宏艳 万雪松

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)

(56)对比文件
W0 2009148916 A1, 2009.12.10,
审查员 承倩怡

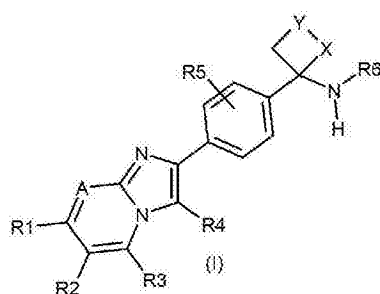
权利要求书11页 说明书195页

(54)发明名称

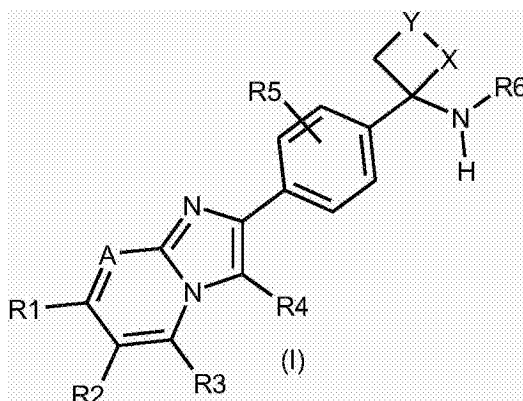
取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶和吡啶

(57)摘要

式(I)的化合物,其为Pi3K/Akt途径的有效抑制剂,其制备方法及其作为药物的用途。



1. 式(I)化合物或者所述化合物的盐、互变异构体或立体异构体,或者所述互变异构体或立体异构体的盐



其中

R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-6C-烷基)、C(O)OR10、CO(NR8R9)、NR8R9、NH-C(O)NR8R9、NH-C(O)R11、2-6C-炔基,或者

选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-亚烷基)-芳基、-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-亚烷基)-芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)的基团,

其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、(=O)、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、杂芳基,

其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代;

R2为氢、羟基、卤素、氰基、CO-(1-6C-烷基)、C(O)OR10、CO(NR8R9)、NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、NH-(1-6C-烷基)-O-(1-6C-烷基);

R3为氢、1-6C-烷基;

R4为苯基;

R5为氢;

R6为氢;

A为N、C(R7);

R7为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR10、CO(NR8R9)、3-7C-环烷基,或者

选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

X为-CH₂-;

Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

R₈、R₉可以相同或不同,为氢、羟基、3-7C-环烷基,或者

选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-4C-烷基氨基)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

其任选地被(=O)取代;

R₁₀为氢、1-6C-烷基;

R₁₁为1-4C-烷基或3-7C-环烷基,所述1-4C-烷基任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次;并且

其中所述芳基为具有6-10个碳原子的单环或双环芳香碳环基团,

所述杂芳基为单环5-或6-元芳香杂环或者吡唑基。

2.如权利要求1所述的式(I)化合物或者所述化合物的盐、互变异构体或立体异构体,或者所述互变异构体或立体异构体的盐,其中

R₁为氢、1-3C-烷基、-(1-3C-亚烷基)C(O)O(1-3C-烷基)、-(2-3C-亚烯基)C(O)O(1-3C-烷基)、-(2-3C-亚烯基)C(O)NH₂、-(1-3C-亚烷基)C(O)NH₂、卤素、羟基、1-3C-烷氧基、-O-环己基、-O-苯基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-[(1-3C-烷氧基)杂芳基]、-O-(1-3C-亚烷基)NH₂、-O-(1-3C-亚烷基)O-(1-3C-烷基)、-O-(1-3C-亚烷基)-环丙烷-C(O)NH₂、-O-(1-3C-亚烷基)-CN、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)O(1-3C-烷基)、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)N(1-3C-烷基)₂、-O-(1-3C-亚烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-3C-亚烷基)-(杂芳基)-(1-3C-烷氧基)、3-7C-环烷基、任选地由1-3C-烷基、卤素取代的苯基、氰基、-C(O)(1-3C-烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(1-3C-烷基)、-CONH₂、-C(O)NH(1-3C-烷基)、-C(O)NH-OH、任选地由1-3C-烷基、(=O)、1-3C-烷氧基取代的杂芳基、NH-C(O)-NH-(1-3C-烷基)、氨基、NH-C(O)-(1-3C-烷基)、NH-C(O)-NH₂、N(1-3C-烷基)-O-(1-3C-烷基);

R₂为氢、1-3C-烷基、三氟甲基、-(1-3C-亚烷基)C(O)O-(1-3C-烷基)、2-3C-烯基、-(2-3C-亚烯基)C(O)O-(1-3C-烷基)、-(2-3C-亚烯基)C(O)NH₂、-(1-3C-亚烷基)-NH-(1-3C-亚烷基)-O-(1-3C-烷基)、1-3C-烷氧基、-O-(1-3C-亚烷基)-CN、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)O-(1-3C-烷基)、羟基、卤素、氰基、3-7C-环烷基、苯基、-C(O)(1-3C-烷基)、C(O)O(1-3C-烷基)、-CONH₂、-CONH-(1-3C-烷基)、C(O)-N(1-3C-烷基)₂、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)F、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)OH、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)O-(1-3C-烷基)、C(O)NH-3-7C-环烷基、C(O)NH-(1-3C-烷基)-3-7C-环烷基、C(O)NH-OH、-(1-3C-烷基)O-(1-3C-烷基)、-CH(OH)-(1-3C-烷基)、-(1-3C-亚烷基)OH、任选地由1-3C-烷基取代的杂芳基、氨基、NH-C(O)-(1-3C-烷基)、NH-C(O)-NH₂、NH-C(O)-NH-(1-3C-烷基)、NH-S(O)₂-(1-3C-烷基);

R₃为氢、1-3C-烷基;

R₄为苯基;

R₅为氢;

R₆为氢;

A为N、C(R₇);

R₇为氢、羟基、氰基、卤素、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、-(1-3C-亚烷基)OH、C

(O)O-(1-3C-烷基)、-CONH₂、3-7C-环烷基、任选地由卤素、1-3C-烷氧基取代的苯基；

R₈为氢、1-3C-烷基、羟基、1-3C-烷氧基、3-7C-环烷基，其中1-3C-烷基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自卤素、羟基、1-3C-烷氧基、3-7C-环烷基，

R₉为氢、1-3C-烷基，或者

R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的5元或6元杂环，所述5元或6元杂环任选地由(=O)取代；

X为-CH₂-；

Y为-CH₂-、-CH(OH)-。

3. 如权利要求1所述的式(I)的化合物，其选自：

1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3,7-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-7-邻甲苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3,6-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈，
1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇，
1-[4-(3-苯基-7-丙氧基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈，
1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈，
1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酰胺，
1-[4-(6-甲氧基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-乙醇，
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-甲醇，
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}-甲醇，
1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺，

1-[4-(8-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲醇,
1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-
环丁基胺,
1-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
1-{4-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-
环丁基胺,
1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-异丙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-环己基氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-苯氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-{4-[7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸酰胺,
2-[4-(顺式-1-氨基-3-羟基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇,
1-{4-[7-(2-氨基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
1-[4-(3-苯基-7-吡唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-3-甲基-脲,
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1H-吡啶-2-
酮,
1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}环丁烷胺,
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡咯烷-1-基-甲
酮,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯,
1-[4-(8-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(8-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,

1-[4-(3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-8-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸盐，
1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸异丙基酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-氟-乙基)-酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸环丙基酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸环丙基甲基-酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸羟基酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸二甲酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酰胺，
1-[4-(6-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-(2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙基)-吡咯烷-2-酮，
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基甲基}-环丙烷羧酸酰胺，
1-[4-(7-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(7-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-{4-[8-(4-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[8-(3-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[8-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-8-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[8-(1H-吡唑-6-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-[4-(6,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(8-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(7,8-二氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-氯-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酯，
1-[4-(6,8-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈，

- 1-[4-(6,7-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(8-溴-6-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(6-溴-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(8-溴-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(6-溴-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(8-溴-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-[4-(8-溴-3-苯基-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- 1-{4-[6-氯-8-(4-氟苯基)-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[6-氯-7-甲基-3-苯基-8-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[7,8-二甲基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[8-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
- 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
- 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

- 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-[4-(3-苯基-7-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[7-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺HCl盐，
1-{4-[7-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺HCl盐，
1-{4-[7-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺HCl盐，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸乙酯，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸HCl盐，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酰胺，
(E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酸甲酯，
(E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酰胺，
3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酸甲酯，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸乙酰胺，
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸羟基酰胺，
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-乙酮，
1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺HCl盐，
1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺，
1-{4-[3-苯基-6-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺HCl

盐,

1-[4-(3-苯基-6-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
(E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-丙烯酸甲

酯,

(E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-丙烯酰胺,

2-[4-(1-氨基-环丁基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酯,
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-乙酮,
1-[4-(6-氯-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6,8-二甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-[4-(6-乙基-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

1-{4-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基胺,
N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-乙酰胺,
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-脲,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲氧基-甲基-酰胺,

2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基胺,
N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-乙酰胺,
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-脲,
1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-3-甲基-脲,
N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲磺酰胺,
1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
1-[4-(7-乙炔基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酰胺,
{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙酸甲酯,
2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇,
3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-吡啶-2-醇,

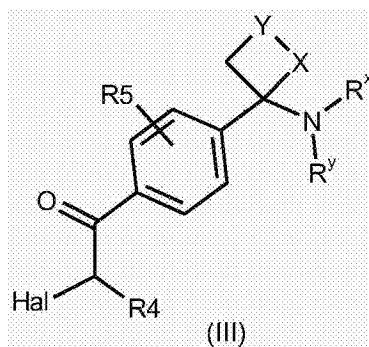
1-{4-[6(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

1-{4-[8-甲氧基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,

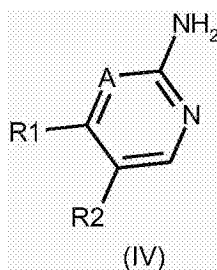
1-[4-(5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]环-丁胺,

2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-8-氯-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈。

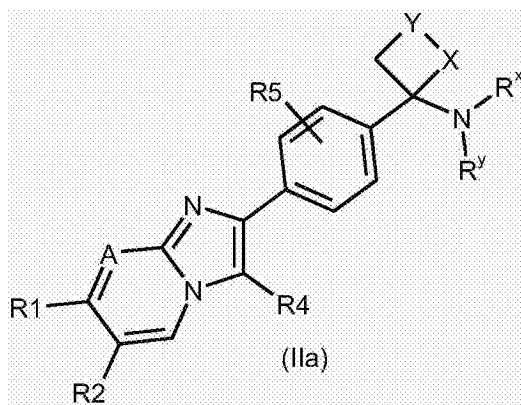
4. 制备如权利要求1所述的通式(I)的化合物的方法,其特征在于使式(III)的化合物与式(IV)的化合物反应,形成式(IIa)的化合物,



其中R₄、R₅和R₆,X和Y具有权利要求1中的含义,并且R_x为R₆或保护基团;R_y为氢或保护基团,或者R_x与R_y一起,或Y与R_x一起可以形成环状保护基团,Ha1为卤素,

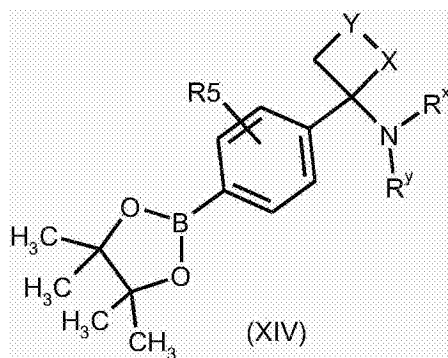


其中R₁、R₂和A具有权利要求1中的含义,



其任选地随后被脱保护以形成通式(I)的化合物。

5. 制备如权利要求1所述的通式(I)的化合物的方法,其特征在于使式(XIV)的化合物与式(XIII)的化合物反应,以获得式(II)的化合物,其任选地被脱保护以获得式(I)的化合物,



其中

R5为氢或卤素,并且

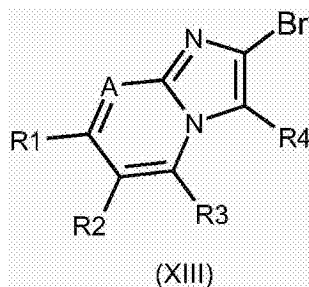
R6为氢或1-6C-烷基,

X为-CH₂-,并且

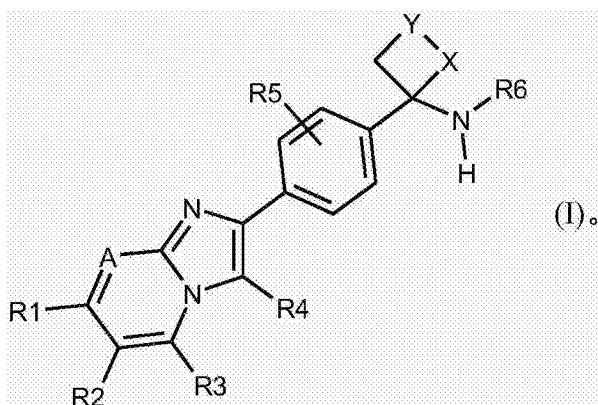
Y为-CH₂-, -CH(OH)-, 并且

R_x为R6或保护基团;

R_y为氢或保护基团,或者R_x和R_y一起,或Y和R_x一起可以形成环状保护基团,



其中R1、R2、R3、A和R4具有如权利要求1中定义的含义,



6. 如权利要求1-3中任一项所述的通式(I)的化合物在制备用于治疗或预防过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症的药物中的用途。

7. 如权利要求6所述的用途,其中所述过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症为良性或恶性肿瘤形成。

8. 一种药物组合物,其包含至少一种权利要求1-3中任一项所述的通式(I)的化合物以及至少一种药学可接受的辅助剂。

9. 如权利要求8所述的组合物在制备用于治疗良性或恶性肿瘤形成的药物中的用途。

10. 一种组合,其包含一种或多种选自如权利要求1-3中任一项所述的通式(I)的化合

物的第一活性成分,以及一种或多种选自化疗抗癌剂和靶标特异性抗癌剂的第二活性成分。

取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶和吡啶

技术领域

[0001] 本发明涉及取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶和咪唑并[1,2-a]吡啶化合物、它们的制备方法及用途。

背景技术

[0002] 在美国癌症是第二最流行的死亡原因,每年导致450,000人死亡。虽然鉴定一些可能的癌症的环境和遗传原因已取得实质性进展,但是需要靶向癌症和相关疾病的额外的治疗方法。特别需要用于治疗与失调的生长/增殖相关的疾病的治疗方法。

[0003] 癌症是对具有获得性功能能力(如增加的存活/凋亡抗性以及无限增殖潜力)的细胞的选择性过程之后发生的复杂疾病。因此,优选开发用于针对建立的肿瘤的不同特征的癌症疗法的药物。

[0004] 已证实介导哺乳动物细胞的重要存活信号的一种途径包含受体酪氨酸激酶样血小板衍生的生长因子受体(PDGF-R)、人表皮生长因子2/3受体(HER2/3)或胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)。通过配体各自激活后,这些受体激活磷脂酰肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt途径。磷脂酰肌醇3-激酶(Pi3K)/Akt蛋白激酶途径是控制细胞生长、增殖和存活,驱动肿瘤发展的中心。因此在丝氨酸-苏氨酸特异性信号传导激酶类别中,治疗性干预对包括同工酶Akt1(PKB α)、Akt2(PKB β)和Akt3(PKB γ)的Akt(蛋白激酶B;PKB)具有高度兴趣。Akt主要以Pi3-激酶依赖性方式激活,并且该激活通过肿瘤抑制物PTEN(磷酸酶和张力蛋白同系物)来调节,PTEN主要作为Pi3K的功能拮抗剂发挥作用。

[0005] Pi3K/Akt途径调节基本的细胞功能(例如转录、翻译、生长和存活),并且牵涉包括糖尿病和癌症在内的人疾病。该途径在诸如乳腺癌和前列腺癌的广泛肿瘤实体中常常过度激活。上调可能是由于在上游并参与其直接激活的受体酪氨酸激酶(例如EGFR、HER2/3)的过量表达或组成型激活,或者一些组分的获得或丧失功能的突变体如PTEN的丧失。在人癌症中,与任何其他途径相比,包括突变、扩增和重排在内的基因组改变更频繁地靶向该途径,可能p53和视网膜母细胞瘤途径除外。Pi3K/Akt途径的改变触发生物学事件的级联,驱动肿瘤发展、存活、血管发生和转移。

[0006] Akt激酶的激活促进增加的营养吸收,将细胞转化至葡萄糖依赖性代谢,这重定向脂质前体和氨基酸至支持细胞生长和增殖的合成代谢过程。具有过度激活的Akt的这些代谢表型导致恶性肿瘤,其表现为代谢转化为有氧糖酵解(Warburg效应)。在这方面,Pi3K/Akt途径讨论为在不利生长条件如葡萄糖耗尽或低氧下存活的中心。

[0007] 激活的PI3K/Akt途径的另一方面是保护细胞免于程序性细胞死亡(“凋亡”),因此认为其转导存活信号。通过作为肿瘤细胞中抗凋亡信号传导的调节物发挥作用,Pi3K/Akt途径,特别是Akt自身是癌症治疗的靶标。激活的Akt磷酸化并调节几个靶标,例如BAD、GSK3或FKHRL1,所述靶标影响不同的信号传导途径如细胞存活、蛋白合成或细胞移动。这个Pi3K/Akt途径还在肿瘤细胞对常规抗癌疗法的抗性中起主要作用。因此阻断Pi3K/Akt途径可以同时抑制肿瘤细胞的增殖(例如通过抑制代谢作用)并使其对促凋亡剂敏感。

[0008] Akt抑制选择性地使肿瘤细胞对凋亡刺激如Trail、喜树碱和多柔比星敏感。根据肿瘤的遗传背景/分子操作,Akt抑制剂可能在单一疗法中也诱导凋亡细胞死亡。

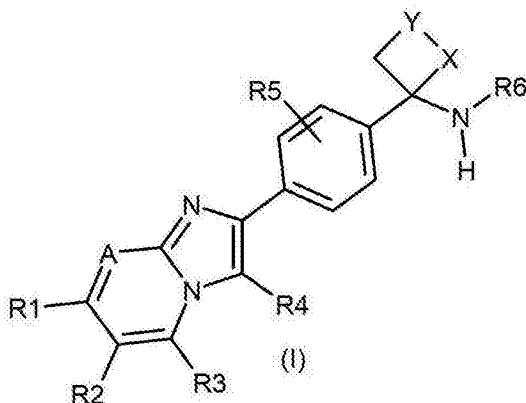
[0009] 从W02008/070016已知三环Akt抑制剂,其为非特异性Akt激酶抑制剂。尚未公开任何特异性化合物的数据。不同Akt抑制剂公开于W02009/021990、W02010088177、W02010104705、W02010114780、W02011033265、W02011055115。在最近的公开中,Y.Li等人(Bioorg.Med.Chem.Lett.2009,19,834-836及其中引用的参考文献)详述了发现最佳Akt抑制剂的困难。Akt抑制剂在多种疾病环境如癌症中的潜在应用使得向目前可用的那些提供新的改良的Akt抑制剂仍是高度期望的。

发明内容

[0010] 上述问题的解决方法是提供改进的Akt抑制剂,从而目前的化合物具有改善的药物动力学谱。现在已发现下文详细描述的新取代的咪唑并[1,2-a]嘧啶和咪唑并[1,2-a]吡啶化合物是具有改善的药物动力学谱的Akt抑制剂。

[0011] 根据第一方面,本发明涉及式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

[0012]



[0013] 其中

[0014] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-6C-烷基)、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)NR8R9、-NH-C(O)R11、2-6C-炔基(alkynyl),或者

[0015] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-亚烷基)-芳基、-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-亚烷基)-芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-环烷基)的基团,

[0016] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)2R11、杂芳基,

[0017] 其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代;

[0018] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)2R11,或者

[0019] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0020] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:

羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、NH-(1-6C-烷基)-O-(1-6C-烷基)；

[0021] R₃为氢、1-6C-烷基；

[0022] R₄为苯基，其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代；

[0023] R₅为氢、卤素；

[0024] R₆为氢、1-6C-烷基；

[0025] A为N、C(R₇)；

[0026] R₇为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR₁₀、-CO(NR₈R₉)、3-7C-环烷基，或者

[0027] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团，

[0028] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0029] X为-CH₂-；

[0030] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0031] R₈、R₉可以相同或不同，为氢、羟基、3-7C-环烷基，或者

[0032] 选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团，其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：卤素、羟基、单-或二-(1-4C-烷基氨基)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基，或者

[0033] R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环，

[0034] 其任选地被(=O)取代；

[0035] R₁₀为氢、1-6C-烷基；

[0036] R₁₁为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0037] 本发明的另一方面是权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中

[0038] R₁为氢、羟基、卤素、氰基、CO-(1-3C-烷基)、C(O)OR₁₀、CO(NR₈R₉)、NR₈R₉、NH-C(O)NR₈R₉、NH-C(O)R₁₁、2-3C-炔基，或者

[0039] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-3C-亚烷基)-芳基、-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-6C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-6C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(3-6C-杂环基)、-O-(1-3C-亚烷基)-芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)的基团，

[0040] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、杂芳基，

[0041] 其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代；

[0042] R₂为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR₁₀、-CO(NR₈R₉)、-NR₈R₉、-NH-C(O)R₁₁、-NH-C(O)NR₈R₉、-NHS(O)₂R₁₁，或者

[0043] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基的基团，

[0044] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：

羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、NH-(1-3C-亚烷基)-O-(1-3C-烷基)；

[0045] R₃为氢、1-3C-烷基；

[0046] R₄为苯基，其任选地被1-3C-烷基、卤素、氰基取代；

[0047] R₅为氢、卤素；

[0048] R₆为氢、1-3C-烷基；

[0049] A为N、C(R₇)；

[0050] R₇为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR₁₀、CO(NR₈R₉)、3-6C-环烷基，或者

[0051] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团，

[0052] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0053] X为-CH₂-；

[0054] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0055] R₈、R₉可以相同或不同，为氢、羟基、3-6C-环烷基，或者

[0056] 选自1-3C-烷基、1-3C-烷氧基的基团，其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：卤素、羟基、单-或二-1-3C-烷基氨基)、1-3C-烷氧基或3-6C-环烷基，或者

[0057] R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环，

[0058] 其任选地被(=O)取代；

[0059] R₁₀为氢、1-3C-烷基；

[0060] R₁₁为1-3C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-6C-环烷基。

[0061] 其中

[0062] R₁为氢、羟基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)，或者

[0063] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团，

[0064] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0065] R₂为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基、杂芳基，

[0066] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0067] R₃为氢；

[0068] R₄为苯基，其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代；

[0069] R₅为氢、卤素；

[0070] R₆为氢、1-6C-烷基；

- [0071] A为N、C(R7)；
- [0072] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基，其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；
- [0073] X为-CH₂-；
- [0074] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；
- [0075] R8、R9可以相同或不同，为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基，或者
- [0076] 在-NR8R9的情况下，R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环；
- [0077] R10为氢、1-6C-烷基；
- [0078] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基；
- [0079] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0080] 本发明的另一方面涉及式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中
- [0081] R1为氢、羟基，或者
- [0082] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团，
- [0083] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；
- [0084] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基、杂芳基，
- [0085] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；
- [0086] R3为氢；
- [0087] R4为苯基，其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代；
- [0088] R5为氢、卤素；
- [0089] R6为氢、1-6C-烷基；
- [0090] A为N、C(R7)；
- [0091] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基，其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；
- [0092] X为-CH₂-；
- [0093] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0094] R8、R9可以相同或不同,为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0095] 在-NR8R9的情况下,R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环;

[0096] R10为氢、1-6C-烷基;

[0097] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0098] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

[0099] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-6C-烷基)、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)NR8R9、-NH-C(O)R11、2-6C-炔基,或者

[0100] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-亚烷基)-芳基、-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-亚烷基)-芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-环烷基)的基团,

[0101] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、杂芳基,

[0102] 其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代;

[0103] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

[0104] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0105] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、NH-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基);

[0106] R3为氢;

[0107] R4为苯基,其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代;

[0108] R5为氢、卤素;

[0109] R6为氢;

[0110] A为N、C(R7);

[0111] R7为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、3-7C-环烷基,或者

[0112] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

[0113] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0114] X为-CH₂-;

[0115] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0116] R8、R9可以相同或不同,为氢、羟基、3-7C-环烷基,或者

[0117] 选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-4C-烷基氨基)、1-4C-烷氧基

或3-7C-环烷基,或者

[0118] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

[0119] 其任选地被(=O)取代;

[0120] R10为氢、1-6C-烷基;

[0121] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0122] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐

[0123] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-3C-烷基)、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)NR8R9、-NH-C(O)R11、2-3C-炔基,或者

[0124] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-3C-亚烷基)-芳基、-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-6C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-6C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(3-6C-杂环基)、-O-(1-3C-亚烷基)-芳基、-O-(1-3C-烷基)-(3-6C-环烷基)的基团,

[0125] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、杂芳基,

[0126] 其中所述取代基可以任选地由1-3C-烷氧基取代;

[0127] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

[0128] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0129] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、NH-(1-3C-亚烷基)-O-(1-3C-烷基);

[0130] R3为氢;

[0131] R4为苯基,其任选地被1-3C-烷基、卤素、氰基取代;

[0132] R5为氢、卤素;

[0133] R6为氢;

[0134] A为N、C(R7);

[0135] R7为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、3-6C-环烷基,或者

[0136] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

[0137] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0138] X为-CH₂-;

[0139] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0140] R8、R9可以相同或不同,为氢、羟基、3-6C-环烷基,或者

[0141] 选自1-3C-烷基、1-3C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-3C-烷基氨基)、1-3C-烷氧基

或3-6C-环烷基,或者

[0142] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

[0143] 其任选地被(=O)取代;

[0144] R10为氢、1-3C-烷基;

[0145] R11为1-3C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-6C-环烷基。

[0146] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0147] R1为氢、羟基、卤素、氰基、CO(NR8R9),或者

[0148] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0149] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0150] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基、杂芳基,

[0151] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0152] R3为氢;

[0153] R4为苯基,其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代;

[0154] R5为氢、卤素;

[0155] R6为氢;

[0156] A为N、C(R7);

[0157] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基,其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0158] X为-CH₂-;

[0159] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0160] R8、R9可以相同或不同,为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0161] 在-NR8R9的情况下,R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环;

[0162] R10为氢、1-6C-烷基;

[0163] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0164] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0165] R1为氢、羟基,或者

[0166] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团，

[0167] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0168] R₂为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基、杂芳基，

[0169] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0170] R₃为氢；

[0171] R₄为苯基，其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代；

[0172] R₅为氢、卤素；

[0173] R₆为氢；

[0174] A为N、C(R₇)；

[0175] R₇为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基，其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁；

[0176] X为-CH₂-；

[0177] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0178] R₈、R₉可以相同或不同，为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基，或者

[0179] 在-NR₈R₉的情况下，R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环；

[0180] R₁₀为氢、1-6C-烷基；

[0181] R₁₁为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0182] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中

[0183] R₁为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-6C-烷基)、-C(O)OR₁₀、-CO(NR₈R₉)、-NR₈R₉、-NH-C(O)NR₈R₉、-NH-C(O)R₁₁、2-6C-炔基，或者

[0184] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-亚烷基)-芳基、-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-亚烷基)-芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)的基团，

[0185] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、杂芳基，

[0186] 其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代；

[0187] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

[0188] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0189] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、NH-(1-6C-亚烷基)-O-(1-6C-烷基);

[0190] R3为氢;

[0191] R4为苯基;

[0192] R5为氢;

[0193] R6为氢;

[0194] A为N、C(R7);

[0195] R7为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR10、CO(NR8R9)、3-7C-环烷基,或者

[0196] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

[0197] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0198] X为-CH₂-;

[0199] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0200] R8、R9可以相同或不同,为氢、羟基、3-7C-环烷基,或者

[0201] 选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-4C-烷基氨基、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0202] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

[0203] 其任选地被(=O)取代;

[0204] R10为氢、1-6C-烷基;

[0205] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0206] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0207] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-3C-烷基)、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)NR8R9、-NH-C(O)R11、2-3C-炔基,或者

[0208] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-3C-亚烷基)-芳基、-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(3-6C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-6C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(3-6C-杂环基)、-O-(1-3C-亚烷基)-芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(3-6C-环烷基)的基团

[0209] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、杂芳基,

[0210] 其中所述取代基可以任选地由1-3C-烷氧基取代;

[0211] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-C(O)NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

[0212] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、3-6C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0213] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、-NH-(1-3C-亚烷基)-O-(1-3C-烷基);

[0214] R3为氢;

[0215] R4为苯基;

[0216] R5为氢;

[0217] R6为氢;

[0218] A为N、C(R7);

[0219] R7为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR10、C(O)NR8R9)、3-7C-环烷基,或者

[0220] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

[0221] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;

[0222] X为-CH₂-;

[0223] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0224] R8、R9可以相同或不同,为氢、羟基、3-6C-环烷基,或者

[0225] 选自1-3C-烷基、1-3C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-3C-烷基氨基、1-3C-烷氧基或3-6C-环烷基,或者

[0226] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

[0227] 其任选地被(=O)取代;

[0228] R10为氢、1-3C-烷基;

[0229] R11为1-3C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-6C-环烷基。

[0230] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0231] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-6C-烷基)、C(O)OR10、C(O)NR8R9)、NR8R9、NH-C(O)NR8R9、NH-C(O)R11、2-6C-炔基,或者

[0232] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-环烷基)的基团,

[0233] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10,

[0234] 其中所述取代基可以任选地由1-6C-烷氧基取代;

[0235] R2为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR10、C(O)NR8R9)、NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者

[0236] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,

[0237] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、NH-(1-6C-烷基)-O-(1-6C-烷基);

[0238] R₃为氢;

[0239] R₄为苯基;

[0240] R₅为氢;

[0241] R₆为氢;

[0242] A为N、C(R₇);

[0243] R₇为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR₁₀、CO(NR₈R₉)、3-7C-环烷基,或者

[0244] 选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,

[0245] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷氧基;

[0246] X为-CH₂-;

[0247] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;

[0248] R₈、R₉可以相同或不同,为氢、羟基、3-7C-环烷基,或者

[0249] 选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:

[0250] 卤素、羟基、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0251] R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,

[0252] 其任选地被(=O)取代;

[0253] R₁₀为氢、1-6C-烷基;

[0254] R₁₁为1-4C-烷基。

[0255] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0256] R₁为氢、羟基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉),或者

[0257] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0258] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁;

[0259] R₂为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基、杂芳基,

[0260] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁;

[0261] R₃为氢;

[0262] R₄为苯基;

[0263] R₅为氢;

[0264] R₆为氢;

[0265] A为N、C(R7)；

[0266] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基，其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；

[0267] X为-CH₂-；

[0268] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0269] R8、R9可以相同或不同，为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基，或者

[0270] 在-NR8R9的情况下，R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环；

[0271] R10为氢、1-6C-烷基；

[0272] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0273] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中

[0274] R1为氢、羟基，或者

[0275] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团，

[0276] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；

[0277] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基、杂芳基，

[0278] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；

[0279] R3为氢；

[0280] R4为苯基；

[0281] R5为氢；

[0282] R6为氢；

[0283] A为N、C(R7)；

[0284] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR8R9)、芳基，其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自：羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11；

[0285] X为-CH₂-；

[0286] Y为-CH₂-、-CH(OH)-；

[0287] R8、R9可以相同或不同，为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基，或者

- [0288] 在-NR8R9的情况下,R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环;
- [0289] R10为氢、1-6C-烷基;
- [0290] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。
- [0291] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中
- [0292] R1为氢、羟基、卤素、氰基、-CO-(1-3C-烷基)、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)NR8R9、-NH-C(O)R11、2-3C-炔基,或者
- [0293] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、5-6C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-3C-亚烷基)-芳基、-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(5-6C-环烷基)、-O-芳基、-O-(5-6C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(5-6C-杂环基)、-O-(1-3C-亚烷基)-芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-(5-6C-环烷基)的基团
- [0294] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、杂芳基,
- [0295] 其中所述取代基可以任选地由1-3C-烷氧基取代;
- [0296] R2为氢、羟基、卤素、氰基、-C(O)OR10、-CO(NR8R9)、-NR8R9、-NH-C(O)R11、-NH-C(O)NR8R9、-NHS(O)₂R11,或者
- [0297] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、5-6C-环烷基、芳基、杂芳基的基团,
- [0298] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11、NH-(1-3C-烷基)-O-(1-3C-烷基);
- [0299] R3为氢;
- [0300] R4为苯基;
- [0301] R5为氢;
- [0302] R6为氢;
- [0303] A为N、C(R7);
- [0304] R7为氢、羟基、卤素、氰基、C(O)OR10、CO(NR8R9)、5-6C-环烷基,或者
- [0305] 选自1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、芳基、杂芳基的基团,
- [0306] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-3C-烷基、1-3C-卤代烷基、1-3C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11;
- [0307] X为-CH₂-;
- [0308] Y为-CH₂-、-CH(OH)-;
- [0309] R8、R9可以相同或不同,为氢、羟基,或者
- [0310] 选自1-3C-烷基、1-3C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-3C-烷基氨基)、1-3C-烷氧基或5-6C-环烷基,或者
- [0311] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的5-6C-杂环,

[0312] 其任选地被(=O)取代;

[0313] R10为氢、1-3C-烷基;

[0314] R11为1-3C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或5-6C-环烷基。

[0315] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0316] R1为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、羟基、3-7C-环烷基、芳基;

[0317] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、芳基;

[0318] R3为氢;

[0319] R4为苯基;

[0320] R5为氢;

[0321] R6为氢;

[0322] A为N、C(R7);

[0323] R7为氢;

[0324] X为-CH₂-;

[0325] Y为-CH₂-、-CH(OH)-。

[0326] 本发明的另一方面为权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0327] R1为氢、1-3C-烷基、-(1-3C-亚烷基)C(O)O(1-3C-烷基)、-(2-3C亚烯基)C(O)O(1-3C-烷基)、-(2-3C亚烯基)C(O)NH₂、-(1-3C-亚烷基)C(O)NH₂、卤素、羟基、ONa、1-3C-烷氧基、-O-环己基、-O-苯基、-O-(1-3C-亚烷基)-杂芳基、-O-(1-3C-亚烷基)-[(1-3C-烷氧基)杂芳基]、-O-(1-3C-亚烷基)NH₂、-O-(1-3C-亚烷基)O-(1-3C-烷基)、-O-(1-3C-亚烷基)-环丙烷-C(O)NH₂、-O-(1-3C-亚烷基)-CN、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)O(1-3C-烷基)、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)N(1-3C-烷基)₂、-O-(1-3C-亚烷基)-(杂环基)、杂芳基-(1-3C烷氧基)、-O-(1-3C-亚烷基)-(杂芳基)-(1-3C烷氧基)、3-7C-环烷基、苯基(其任选地由1-3C-烷基、卤素取代)、氰基、-C(O)(1-3C-烷基)、-C(O)OH、-C(O)O(1-3C-烷基)、-CONH₂、-C(O)NH(1-3C-烷基)、-C(O)NH-OH、-C(O)-杂环基、杂芳基(其任选地由1-3C-烷基、(=O)、1-3C烷氧基取代)、NH-C(O)-NH-(1-3C-烷基)、氨基、NH-C(O)-(1-3C-烷基)、NH-C(O)-NH₂、N(1-3C-烷基)-O-(1-3C-烷基);

[0328] R2为氢、1-3C-烷基、三氟甲基、-(1-3C-亚烷基)C(O)O-(1-3C-烷基)、2-3C-烯基、-(2-3C-亚烯基)C(O)O-(1-3C-烷基)、-(2-3C-亚烯基)C(O)NH₂、-(1-3C-亚烷基)-NH-(1-3C-亚烷基)-O-(1-3C-烷基)、1-3C-烷氧基、-O-(1-3C-亚烷基)-CN、-O-(1-3C-亚烷基)-C(O)O-(1-3C-烷基)、羟基、卤素、氰基、3-7C-环烷基、苯基、-C(O)(1-3C-烷基)、C(O)O(1-3C-烷基)、-CONH₂、-CONH-(1-3C-烷基)、C(O)-N(1-3C-烷基)、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)F、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)OH、C(O)-NH-(1-3C-亚烷基)O-(1-3C-烷基)、C(O)NH-3-7C-环烷基、C(O)NH-(1-3C-亚烷基)-3-7C-环烷基、C(O)NH-OH、-(1-3C-亚烷基)O-(1-3C-烷基)、-CH(OH)-(1-3C-烷基)、-(1-3C-亚烷基)OH、杂芳基(其任选地由1-3C-烷基取代)、氨基、NH-C(O)-(1-3C-烷基)、NH-C(O)-NH₂、NH-C(O)-NH-(1-3C-烷基)、NH-S(O)₂-(1-3C-烷基);

[0329] R3为氢、1-3C-烷基;

- [0330] R4为苯基；
- [0331] R5为氢；
- [0332] R6为氢；
- [0333] A为N、C(R7)；
- [0334] R7为氢、羟基、氰基、卤素、1-3C-烷基、2-3C-烯基、1-3C-烷氧基、-(1-3C-亚烷基)OH、C(O)O-(1-3C-烷基)、-CONH₂、3-7C-环烷基、苯基(其任选地由卤素、1-3C-烷氧基取代)；
- [0335] R8为氢、1-3C-烷基、羟基、1-3C-烷氧基、3-7C-环烷基，其中1-3C-烷基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次，所述取代基选自卤素、羟基、1-3C-烷氧基、3-7C-环烷基；
- [0336] R9为氢、1-3C-烷基，或者
- [0337] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的5-或6-元杂环，所述5-或6-元杂环任选地由(=O)取代；
- [0338] X为-CH₂-；
- [0339] Y为-CH₂-、-CH(OH)-。
- [0340] 本发明的另一方面为权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中
- [0341] R1为氢、甲基、乙基、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环己基氧基、-O-苯基、-O-CH₂-吡啶基、-O-CH₂-甲氧基吡啶基、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂OCH₃、羟基、环丙基、苯基、氰基、-CONR₈R₉、吡唑；
- [0342] R2为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、溴、氯、氰基、苯基、-CONR₈R₉、-CONHCH₃、-CH₂OCH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH；
- [0343] R3为氢；
- [0344] R4为苯基；
- [0345] R5为氢；
- [0346] R6为氢；
- [0347] A为N、C(R7)；
- [0348] R7为氢、氰基、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CH₂OH、-CONR₈R₉；
- [0349] R8为氢、甲基；
- [0350] R9为氢；
- [0351] X为-CH₂-；
- [0352] Y为-CH₂-、-CH(OH)-。
- [0353] 本发明的另一方面为权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体，或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐，其中
- [0354] R1为氢、甲基、乙基、-(CH₂)₂C(O)OCH₃、-(CH=CH)C(O)OCH₃、-(CH=CH)C(O)NH₂、-(CH₂)₂C(O)NH₂、溴、氯、氟、羟基ONa、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、-O-环己基、-O-苯基、-O-CH₂-吡啶基、-O-CH₂-甲氧基吡啶基、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂OCH₃、-O-CH₂-环丙烷-C(O)NH₂、-O-CH₂-CN、-O-CH₂-C(O)OCH₃、-O-CH₂-C(O)N(CH₃)₂、-O-CH₂-(吡咯烷-2-酮-1-基)、(2-甲氧基吡啶-5-基)、-O-CH₂-(2-甲氧基吡啶-4-基)、环丙基、苯基、2-甲基苯基、4-氟苯基、氰基、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-CONH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH₂CH₃、-C

(O)NH-OH、-C(O)-吡咯烷-1基、1-吡唑基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、1-甲基-咪唑-5-基、四唑-4-基、NH-C(O)-NHCH₃、1H-吡啶-2-酮-1基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-甲氧基-吡啶-5-基、氨基、NH-C(O)-CH₃、NH-C(O)-NH₂、N(CH₃)-OCH₃;

[0355] R₂为氢、甲基、乙基、三氟甲基、-(CH₂)₂C(O)OCH₃、乙烯基、-(CH=CH)C(O)OCH₃、-(CH=CH)C(O)NH₂、-CH₂-NH-(CH₂)₂-O-CH₃、甲氧基、乙氧基、-O-CH₂-CN、-O-CH₂-C(O)OCH₃、羟基、溴、氯、氟、氰基、环丙基、苯基、-C(O)CH₃、C(O)OCH₃、C(O)OCH₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHC₂H₅、C(O)-N(CH₃)₂、C(O)-NH-(CH₂)₂F、C(O)-NH-(CH₂)₂OH、C(O)-NH-(CH₂)₂OCH₃、C(O)NH-环丙基、C(O)NH-CH₂-环丙基、C(O)NH-OH、-CH₂OCH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、1-甲基-吡唑-4-基、3-甲基-吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、1-甲基-咪唑-5-基、1-甲基-咪唑-4-基、四唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、氨基、NH-C(O)-CH₃、NH-C(O)-NH₂、NH-C(O)-NH-CH₃、NH-S(O)₂-CH₃;

[0356] R₃为氢、甲基;

[0357] R₄为苯基;

[0358] R₅为氢;

[0359] R₆为氢;

[0360] A为N、C(R₇);

[0361] R₇为氢、羟基、氰基、溴、氯、氟、甲基、乙基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、-CH₂OH、C(O)OC₂H₅、-CONH₂、环丙基、4-氟-苯基、3-氟-苯基、3-甲氧基-吡啶-5-基、吡唑-5-基、吡唑-4-基、吡唑-6-基;

[0362] R₈为氢、甲基、乙基、羟基、甲氧基、环丙基,其中甲基、乙基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自氟、羟基、甲氧基、环丙基;

[0363] R₉为氢、甲基,或者

[0364] R₈和R₉与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的5-或6-元杂环,所述5-或6-元杂环任选地由(=O)取代;

[0365] X为-CH₂-;

[0366] Y为-CH₂-、-CH(OH)-。

[0367] 本发明的另一方面为权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0368] R₁为氢、甲基、乙基、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环己基氧基、-O-苯基、-O-CH₂-吡啶基、-O-CH₂-甲氧基吡啶基、-OCH₂CH₂NH₂、-OCH₂CH₂OCH₃、羟基、环丙基、苯基、氰基、-CONH₂、吡唑;

[0369] R₂为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、溴、氯、氟、苯基、-CONH₂、-CONHCH₃、-CH₂OCH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH;

[0370] R₃为氢;

[0371] R₄为苯基;

[0372] R₅为氢;

[0373] R₆为氢;

[0374] A为N、C(R₇);

[0375] R₇为氢、氟、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CH₂OH、-CONH₂;

[0376] R8为氢、甲基；

[0377] R9为氢；

[0378] X为 $-\text{CH}_2-$ ；

[0379] Y为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 。

[0380] 本发明的另一方面为权利要求1的式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0381] R1为氢、甲基、乙基、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环己基氧基、 $-O-$ 苯基、 $-O-\text{CH}_2-$ 吡啶基、 $-O-\text{CH}_2-$ 甲氧基吡啶基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、羟基、环丙基、苯基、氰基、 $-\text{CONH}_2$ 、吡唑；

[0382] R2为氢、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、羟基、溴、氯、氰基、苯基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ；

[0383] R3为氢；

[0384] R4为苯基；

[0385] R5为氢；

[0386] R6为氢；

[0387] A为N、C(R7)；

[0388] R7为氢、氰基、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ ；

[0389] X为 $-\text{CH}_2-$ ；

[0390] Y为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 。

[0391] 本发明的另一方面为式(I)的化合物或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐,其中

[0392] R1为氢、甲基、甲氧基、羟基、环丙基、苯基；

[0393] R2为氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氯、氰基、苯基；

[0394] R3为氢；

[0395] R4为苯基；

[0396] R5为氢；

[0397] R6为氢；

[0398] A为N、C(R7)；

[0399] R7为氢；

[0400] X为 $-\text{CH}_2-$ ；

[0401] Y为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 。

[0402] 在本发明的一方面中,如上文所述的式(I)的化合物选自：

[0403] 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0404] 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0405] 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0406] 1-[4-(3,7-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0407] 1-[4-(3-苯基-7-邻甲苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0408] 1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

[0409] 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺，

- [0410] 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0411] 1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0412] 1-[4-(3,6-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0413] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈,
- [0414] 1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0415] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇,
- [0416] 1-[4-(3-苯基-7-丙氧基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0417] 2-[4-(顺式-1-氨基-3-羟基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇。
- [0418] 本发明的另一方面是如上文所述的式(I)的化合物,其选自:
- [0419] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈,
- [0420] 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0421] 1-[4-(8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0422] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈,
- [0423] 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0424] 1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0425] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酰胺,
- [0426] 1-[4-(6-甲氧基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0427] 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0428] 1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0429] 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-乙醇,
- [0430] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-甲醇,
- [0431] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}-甲醇,
- [0432] 1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0433] 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0434] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
- [0435] 1-[4-(8-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0436] 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0437] 1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0438] 1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0439] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲醇,
- [0440] 1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0441] 1-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0442] 1-{4-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0443] 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0444] 1-[4-(7-异丙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0445] 1-[4-(7-环己基氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

- [0446] 1-[4-(7-苯氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0447] 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0448] 1-{4-[7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0449] 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0450] 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0451] 1-[4-(8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0452] 1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0453] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸酰胺
- [0454] 1-{4-[7-(2-氨基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺
- [0455] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇
- [0456] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺。
- [0457] 在本发明的另一方面中,如上文所述的式(I)的化合物选自:
- [0458] 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0459] 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0460] 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0461] 1-[4-(3,7-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0462] 1-[4-(3-苯基-7-邻甲苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0463] 1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0464] 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0465] 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0466] 1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0467] 1-[4-(3,6-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0468] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈,
- [0469] 1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0470] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇,
- [0471] 1-[4-(3-苯基-7-丙氧基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0472] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈,
- [0473] 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0474] 1-[4-(8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0475] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈,
- [0476] 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0477] 1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0478] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酰胺,
- [0479] 1-[4-(6-甲氧基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0480] 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0481] 1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0482] 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-乙醇,
- [0483] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-甲醇,
- [0484] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}-甲醇,

- [0485] 1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0486] 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0487] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺,
- [0488] 1-[4-(8-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0489] 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0490] 1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0491] 1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0492] {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲醇,
- [0493] 1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0494] 1-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0495] 1-{4-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0496] 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0497] 1-[4-(7-异丙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0498] 1-[4-(7-环己基氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0499] 1-[4-(7-苯氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0500] 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0501] 1-{4-[7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0502] 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0503] 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0504] 1-[4-(8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0505] 1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺,
- [0506] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸酰胺,
- [0507] 2-[4-(顺式-1-氨基-3-羟基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇,
- [0508] 1-{4-[7-(2-氨基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺,
- [0509] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇,
- [0510] 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺,
- [0511] 或者所述化合物的N-氧化物、盐、互变异构体或立体异构体,或者所述N-氧化物、互变异构体或立体异构体的盐。
- [0512] 本发明的一方面为如权利要求5所要求保护的式(I)的化合物,如实施例所述,其特征在于题目中它们的名称和它们的结构以及具体地公开于实施例的化合物的所有残基的亚组合。
- [0513] 本发明的一方面为公开于实施例的化合物以及用于它们的合成的中间体。
- [0514] 本发明的一方面为中间体(II),其中 $R_x = -C(O)OtBu$, $R_y = H$ 。
- [0515] 本发明的另一方面为中间体III,其中所有残基如权利要求1-4所定义。
- [0516] 如果本文公开的本发明的实施方案涉及式(I)的化合物,应当理解这些实施方案

指如权利要求和实施例所公开的式(I)的化合物。

[0517] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0518] R1为氢、羟基,或者

[0519] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0520] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11。

[0521] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0522] R1为氢、羟基,或者

[0523] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0524] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11。

[0525] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0526] R1为氢、羟基,或者

[0527] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0528] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、-C(O)NR8R9、-C(O)OR10、-NHC(O)R11、-NHS(O)₂R11。

[0529] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0530] R1为氢、羟基,或者

[0531] 选自1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基的基团,

[0532] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基。

[0533] 本发明的另一方面为权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中R1为卤素、氰基或CO(NR8R9)。

[0534] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0535] R1为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、羟基、3-7C-环烷基、苯基。

[0536] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0537] R1为氢、甲基、甲氧基、羟基、环丙基、苯基。

[0538] 本发明的另一方面为权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中

[0539] R1为乙基、溴、乙氧基、丙氧基、环己基氧基、-O-苯基、-O-吡啶基、-O-CH₂-(甲氧基-吡啶基)、-OCH₂-CH₂-NH₂、-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、氰基、-C(O)NH₂、吡啶。

[0540] 本发明的另一方面为权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中

[0541] R1为氢、甲基、乙基、羟基、环丙基、苯基、溴、甲氧基、乙氧基、丙氧基、环己基氧基、-O-苯基、-O-吡啶基、-O-CH₂-(甲氧基-吡啶基)、-OCH₂-CH₂-NH₂、-O-CH₂-CH₂-O-CH₃、氰基、-C(O)NH₂、吡啶。

[0542] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0543] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基、杂芳基,

[0544] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基、杂芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。

[0545] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0546] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基,

[0547] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。

[0548] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0549] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、芳基,

[0550] 其中所述芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基。

[0551] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0552] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、芳基,

[0553] 其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基任选地由卤素取代一次或多次。

[0554] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0555] R2为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、苯基。

[0556] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0557] R2为氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氯、氰基、苯基。

[0558] 本发明的另一方面为权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中

[0559] R2为乙基、羟基、溴、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-CH₂-O-CH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH。

[0560] 本发明的另一方面为权利要求1、2或3的式(I)的化合物,其中

[0561] R2为氢、甲基、甲氧基、乙氧基、氯、氰基、苯基乙基、羟基、溴、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-CH₂-O-CH₃、-CH(OH)CH₃、-CH₂OH。

[0562] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0563] R3为氢。

[0564] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0565] R3为1-6C烷基,优选甲基。

[0566] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0567] R4为苯基,其任选地被1-6C-烷基、卤素、氰基取代。

[0568] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

- [0569] R4为苯基,其任选地由卤素取代。
- [0570] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0571] R4为苯基,其任选地由氟取代。
- [0572] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R4为未取代的苯基部分。
- [0573] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0574] R5为氢、卤素。
- [0575] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0576] R5为氢或氟。
- [0577] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0578] R5为氢。
- [0579] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0580] R6为氢、1-6C-烷基。
- [0581] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0582] R6为氢。
- [0583] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0584] A为N、C(R7)。
- [0585] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中A为-CH₂-。
- [0586] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中A为N。
- [0587] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0588] R7为羟基、C(O)OR₁₀、3-7C-环烷基,或者
- [0589] 选自2-6C-烯基、芳基、杂芳基的基团,
- [0590] 其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。
- [0591] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0592] R7为氢、1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、卤素、氰基、CO(NR₈R₉)、芳基,其中所述1-6C-烷基、1-6C-烷氧基、芳基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。
- [0593] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0594] R7为氢、氰基、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CH₂OH、-C(O)NH₂。
- [0595] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0596] R7为氰基、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CH₂OH、-C(O)NH₂。
- [0597] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0598] R7为氢。
- [0599] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中
- [0600] R₈/R₉可以相同或不同,为氢、羟基、3-7C-环烷基或1-6C-烷氧基,其中所述1-6C-烷氧基任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或

二-1-4C-烷基氨基)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0601] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,所述3-6C-杂环任选地被(=O)取代。

[0602] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0603] R8为氢、羟基、3-7C-环烷基,或者

[0604] 选自1-4C-烷基、1-6C-烷氧基的基团,其中所述基团任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:卤素、羟基、单-或二-(1-4C-烷基氨基)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,并且R9为氢,或者

[0605] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,所述3-6C-杂环任选地被(=O)取代。

[0606] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0607] R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成饱和或不饱和的3-6C-杂环,优选5-或6-元杂环,特别是如实施例中公开的环。

[0608] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0609] R8为氢或甲基。

[0610] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0611] R9为氢。

[0612] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0613] X为-CH₂-。

[0614] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0615] X为-CH₂-。

[0616] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0617] Y为-CH₂-、-CH(OH)-。

[0618] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0619] Y为-CH₂-。

[0620] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0621] R8、R9可以相同或不同,为氢、1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基、单-或二-1-4C-烷基氨基相同或不同地取代一次或多次)、1-4C-烷氧基或3-7C-环烷基,或者

[0622] 在-NR₈R₉的情况下,R8和R9与它们连接的氮一起还可以形成3-6C-杂环。

[0623] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0624] R10为氢、1-6C-烷基。

[0625] 本发明的另一方面为式(I)的化合物,其中

[0626] R11为1-4C-烷基(任选地由卤素、羟基相同或不同地取代一次或多次)或3-7C-环烷基。

[0627] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R6为氢,并且R5为氢。

[0628] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R6为氢,R5为氢,并且R4为未取代的苯基部分。

[0629] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R5为氢,并且R4

为未取代的苯基部分。

[0630] 在一优选实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R₆为氢,R₅为氢,R₄为未取代的苯基部分,并且A为N。

[0631] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R₁、R₂、R₃和R₇中至少两个不是氢。

[0632] 在上述方面的另一实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物,其中R₂和R₇不是氢,R₂优选为1-3C烷氧基、C(O)NR₈R₉,R₇为卤素、1-3C烷氧基、杂环基。

[0633] 本发明的另一实施方案是如权利要求书部分所公开的权利要求的化合物,其中定义根据如下文公开的优选或更优选的定义或者具体公开的示例性化合物及其亚组合的残基来限制。

[0634] 定义

[0635] 除非在权利要求书中另有定义,下文定义的组分可以任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、氰基、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR₈R₉、氰基、(=O)、-C(O)NR₈R₉、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。被卤素取代多次的烷基组分还包括完全卤化的烷基部分,例如CF₃。

[0636] 当组分包括多于一个部分时,例如-O-(1-6C-烷基)-3-7C-环烷基,可能的取代基的位置可以在这些部分中的任一个的任何合适的位置。在组分开头处的连字符标记连接至分子剩余部分的点。当环是取代的时,取代基可以在环的任何合适的位置,还可以在环氮原子上。

[0637] 当用于本说明书时,术语“包含”包括“由...组成”。

[0638] 如果在描述中提到“如上文所述”或“上文所述”,其指在本说明书内任何前述页面中作出的任何公开。

[0639] 在本发明理解内的“合适”表示化学上可能通过技术人员知识内的方法来制备。

[0640] “1-6C-烷基”是具有1-6个碳原子的直链或支化的烷基。实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、己基,优选1-4个碳原子(1-4C-烷基),更优选1-3个碳原子(1-3C-烷基)。本文提到的具有另一数目碳原子的其他烷基组分应当如上文所述来定义,同时考虑它们链的不同长度。通常称为“亚烷基”部分的包含烷基链(作为组分的两个其他部分之间的桥部分)的组分的这些部分按照上文烷基的定义来定义,包括链的优选长度,例如亚甲基、亚乙基、正亚丙基、异亚丙基、正亚丁基、异亚丁基、叔亚丁基。

[0641] “2-6C-烯基”是具有2-4个碳原子的直链或支化的烯基基团。实例为丁-2-烯基、丁-3-烯基(高烯丙基)、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)和乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))基团。

[0642] “2-6C-炔基”是具有2-4个碳原子的直链或支化的炔基基团。实例为丁-2-炔基、丁-3-炔基(高炔丙基)、丙-1-炔基、1-甲基丙-2-炔基(1-甲基炔丙基)、丙-2-炔基(炔丙基)和乙炔基基团。

[0643] “单-或二-1-4C-烷基氨基”基团,除了氮原子,独立地包含一个或两个上述1-4C-烷基基团。实例为甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和二异丙基氨基基团。

[0644] 在本发明含义内的“卤素”为碘、溴、氯或氟,优选在本发明含义内的“卤素”为氯或

氟,当卤素原子需要作为合成中的离去基团时,优选碘或溴。

[0645] “1-4C-卤代烷基”是具有1-4个碳原子的直链或支化的烷基,其中至少一个氢被卤素原子取代。实例为氯甲基或2-溴乙基。对于部分或完全氟化的C1-C4-烷基,考虑以下部分或完全氟化的基团,例如:氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基、1,2-二氟乙基、1,1,1-三氟乙基、四氟乙基和五氟乙基,其中优选氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟乙基、1,1-二氟乙基或1,1,1-三氟乙基。考虑术语1-4C-卤代烷基涵盖部分或完全氟化的C1-C4-烷基。

[0646] “1-6C-烷氧基”表示这样的基团,除了氧原子,其还包含具有1-6个碳原子的直链或支化的烷基基团。可以提到的实例为己氧基、戊氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、丙氧基、异丙氧基、乙氧基和甲氧基基团,优选甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

[0647] “3-7C-环烷基”代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基,优选环丙基。

[0648] “3-7C-环烷基氧基”或“-O-(3-7C-环烷基)”代表例如环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基或环庚基氧基,优选环丙基氧基。

[0649] “-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)”代表例如-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂-CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂-CH₂-环丁基、-O-CH₂-环戊基、-O-CH₂-CH₂-环戊基、-O-CH₂-环己基、-O-CH₂-CH₂-环己基。

[0650] “3-7C-杂环基”或“杂环基”表示单环或多环,优选单环或二环,更优选单环的非芳香杂环基团,其包含4-10个,优选4-7个环原子,以及多达3个,优选多达2个来自由N、O、S、SO、SO₂组成的系列的杂原子和/或杂基团。杂环基基团可以是饱和或不饱和的,并且除非另有说明,可以任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:1-4C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-烷氧基、羟基、氟或(=O),其中所述1-4C-烷基可以任选地由羟基进一步取代,并且双键氧原子连同任何合适位置的杂环的碳原子构成羰基。特别优选的杂环基团为4-至7-元单环饱和杂环基基团,其具有多达2个来自由O、N和S组成的系列的杂原子。通过实例的方式并按照优先级,可以提到以下基团:氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、氮杂环丁烷基、3-羟基氮杂环丁烷基、3-氟氮杂环丁烷基、3,3-二氟氮杂环丁烷基、吡咯烷基、3-羟基吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、3-羟基哌啶基、4-羟基哌啶基、3-氟哌啶基、3,3-二氟哌啶基、4-氟哌啶基、4,4-二氟哌啶基、哌嗪基、N-甲基-哌嗪基、N-(2-羟基乙基)-哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂环庚烷基、高哌嗪基、N-甲基-高哌嗪基。

[0651] 在-NR₈R₉的情况下,当R₈和R₉与它们连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”包括所有饱和或不饱和的非芳香杂环,其包含4-7个环原子,并且具有1或2个氮原子,或者1个氮原子和1个氧原子。3-6C-杂环可以任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:1-4C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-烷氧基、羟基、氟或(=O)(通过双键连接至环的碳原子的氧原子,因此形成羰基,其可以位于氮原子旁边,导致内酰胺部分,或者位于环的任何其他碳原子),其中所述1-4C-烷基可以任选地由羟基进一步取代。优选实例为氮杂环丁烷、3-羟基氮杂环丁烷、3-氟氮杂环丁烷、3,3-二氟氮杂环丁烷、吡咯烷、吡咯烷-2-酮、3-羟基吡咯烷、哌啶、3-羟基哌啶、4-羟基哌啶、3-氟哌啶、3,3-二氟哌啶、4-氟哌啶、4,4-二氟哌啶、1H-吡啶-2-酮、哌嗪、N-甲基-哌嗪、N-(2-羟基乙基)-哌嗪、吗啉。

[0652] 术语“杂环基氧基”或“-O-杂环基”表示与对术语杂环基定义相同的杂环部分,其中环中的C原子通过氧原子连接至分子的剩余部分。优选的杂环部分是未取代的,或者可以

任选地由取代基在环氮原子上取代,所述取代基选自:1-4C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-4C-烷氧基。

[0653] 术语“-O-(1-6C-烷基)-杂环基”或“-O-(1-6C-亚烷基)-杂环基”表示与对术语杂环基定义相同的杂环基部分,其中环通过-O-(1-6C烷基)间隔基连接至分子的剩余部分。包含一个或多个环氮原子的杂环部分优选通过环氮原子之一连接至-O-(1-6-烷基)间隔基。

[0654] “芳基”表示单环或双环芳香碳环基团,通常其具有6-10个碳原子;例如苯基或萘基。优选苯基。芳基部分可以被以下取代基相同或不同地取代一次或多次:羟基、卤素、氰基、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR_{8R9}、氰基、-C(O)NR_{8R9}、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁。在本发明的一实施方案中,如果苯基部分是取代基,则其是未取代的或仅被取代一次。

[0655] 术语“-(1-6C-烷基)-芳基”或“-(1-6C-亚烷基)-芳基”表示如上文定义的芳基基团,其通过直链或支化的烷基链连接至分子的剩余部分,优选-(CH₂)-芳基或-(CH₂CH₂)-芳基。特别优选苄基。

[0656] 术语“芳氧基”或“-O-芳基”表示与对术语芳基定义相同的芳基部分,其中环通过氧原子连接至分子的剩余部分。

[0657] 术语“-O-(1-6C-烷基)-芳基”或“-O-(1-6C-亚烷基)-芳基”表示与对术语芳基定义相同的芳基部分,其中环通过-O-(1-6C烷基)间隔基连接至分子的剩余部分。在这个上下文中优选的-O-(1-6C烷基)间隔基为-O-(CH₂)-或-O-(CH₂CH₂)-。特别优选苄氧基。

[0658] 术语“杂芳基”表示单环5-或6-元芳香杂环或者稠和双环芳香部分,其包括但不限于5-元杂芳基基团呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基(1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基或1,2,3-三唑基)、噻二唑基(1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基或1,2,4-噻二唑基)和噁二唑基(1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基或1,2,4-噁二唑基),以及6-元杂芳基基团吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和哒嗪基,以及稠环系统如苯并呋喃酮基-、硫代苯并呋喃酮基-、吲哚基-、异吲哚基-、二氢吲哚基-、二氢异吲哚基-、吲唑基-、苯并噻唑基-、苯并呋喃基-、苯并咪唑基-、苯并噁嗪酮基-、喹啉基-、异喹啉基-、喹唑啉基-、chinoxaliny-、噌啉基-、二氮杂萘基-、1,7-或1,8-二氮杂萘基-、苯并吡喃酮基-、异苯并吡喃酮基-、中氮茛基-、异苯并呋喃基-、氮杂吲哚基-、氮杂异吲哚基-、呋喃吡啶基-、呋喃嘧啶基-、呋喃吡嗪基-、呋喃哒嗪基-,优选的稠环系统为吲唑基。优选的5-或6-元杂芳基基团为呋喃基、噻吩基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。更优选的5-或6-元杂芳基基团为呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡咯-2-基、噻唑基、噁唑基、1,3,4-噻二唑基、1,3,4-噁二唑基、吡啶-2-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、吡嗪-2-基或哒嗪-3-基。

[0659] 术语“-(1-6C-烷基)-杂芳基”表示如上文定义的杂芳基基团,其通过直链或支化的烷基链连接至分子的剩余部分,优选-(CH₂)-杂芳基或-(CH₂CH₂)-杂芳基,其中特别优选-(CH₂)-杂芳基。

[0660] 术语“杂芳氧基”或“-O-杂芳基”表示与对术语杂芳基定义相同的杂芳基部分,其中环通过氧原子连接至分子的剩余部分。

[0661] 术语“-O-(1-6C-亚烷基)-杂芳基”表示与对术语杂芳基定义相同的杂芳基部分,其中环通过-O-(1-6C烷基)间隔基连接至分子的剩余部分。

[0662] 术语“-O-(1-6C-亚烷基)间隔基”在本发明的含义中可以变化以具有亚烷基链,所述亚烷基链具有1-6、1-5、1-4、1-3、1-2或1个碳原子。

[0663] NR8R9基团包括例如NH₂、N(H)CH₃、N(CH₃)₂、N(H)CH₂CH₃和N(CH₃)CH₂CH₃。在-NR8R9的情况下,当R8和R9与它们连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”如上文所定义。特别优选吡咯烷-2-酮、1H-吡啶-2-酮。

[0664] NH(CO)R₁₁基团包括例如NH(CO)CH₃、NH(CO)C₂H₅、NH(CO)C₃H₇、NH(CO)CH(CH₃)₂。

[0665] NHS(O)₂R₁₁基团包括例如NHS(O)₂CH₃、NHS(O)₂C₂H₅、NHS(O)₂C₃H₇、NHS(O)₂CH(CH₃)₂。

[0666] C(O)NR8R9基团包括例如C(O)NH₂、C(O)N(H)CH₃、C(O)N(CH₃)₂、C(O)N(H)CH₂CH₃、C(O)N(CH₃)CH₂CH₃或C(O)N(CH₂CH₃)₂。在-NR8R9的情况下,当R8和R9与它们连接的氮原子一起形成3-6C-杂环时,术语“3-6C-杂环”如上文所定义。

[0667] C(O)OR₁₀基团包括例如C(O)OH、C(O)OCH₃、C(O)OC₂H₅、C(O)OC₃H₇、C(O)OCH(CH₃)₂、C(O)OC₄H₉、C(O)OC₅H₁₁、C(O)OC₆H₁₃;对于C(O)O(1-6C烷基),烷基部分可以是直链或支化的。

[0668] 通常并且除非另有说明,杂芳基或杂亚芳基基团包括其所有可能的异构形式,例如其位置异构体。因此,对于一些说明性非限制性实例,术语吡啶基或亚吡啶基包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基;或者术语噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基。

[0669] 除非另有说明,如本文所述任选取代的组分可以在任何可能的位置互相独立地被取代一次或多次。当任何变量在任何组分中出现超过一次时,每个定义是独立的。

[0670] 在R₁或R₂的情况下,应当理解选自1-6C-烷基、2-6C-烯基、1-6C-烷氧基、3-7C-环烷基、芳基、杂芳基、-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(3-7C-环烷基)、-O-芳基、-O-(3-7C-杂环基)、-O-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基的基团可以任选地由取代基相同或不同地取代一次或多次,所述取代基选自:羟基、卤素、1-6C-烷基、1-4C-卤代烷基、1-6C-烷氧基、-NR8R9、氰基、(=O)、-C(O)NR8R9、-C(O)OR₁₀、-NHC(O)R₁₁、-NHS(O)₂R₁₁、杂芳基。

[0671] 优选地,基团-(1-6C-烷基)-芳基、-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-烷基)-杂芳基、-O-(1-6C-亚烷基)-(3-7C-环烷基)、-O-(1-6C-烷基)-(3-7C-杂环基)、-O-(1-6C-烷基)-芳基-O-(1-6C-烷基)-杂芳基在1-6C-烷基部分内未被取代,或者1-6C-烷基部分任选地由一个或两个氟原子取代。

[0672] 除非另有说明,本文提到的杂芳基、杂亚芳基或杂环基基团可以被它们的给定取代基或母体分子基团在任何可能的位置取代,例如在任何可取代的环碳或环氮原子。类似地,应当理解对于任何杂芳基或杂环基基团,可能通过任何合适的原子(如果化学上合适)连接至分子的剩余部分。除非另有说明,认为本文提到的具有不饱和价的杂芳基环或杂芳基环的任何杂原子具有氢原子以饱和价。除非另有说明,包含可季铵化的氨基-或亚氨基-类型环氮原子(-N=)的环可以优选不被所述取代基或母体分子基团在这些氨基-或亚氨基-类型环氮原子上季铵化。

[0673] 在本发明的化合物的特性的上下文中,术语“药物动力学谱”表示如在合适的实验

中测量的一个单一参数或其组合,包括渗透性、生物利用度、暴露,以及药效学参数如持续时间,或者药理作用的大小。具有改善的药物动力学谱的化合物可以例如以较低剂量使用以实现相同效果,可以实现较长的作用持续时间,或者可以实现两种效果的组合。

[0674] 本发明的化合物的盐包括所有无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐,特别是所有药学可接受的无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐,尤其是通常用于药学的所有药学可接受的无机和有机酸加成盐以及与碱形成的盐。

[0675] 本发明的一方面是本发明的化合物的盐,包括所有无机和有机酸加成盐,特别是所有药学可接受的无机和有机酸加成盐,尤其是通常用于药学的所有药学可接受的无机和有机酸加成盐。本发明的另一方面是与二或三羧酸形成的盐。

[0676] 酸加成盐的实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硝酸盐、硫酸盐、氨基磺酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、柠檬酸盐、D-葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸盐、丁酸盐、水杨酸盐、磺基水杨酸盐、乳酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、丙二酸盐、丙酮酸盐、乙酰乙酸盐、酒石酸盐、硬脂酸盐、苯磺酸盐(benzensulfonate)、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、3-羟基-萘甲酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、萘二磺酸盐以及三氟乙酸盐。

[0677] 与碱形成的盐的实例包括但不限于锂、钠、钾、钙、铝、镁、钛、葡甲胺、铵、任选衍生自 NH_3 或具有1-16个C-原子的有机胺的盐,例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺、N-甲基哌啶和胍盐。

[0678] 盐包括不溶于水的盐以及特别地水溶性的盐。

[0679] 根据本领域技术人员,例如当以结晶形式分离时,本发明的式(I)的化合物以及它们的盐可以包含变化量的溶剂。因此,本发明的式(I)的化合物的所有溶剂合物和特别地所有水合物以及本发明的式(I)的化合物的盐的所有溶剂合物和特别地所有水合物包括在本发明的范围内。

[0680] 在本发明中术语“组合”如本领域技术人员已知地使用,并且可以作为固定组合、非固定组合或成套部件(kit-of-parts)存在。

[0681] 在本发明中“固定组合”如本领域技术人员已知地使用,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分在一个单位剂量或单一实体中一起存在。“固定组合”的一个实例是这样的药物组合物,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于混合物中用于同时给药,例如在制剂中。“固定组合”的另一实例是这样的药物组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于一个单元中但不在混合物中。

[0682] 在本发明中非固定组合或“成套部件”如本领域技术人员已知地使用,并且定义为这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分存在于超过一个单元中。非固定组合或成套部件的一个实例是这样的组合,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分分开地存在。非固定组合或成套部件的组分可以分开、顺序、同时(simultaneously)、同时(concurrently)或按时间顺序交错给药。

[0683] 术语“(化疗)抗癌剂”包括但不限于(i)烷化/氨基甲酰化剂如环磷酰胺(Endoxan®)、异环磷酰胺(Holoxan®)、塞替派(Thiotepa Lederle®)、美法仑

(Aikeran®)或氯乙基亚硝脒(BCNU);(ii)铂衍生物如顺铂(Platinex® BMS)、奥沙利铂(Eloxatin®)、沙铂或卡铂(Cabroplat® BMS);(iii)抗有丝分裂剂/微管蛋白抑制剂如长春花生物碱(长春新碱、长春碱、长春瑞滨),紫杉烷类如紫杉醇(Taxol®)、多西他赛(Taxotere®)和类似物及其新制剂和缀合物(如具有结合至白蛋白的紫杉醇的纳米颗粒制剂Abraxane®),埃坡霉素如埃坡霉素B(Patupilone®)、氮杂埃坡霉素(Ixabepilone®)或沙戈匹隆(Sagopilone);(iv)拓扑异构酶抑制剂如蒽环霉素(例如多柔比星/Adriablastin®)、表鬼臼毒素(例如依托泊苷/Etopophos®)以及喜树碱和喜树碱类似物(例如伊立替康/Camptosar®或托泊替康/Hycamtin®);(v)嘧啶拮抗剂如5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(Xeloda®)、阿糖胞苷(Arabinosylcytosine)/阿糖胞苷(Cytarabin)(Alexan®)或吉西他滨(Gemzar®);(vi)嘌呤拮抗剂如6-巯嘌呤(Puri-Nethol®)、6-巯鸟嘌呤或氟达拉滨(Fludara®)以及(vii)叶酸拮抗剂如甲氨蝶呤(Farmitrexat®)或培美曲塞(pemetrexed)(Alimta®)。

[0684] 术语“靶标特异性抗癌剂”包括但不限于(i)激酶抑制剂如伊马替尼(Glivec®)、ZD-1839/吉非替尼(Iressa®)、Bay43-9006(索拉非尼, Nexavar®)、SU11248/舒尼替尼(Sutent®)、OSI-774/厄洛替尼(Tarceva®)、达沙替尼(Sprycel®)、拉帕替尼(Tykerb®),或者还参见下文,伐他拉尼、凡德他尼(Zactima®)或帕唑帕尼;(ii)蛋白酶体抑制剂如PS-341/硼替佐米(Velcade®);(iii)组蛋白脱乙酰酶抑制剂如SAHA(Zolinza®)、PXD101、MS275、MGCD0103、缩肽/FK228、NVP-LBH589、丙戊酸(VPA)、CRA/PCI24781、ITF2357、SB939和丁酸酯(iv)热休克蛋白90抑制剂如17-丙烯基氨基格尔德霉素(17-allylaminogeldanamycin)(17-AAG)或17-二甲基氨基格尔德霉素(17-dimethylaminogeldanamycin)(17-DMAG);(v)血管靶向剂(VTA)如考布他汀A4磷酸酯或AVE8062/AC7700以及抗血管生成药如VEGF抗体,例如贝伐珠单抗(Avastin®),或者KDR酪氨酸激酶抑制剂如PTK787/ZK222584(Vatalanib®)或凡德他尼(Zactima®)或帕唑帕尼;(vi)单克隆抗体如曲妥珠单抗(Herceptin®)、利妥昔单抗(美罗华/Rituxan®)、阿仑珠单抗(Campath®)、托西莫单抗(Bexxar®)、C225/西妥昔单抗(Erbitux®)、阿瓦斯丁(见上文)或帕尼单抗(Vectibix®)以及单克隆抗体的突变体和缀合物,例如吉妥珠单抗奥佐米星(Mylotarg®)或替伊莫单抗(Zevalin®),以及抗体片段;(vii)基于寡核苷酸的治疗剂如G-3139/奥利美生(Genasense®)或者DNMT1抑制剂MG98;(viii)Toll样受体/TLR9激动剂如Promune®,TLR7激动剂如咪喹莫德(Aldara®)或艾托立宾及其类似物,或者TLR7/8激动剂如瑞喹莫德,以及免疫刺激RNA如TLR7/8激动剂;(ix)蛋白酶抑制剂;(x)激素治疗剂如抗雌激素剂(例如他莫昔芬或雷洛昔芬)、抗雄激素剂(例如氟他胺或康士德)、LHRH类似物(例如亮丙立德、戈舍瑞林或曲普瑞林)以及芳化酶抑制剂(例如弗隆、瑞宁得(Arimedex))

或阿诺新)。

[0685] 其他“靶标特异性抗癌剂”包括博来霉素、类视黄醇如全反式视黄酸(ATRA)、DNA甲基转移酶抑制剂如5-氮杂-2'-脱氧胞苷(地西他滨, **Dacogen®**)和5-氮杂胞苷(**Vidaza®**)、阿拉诺新、细胞因子如白介素-2、干扰素如干扰素 $\alpha 2$ 或干扰素- γ 、bcl2拮抗剂(例如ABT-737或类似物)、死亡受体激动剂如TRAIL、DR4/5激动性抗体、FasL以及TNF-R激动剂(例如TRAIL受体激动剂如马帕木单抗或来沙木单抗)。

[0686] 抗癌剂的具体实例包括但不限于5FU、放线菌素D(actinomycin D)、阿巴瑞克、阿昔单抗、阿柔比星、阿达帕林、阿仑珠单抗、六甲蜜胺、氨鲁米特、氨普立糖、氨柔比星、阿那曲唑、安西他滨、青蒿素、硫唑嘌呤、巴利昔单抗、苯达莫司汀、贝伐珠单抗、BEXXAR、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、溴尿苷、白消安、CAMPATH、卡培他滨、卡铂、卡波醌、卡莫司汀、西曲瑞克、苯丁酸氮芥、氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯米芬、环磷酰胺、达卡巴嗪、达克珠单抗、放线菌素D(DACTINOMYCIN)、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地洛瑞林、右雷佐生、多西他赛、去氧氟尿苷、多柔比星、屈洛昔芬、屈他雄酮、依地福新、依氟鸟氨酸、乙嘧替氟、表柔比星、环硫雄醇、依他铂、爱必妥、厄洛替尼、雌莫司汀、依托泊苷、依西美坦、法倔唑、非那雄胺、氟尿苷、氟胞嘧啶、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、福美坦、膦甲酸、磷雌酚、福莫司汀、氟维司群、吉非替尼、GENASENSE、吉西他滨、格列卫、戈舍瑞林、胍立莫司、赫赛汀、伊达比星、碘苷、异环磷酰胺、伊马替尼、英丙舒凡、英利昔单抗、伊立替康、伊沙匹隆、兰瑞肽、拉帕替尼、来曲唑、亮丙瑞林、洛铂、洛莫司汀、亮丙立德(LUPROLIDE)、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、美妥替哌、米铂、米非司酮、米替福新、米立司亭、米托胍脲、二溴卫矛醇、丝裂霉素、米托蒽醌、咪唑立宾、莫特沙芬、MYLOTARG、那托司亭、奈巴库单抗(NEBAZUMAB)、奈达铂、尼鲁米特、尼莫司汀、奥曲肽、奥美昔芬、奥沙利铂、紫杉醇、帕利珠单抗、帕尼单抗、帕妥匹隆、帕唑帕尼、培门冬酶、培非司亭、培美曲塞、喷曲肽、喷司他丁、培磷酰胺、哌泊舒凡、吡柔比星、普卡霉素、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、丙帕锗、丙螺氯铵、雷洛昔芬、雷替曲塞、雷莫司汀、豹蛙酶、拉布立酶、雷佐生、利妥昔单抗、利福平、利曲舒凡、罗莫肽、芦波妥林、沙戈匹隆、沙格司亭、沙铂、西罗莫司、索布佐生、索拉非尼、螺莫司汀、链佐星、舒尼替尼、他莫昔芬、他索纳明、替加氟、替莫泊芬、替莫唑胺、替尼泊苷、睾内酯、塞替派、胸腺法新、硫米嘌呤、托泊替康、托瑞米芬、TRAIL、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、三亚胺醌、三甲曲沙、曲普瑞林、曲磷胺、乌瑞替派、戊柔比星、伐他拉尼、凡德他尼、维替泊芬、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨、伏氯唑、ZEVALIN以及ZOLINZA。

[0687] 本发明的化合物和它们的盐可以互变异构体的形式存在,这包括在本发明的实施方案中。

[0688] 根据它们的结构,本发明的化合物可以不同的立体异构形式存在。这些形式包括构型异构体或任选存在的构象异构体(对映体和/或非对映异构体,包括那些阻转异构体)。因此本发明包括对映体、非对映异构体及其混合物。从对映体和/或非对映异构体的这些混合物,用本领域已知的方法可以分离纯立体异构形式,优选色谱方法,特别是利用非手性或手性相的高压液相色谱(HPLC)。本发明还包括独立于比例的上述立体异构体的所有混合物,包括外消旋物。

[0689] 本发明的一些化合物和盐可以不同的结晶形式(多晶型物)存在,这在本发明的范

围内。

[0690] 此外,式(I)的化合物的衍生物以及转化为式(I)的化合物的衍生物的盐或者生物系统中衍生物的盐(生物前体或前药)涵盖在本发明内。所述生物系统例如哺乳动物生物体,特别是人个体。例如,生物前体通过代谢过程转化为式(I)的化合物或其盐。

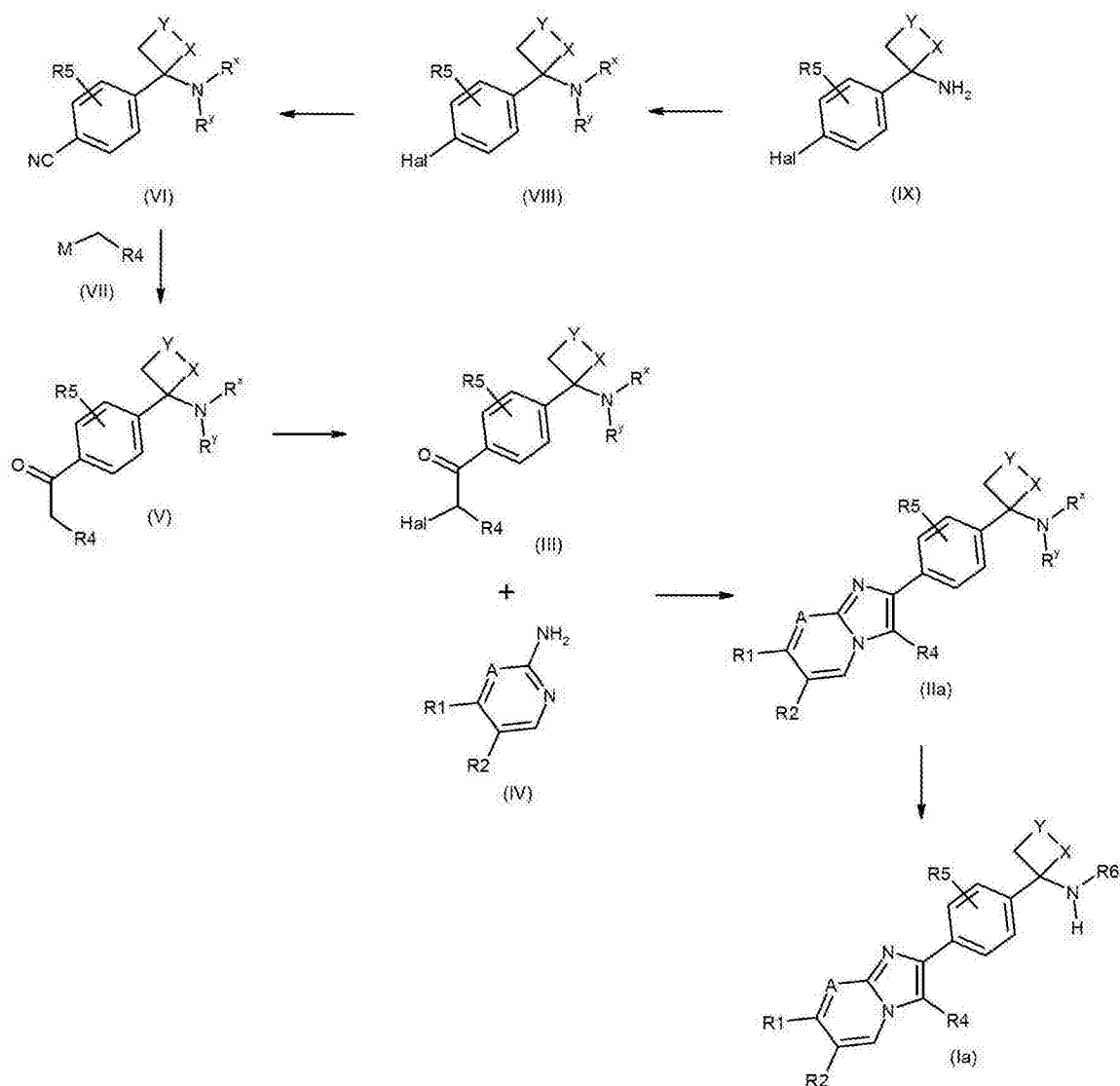
[0691] 如下文所述用于合成权利要求1-5的化合物的中间体以及它们用于合成权利要求1-5的化合物的用途是本发明的另一方面。优选中间体是如下文公开的中间体实例。

[0692] 本发明的化合物可以制备如下。

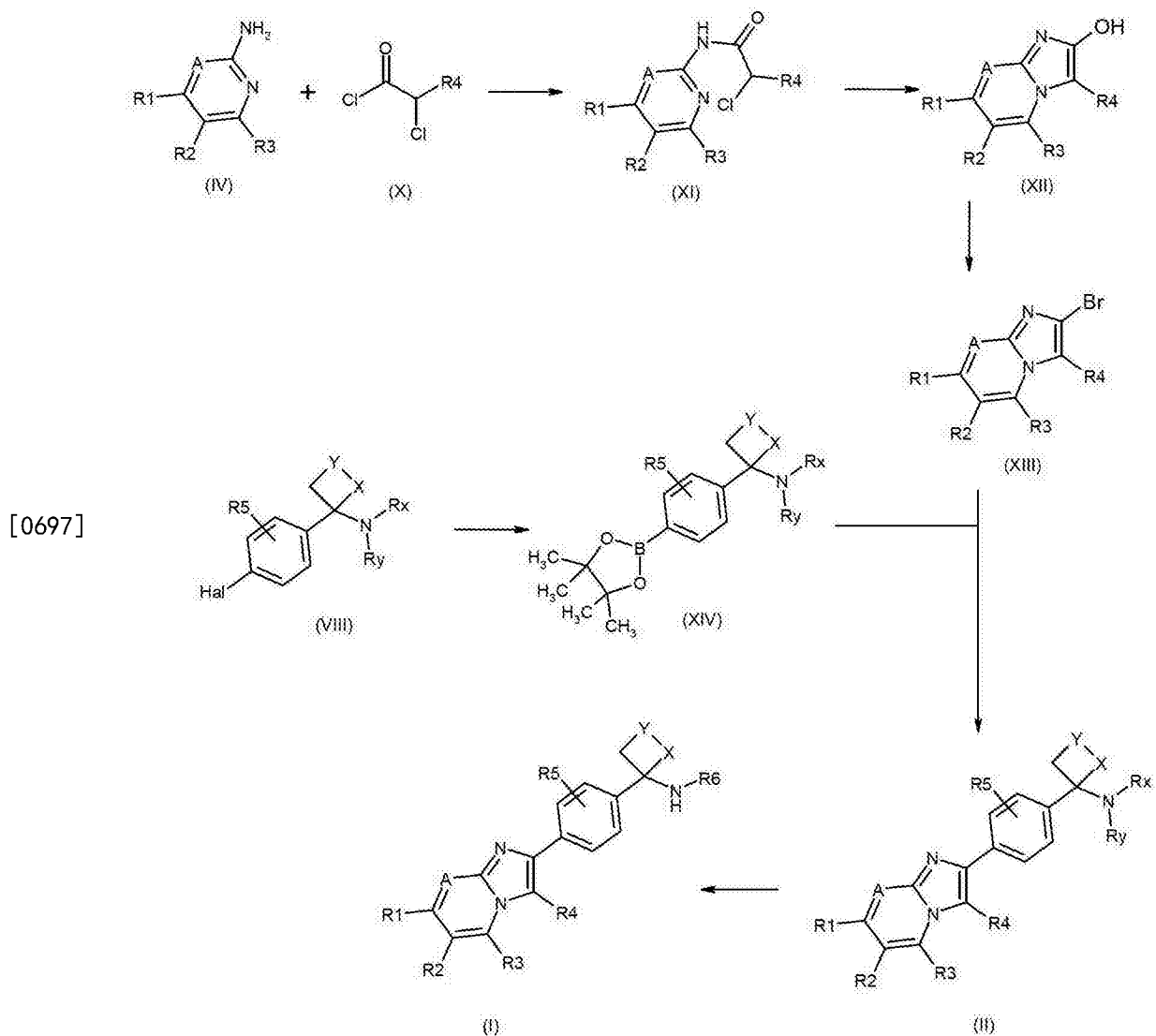
[0693] 本发明的化合物可以根据以下方案1或2来制备。

[0694] 方案1:

[0695]



[0696] 方案2:



[0698] 其中A、X、Y、R1、R2、R3、R4、R5和R6具有上文和权利要求书中定义的含义,其中Rx具有R6的含义,并且还可以为保护基团;Ry为H或保护基团,其中Rx与Ry一起,或者Y与Rx一起可以形成环状保护基团;Ha1为卤素,优选Cl、Br或I;M为金属部分,例如-Li、-MgCl、-MgBr。

[0699] 方案2的式(I)的化合物涵盖方案1的式(Ia)的化合物,并且方案2的式(II)的化合物涵盖方案1的式(IIa)的化合物。

[0700] 通式(I)/(Ia)的化合物可以制备自通式(II)/(IIa)的化合物。Ry可以任选地为R6,或者保护基团,或者需要进一步操作的其他这样的前体。例如,通式(II)的化合物中的Rx可以为保护基团,如Boc基团、-CO(OtBu)。因此在本发明的特别的实施方案中,保护基团为Boc基团。因此通式(I)的化合物的制备可以通过使用适当的脱保护反应来完成,例如在Boc基团的情况下,酸性反应条件,例如,用4M氯化氢在二噁烷中的溶液,在适当的溶剂中,例如DCM和甲醇,在环境温度下。通常通过使用例如技术人员已知的碱如碳酸氢盐、胺碱如Hunig's碱(二异丙基乙胺)、氢氧化钠、氨,或者通过用甲醇/氨从PoraPak™柱洗脱化合物来将所得的铵盐转化为游离胺。脱保护Boc基团的其他条件,或者可以适合用于封闭通式(II)的化合物中的氨基官能度的其他保护基团,包括它们的合成和脱保护在例如T.W.Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1999, 3rd Ed. 或

P.Kocienski, Protecting Groups, Thieme Medical Publishers, 2000中找到。相似地,当R_y不是H时,则R_y为保护基团,例如当R_x和R_y一起形成环状保护基团如邻苯二酰胺时。

[0701] 此外,通式(II)/(IIa)的化合物可以包含官能度,所述官能度本身可以进一步修饰,因此允许在A、R₁或R₂基团中引入期望的官能度。这类转化包括氧化、还原、亲核取代、亲电取代、自由基反应或金属促进的反应如金属辅助的交叉偶联反应,例如Suzuki、Stille或Heck反应等。相似地,通式(I)的化合物也可以这种方式修饰以提供本发明的其他化合物,只要转化不在-NHR₆基团引起不需要的副反应。

[0702] 通过使用适当的环化反应,通式(IIa)的化合物可以制备自通式(III)的中间体酮和通式(IV)的杂环胺。例如,通式(IIa)的化合物可以通过在50°C-150°C升高的温度下于适当的溶剂(例如DMF、乙醇或异丙醇)中反应(III)和(IV)来制备。使用碱性添加剂如叔胺,例如三乙胺或二异丙胺,或者诸如分子筛的添加剂可以是有益的。

[0703] 通式(IV)的化合物是可商购的,可以利用实施例中描述的方法制备,可以利用已知的方法制备,或者可以通过本领域技术人员已知的类似方法制备。

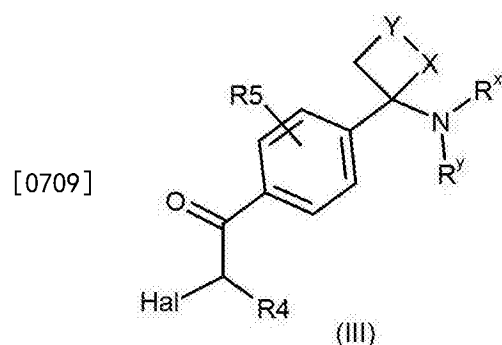
[0704] 通式(III)的化合物可以通过使用适当的卤化反应制备自通式(V)的酮。例如,在卤素为Br的情况下,合适的溴化反应,例如通过在合适的温度(例如0°C至环境温度)下于合适的溶剂(如THF)中反应通式(V)的酮与三溴化吡啶鎓(pyridinium hydrobromide perbromide)。

[0705] 通式(V)的化合物可以利用已知的方法制备自通式(VI)的化合物,例如通过添加合适的有机金属试剂(VII),在合适的溶剂中,例如醚溶剂,如THF,在低温下,例如-78°C至-10°C,优选-30°C至-10°C。优选的有机金属试剂例如有机镁试剂,其中M为-MgCl或-MgBr,更优选-MgCl。

[0706] 通式(VI)的化合物可以利用已知的方法制备自通式(VIII)的化合物,例如通过钯催化的氰化反应,利用合适的催化剂如四(三苯膦)钯(0)[Pd(PPh₃)₄],合适的氰基来源如二氰化锌,合适的溶剂如DMF,其中干DMF可以是有益的,以及升高的温度,例如高达溶剂的沸点,优选在80°C下。

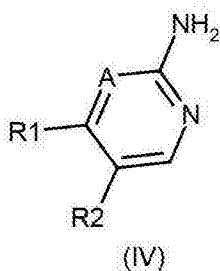
[0707] 通式(VIII)和(IX)的化合物是可商购的,可以利用下文描述的方法制备,可以利用已知的方法制备,或者可以通过本领域技术人员已知的类似方法制备。

[0708] 因此本发明的一方面是制备通式(I)的化合物的方法,其特征在于使式(III)的化合物与式(IV)的化合物反应,形成式(II)的化合物



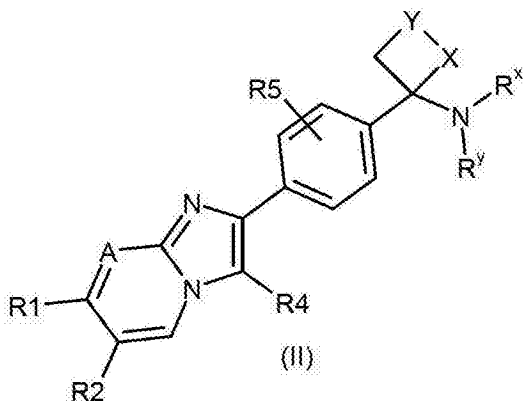
[0710] 其中R₄、R₅和R₆,X和Y具有权利要求1中的含义,并且R_x为R₆或保护基团;R_y为氢或保护基团,或者R_x与R_y一起,或Y与R_x一起可以形成环状保护基团,HaI为卤素,

[0711]



[0712] 其中R1、R2、R3和A具有权利要求1中的含义，

[0713]

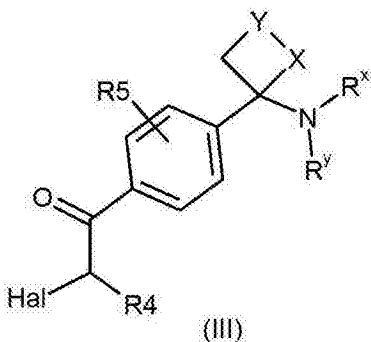


[0714] 其任选地随后脱保护以形成通式(I)的化合物。

[0715] 本发明的一优选方面是根据实施例制备权利要求1-5的化合物的方法。

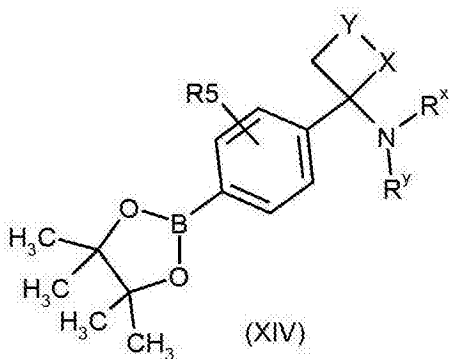
[0716] 本发明的另一方面是通式(III)的中间体及其用于制备通式(I)的化合物的用途

[0717]

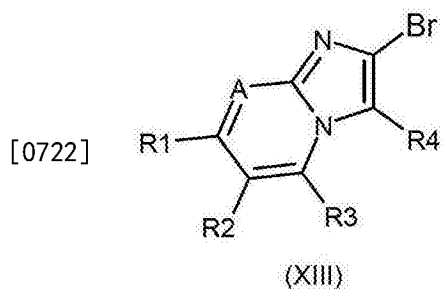
[0718] 其中R4、R5和R6, X和Y具有权利要求1中的含义, 并且R_x为R6或保护基团; R_y为氢或保护基团, 或者R_x与R_y一起, 或Y与R_x一起可以形成环状保护基团, Hal为卤素。

[0719] 本发明的另一方面是制备权利要求1的通式(I)的化合物的方法, 其特征在于使式(XIV)的化合物与下式(XIII)的化合物反应, 以便任选地在脱保护后获得式(I)的化合物

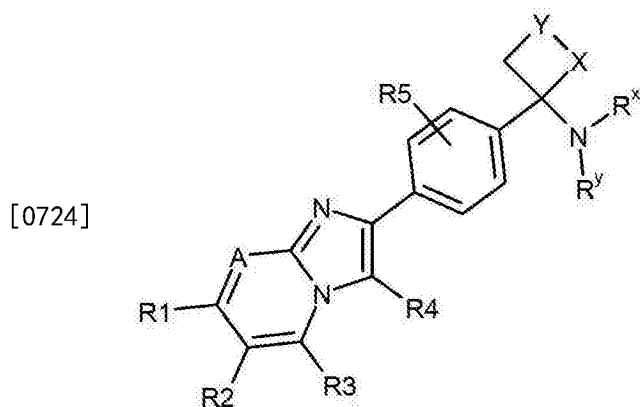
[0720]

[0721] 其中R5、R6和X和Y具有如权利要求1中定义的含义, 并且R_x为R6或保护基团; R_y为

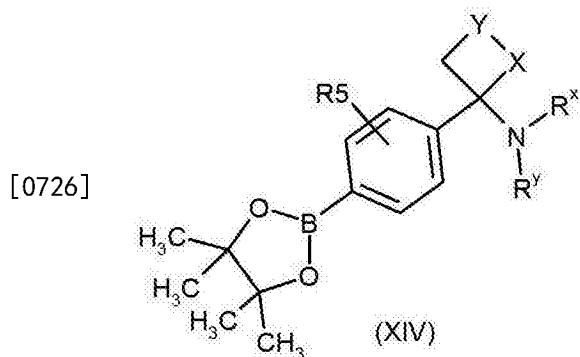
氢或保护基团,或者R_x与R_y一起,或Y与R_x一起可以形成环状保护基团,任选地氨基因此受保护,



[0723] 其中R₁、R₂、R₃、A和R₄具有如权利要求1中定义的含义,



[0725] 本发明的另一方面是通式XIV的中间体化合物以及其用于制备通式(I)的化合物的用途



[0727] 其中R₅、R₆和X和Y具有如权利要求1中定义的含义,并且R_x为R₆或保护基团;R_y为氢或保护基团,或者R_x与R_y一起,或Y与R_x一起可以形成环状保护基团。

[0728] 对于上文所述的两种方法,优选R_x为R₆或保护基团,并且R_y为氢或保护基团。在本发明的一实施方案中,R_x/R_y之一为保护基团,并且另一个为氢。特别优选的保护基团是实验部分中公开的保护基团。

[0729] 本领域技术人员已知如果在起始或中间体化合物中有许多反应中心,可能必需通过保护基团暂时封闭一个或多个反应中心以允许反应在期望的反应中心特异性进行。大量证实的保护基团的用途的详细描述在例如T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,1999,3rdEd.或P.Kocienski,Protecting Groups,Thieme Medical Publishers,2000中找到。

[0730] 以本身已知的方式分离并纯化本发明的化合物,例如通过在真空中蒸馏去除溶剂

并重结晶获得自合适的溶剂的残余物,或者使其进行通常的纯化方法之一,例如在合适的支持材料上色谱。此外,具有足够碱性或酸性官能度的本发明的化合物的反相制备HPLC可以导致盐的形成,例如,在足够碱性的本发明的化合物的情况下,如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在足够酸性的本发明的化合物的情况下,如铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化为其游离碱或游离酸形式,或者作为盐用于随后的生物学测定。此外,分离本发明的化合物期间的干燥过程可以不完全去除痕量的共溶剂,特别是例如甲酸或三氟乙酸,以便给出溶剂合物或包合配合物。本领域技术人员会认识到哪种溶剂合物或包合配合物对用于随后的生物学测定是可接受的。应当理解如本文所述分离的本发明的化合物的具体形式(例如盐、游离碱、溶剂合物、包合配合物)不必是唯一形式,其中所述化合物可以应用于生物学测定以便定量具体生物学活性。

[0731] 本发明的式(I)的化合物的盐可以通过将游离化合物溶于合适的溶剂(例如酮如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮,醚如二乙基醚、四氢呋喃或二噁烷,氯化烃如二氯甲烷或氯仿,或者低分子量脂族醇如甲醇、乙醇或异丙醇)来获得,所述溶剂包含期望的酸或碱,或者然后向其加入期望的酸或碱。酸或碱可以用于盐制备,取决于是否考虑单或多元酸或碱,并且取决于期望哪种盐,以等摩尔量的比例或与其不同的比例。通过过滤、再沉淀、用盐的非溶剂沉淀或通过蒸发溶剂来获得盐。获得的盐可以转化为游离化合物,反过来,游离化合物可以转化为盐。通过这种方式,可以作为过程产物在工业规模的制备中获得的药学不可接受的盐可以通过本领域技术人员已知的方法转化为药学可接受的盐。

[0732] 本发明的化合物和盐的纯非对映体和纯对映体可以例如通过不对称合成、通过在合成中使用手性起始化合物以及通过分离合成中获得的对映体和非对映体混合物来获得。

[0733] 对映体和非对映体混合物可以通过本领域技术人员已知的方法分为纯对映体和纯非对映体。优选地,非对映体混合物通过结晶(特别是分级分离结晶)或色谱来分离。对映体混合物可以例如通过与手性辅助剂形成非对映体,拆分获得的非对映体并去除手性辅助剂来获得。作为手性辅助剂,例如,手性酸可以用来分离对映体碱,如扁桃酸,并且手性碱可以用来通过形成非对映体盐来分离对映体酸。此外,非对映体衍生物如非对映体酯可以分别利用手性酸或手性醇作为手性辅助剂分别从醇的对映体混合物或酸的对映体混合物形成。此外,非对映体配合物或非对映体包合物可以用于分离对映体混合物。或者,对映体混合物可以利用色谱中的手性分离柱来分离。分离对映体的另一合适的方法为酶促分离。

[0734] 本发明的一优选方面是根据实施例制备权利要求1-5的化合物的方法。

[0735] 任选地,式(I)的化合物可以转化为它们的盐,或者任选地,式(I)的化合物的盐可以转化为游离化合物。相应的方法对于技术人员是常规的。

[0736] 任选地,式(I)的化合物可以转化为它们的N-氧化物。N-氧化物还可以通过中间体的方式引入。N-氧化物可以通过在合适的温度如0°C-40°C下,于适当的溶剂如二氯甲烷中用氧化剂如间-氯过苯甲酸处理适当的前体来制备。形成N-氧化物的其他相应方法对于技术人员是常规的。

[0737] 商业用途

[0738] 本发明的式(I)的化合物和式(I)的化合物的立体异构体此后称为本发明的化合物。特别地,本发明的化合物是药学可接受的。本发明的化合物具有有价值的药学特性,这使得它们可商业利用。特别地,它们抑制Pi3K/Akt途径并表现出细胞活性。预期它们可商业

应用于疾病(例如依赖于过度激活的Pi3K/Akt的疾病)的治疗。PI3K/AKT途径的异常激活对于人肿瘤的起始和维持是必不可少的步骤,因此其抑制,例如用AKT抑制剂抑制理解为治疗人肿瘤的有效方法。最近的综述参见Garcia-Echeverria et al(Oncogene,2008,27,551-5526)。

[0739] 在本发明中细胞活性和类似术语如本领域技术人员已知地使用,例如磷酸化的抑制、细胞增殖的抑制、凋亡的诱导或化疗增敏。

[0740] 在本发明中化疗增敏和类似术语如本领域技术人员已知地使用。这些刺激物包括例如死亡受体和存活途径的效应物以及细胞毒性/化疗和靶向剂和最终的放射治疗。根据本发明,凋亡的诱导和类似术语用来鉴定在与化合物接触的细胞中执行程序性细胞死亡的化合物或者与常规用于治疗的其他化合物联合的化合物。

[0741] 在本发明中凋亡如本领域技术人员已知地使用。在与本发明的化合物接触的细胞中诱导凋亡可能不必与细胞增殖的抑制偶联。优选地,增殖的抑制和/或凋亡的诱导对于具有异常细胞生长的细胞是特异性的。

[0742] 此外,本发明的化合物在细胞和组织中抑制蛋白激酶活性,引起朝向去磷酸化底物蛋白的转变,并且作为功能性结果,例如凋亡的诱导、细胞周期阻滞和/或对化疗和靶标特异性癌症药物致敏。在一优选实施方案中,PI3K/Akt途径的抑制单独或与标准细胞毒性或靶向癌症药物联合诱导如本文所述的细胞效应。

[0743] 除了发现AKT信号途径的抑制会抑制氧诱导的视网膜病变模型中的视网膜新血管形成,还显示AKT抑制对脉络膜新血管形成的潜在治疗用途(Wang et al.,Acta Histochem.Cytochem.44(2):103-111,2011;Yang et al.,Investigative Ophthalmology&Visual Science(IOVS),April2009,Vol.50,No.4)。这些结果导致这样的结论,AKT抑制可以为与眼部新血管形成相关的眼部疾病如AMD、MD和糖尿病视网膜病变提供可用的治疗。

[0744] 因此本发明的一实施方案包括治疗与眼部新血管形成相关的眼部疾病(特别是AMD、MD和糖尿病视网膜病变)的方法以及这些化合物用于治疗所述疾病的用途,所述方法包括给予通式(I)的化合物。

[0745] 本发明的化合物表现出抗增殖和/或促凋亡和/或化疗增敏特性。因此,本发明的化合物可用于治疗过度增殖性病症,特别是癌症。因此,本发明的化合物可用来在患有过度增殖性病症如癌症的哺乳动物如人中诱导抗增殖和/或促凋亡和/或化学增敏效应。

[0746] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐,其用于治疗 and/或预防,优选治疗(过度)增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,这包括良性瘤形成和恶性瘤形成,特别是恶性瘤形成,包括如下文公开的癌症和肿瘤类型。

[0747] 本发明的化合物在哺乳动物如人中表现出抗增殖和/或促凋亡特性,这是由于癌细胞的代谢活性的抑制,所述癌细胞尽管在不利的生长条件如葡萄糖耗尽、低氧或其他化学压力下仍能够存活。

[0748] 因此,本发明的化合物可用于治疗、改善或预防如本文所述的良性或恶性行为的疾病,例如用于抑制细胞瘤形成。

[0749] 在本发明中瘤形成如本领域技术人员已知地使用。良性瘤形成描述为细胞的过度增殖,不能在体内形成侵袭性、转移性肿瘤。相比之下,恶性瘤形成描述为具有多种细胞和

生物化学异常的细胞,能够形成全身性疾病,例如在远端器官中形成肿瘤转移。

[0750] 本发明的化合物可以优选用于治疗恶性瘤形成。可用本发明的化合物治疗的恶性瘤形成的实例包括实体和血液系统肿瘤。实体瘤可以示例为乳腺、膀胱、骨、脑、中枢和周围神经系统、结肠、内分泌腺(例如甲状腺和肾上腺皮质)、食道、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾(kidney)、肝、肺、喉和下咽、间皮瘤、卵巢、胰、前列腺、直肠、肾(renal)、小肠、软组织、睾丸、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的肿瘤。恶性瘤形成包括遗传性癌症,示例有视网膜母细胞瘤和维耳姆斯瘤。此外,恶性瘤形成包括所述器官中的原发性肿瘤以及远端器官中相应的继发性肿瘤(“肿瘤转移”)。血液系统肿瘤可以示例为白血病和淋巴瘤的侵袭性和惰性形式,即非霍奇金病、慢性和急性髓性白血病(CML/AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、霍奇金病、多发性骨髓瘤以及T-细胞淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤形成、副肿瘤性综合征和未知原发部位的癌症以及AIDS相关的恶性肿瘤。

[0751] 作为优选的实施方案,本发明还包括治疗黑素瘤、NSCLC、脑-乳腺-和前列腺癌的方法以及通式(I)的化合物用于所述治疗的用途,所述方法包括给予通式(I)的化合物。

[0752] 应当注意到恶性瘤形成不要求要求在远端器官中形成转移。某些肿瘤通过它们的侵袭性生长特性对原发器官本身产生破坏性影响。这些可以导致组织和器官结构的破坏,最终导致指定器官功能的衰竭和死亡。

[0753] 抗药性对于标准癌症疗法的频繁失败特别重要。这种抗药性是由各种细胞和分子机制引起的。抗药性的一方面是由用PKB/Akt作为关键信号传导激酶的抗凋亡存活信号的组成性激活引起的。Pi3K/Akt途径的抑制导致对标准化疗或靶标特异性癌症疗法的重新致敏。结果,本发明的化合物的商业适用性不限于癌症患者的第一线治疗。在一优选实施方案中,具有对癌症化疗或靶标特异性抗癌药物的抗性的癌症患者还适合用这些化合物治疗,用于例如第二线或第三线治疗循环。特别地,本发明的化合物可以与标准化疗或靶向药物联用以使肿瘤对这些物质重新敏化。

[0754] 本发明的化合物适合治疗、预防或改善如上文所述的良性和恶性行为的疾病,例如良性或恶性瘤形成,特别是癌症,尤其是对Pi3K/Akt途径抑制敏感的癌症。

[0755] 本发明还包括治疗、预防或改善患有上述疾病状况、疾病(illness)、病症或疾病之一的哺乳动物(包括人)的方法,优选治疗哺乳动物,包括人。所述方法的特征在于将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予需要这样的治疗的个体。

[0756] 本发明还包括治疗、预防或改善哺乳动物(包括人)中对Pi3K/Akt途径的抑制应答的疾病的方法,优选治疗哺乳动物(包括人)中对Pi3K/Akt途径的抑制应答的疾病,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予所述哺乳动物。

[0757] 本发明还包括抑制细胞中的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予需要这样的治疗的患者。

[0758] 本发明还包括治疗哺乳动物中良性或恶性行为的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症的方法,例如癌症,特别是任何上述那些癌症疾病,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予所述哺乳动物。

[0759] 本发明还包括在哺乳动物中抑制细胞过度增殖或阻滞异常细胞生长的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予所述哺乳

动物。

[0760] 本发明还包括在良性或恶性肿瘤形成(特别是癌症)的治疗中诱导凋亡的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予需要这样的治疗的个体。

[0761] 本发明还包括抑制细胞中的蛋白激酶活性的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予需要这样的治疗的患者。

[0762] 本发明还包括在哺乳动物中对化疗或靶标特异性抗癌剂增敏的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予所述哺乳动物。

[0763] 本发明还包括治疗哺乳动物(包括人)中的良性和/或恶性肿瘤形成(特别是恶性肿瘤形成,尤其是癌症)的方法,所述方法包括将药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本发明的化合物给予所述哺乳动物。

[0764] 本发明还包括治疗实体和血液系统肿瘤的方法,其中实体瘤可以示例为乳腺、膀胱、骨、脑、中枢和周围神经系统、结肠、内分泌腺(例如甲状腺和肾上腺皮质)、食道、子宫内膜、生殖细胞、头和颈、肾(kidney)、肝、肺、喉和下咽、间皮瘤、卵巢、胰、前列腺、直肠、肾(renal)、小肠、软组织、睾丸、胃、皮肤、输尿管、阴道和外阴的肿瘤。恶性肿瘤形成包括遗传性癌症,示例有视网膜母细胞瘤和维耳姆斯瘤。此外,恶性肿瘤形成包括所述器官中的原发性肿瘤以及远端器官中相应的继发性肿瘤(“肿瘤转移”),并且血液系统肿瘤可以示例为白血病和淋巴瘤的侵袭性和惰性形式,即非霍奇金病、慢性和急性髓性白血病(CML/AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、霍奇金病、多发性骨髓瘤以及T-细胞淋巴瘤。还包括骨髓增生异常综合征、浆细胞瘤形成、副肿瘤性综合征和未知原发部位的癌症以及AIDS相关的恶性肿瘤。

[0765] 本发明还涉及所述化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防和/或改善一种或多种所述疾病,优选用于治疗一种或多种所述疾病。

[0766] 本发明还涉及所述化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防或改善,优选治疗过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,例如良性或恶性肿瘤形成,特别是恶性肿瘤形成,尤其是癌症,特别是上文提到的癌症疾病和肿瘤类型。

[0767] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防或改善,优选治疗良性或恶性肿瘤形成,特别是恶性肿瘤形成,尤其是癌症,例如任何上述那些癌症疾病和肿瘤类型。

[0768] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐,其用于治疗 and/或预防,优选治疗(过度)增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,这包括良性瘤形成和恶性肿瘤形成,包括癌症。

[0769] 本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗、预防或改善由单一蛋白激酶或多种蛋白激酶的功能失调介导的疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症。

[0770] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学可接受的盐,用于治疗 and/或预防,优选治疗(过度)增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,这包括良性瘤形成和恶性肿瘤形成,包括癌症。

[0771] 本发明还涉及本发明的化合物和药学可接受的盐用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可以用于对化疗和/或靶标特异性抗癌剂增敏。

[0772] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可以用于对上文提到的那些疾病(特别是癌症)的放射治疗增敏。

[0773] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物可以用于治疗对蛋白激酶抑制剂疗法敏感并与细胞瘤形成不同的疾病。这些非恶性疾病包括但不限于良性前列腺增生、神经纤维瘤病、皮肤病和骨髓增生异常综合征。

[0774] 本发明还涉及包含一种或多种本发明的化合物以及药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

[0775] 本发明还涉及包含一种或多种本发明的化合物以及药学可接受的辅助剂和/或赋形剂的药物组合物。

[0776] 本发明的药物组合物通过本身已知并且本领域技术人员熟悉的方法来制备。作为药物组合物,本发明的化合物(=活性化合物)直接使用,或者优选与合适的药学辅助剂和/或赋形剂联用,例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、丸剂、扁囊剂、颗粒剂、胶囊剂、胶囊形片剂、栓剂、贴剂(例如TTS)、乳剂(例如微乳剂或脂质乳剂)、混悬剂(例如纳米混悬剂)、凝胶剂、增溶物(solubilisate)或溶液剂(例如无菌溶液)的形式,或者包裹在脂质体中或者作为 β -环糊精或 β -环糊精衍生的包含配合物等,活性化合物含量有利地为0.1-95%,并且通过辅助剂和/或赋形剂的适当选择,可以实现确切适合活性化合物和/或期望的作用发生的药物给药形式(例如延迟释放形式或肠溶形式)。

[0777] 本领域技术人员由于他/她的专业知识而熟悉适合期望的药物制剂、制品或组合物的辅助剂、媒介物、赋形剂、稀释剂、载体或佐剂。除了溶剂,可以使用凝胶形成剂、软膏基质和其他活性化合物赋形剂,例如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、防腐剂、增溶剂(例如聚氧乙烯甘油三蓖麻醇酸酯35、PEG400、吐温80、Captisol、Solutol HS15等)、着色剂、络合剂、渗透促进剂、稳定剂、填充剂、粘合剂、增稠剂、崩解剂、缓冲剂、pH调节剂(例如以获得中性、碱性或酸性制剂)、聚合物、润滑剂、包衣剂、抛射剂、张力调节剂、表面活性剂、增香剂、甜味剂或染料。

[0778] 特别地,使用适合期望的制剂和期望的给药模式的类型的辅助剂和/或赋形剂。

[0779] 本发明的化合物、药物组合物或组合的给药可以任何本领域可用的一般接受的给药模式进行。合适的给药模式的说明性实例包括静脉内、口服、鼻部、肠胃外、局部、透皮和直肠递送。优选口服和静脉内递送。

[0780] 通常,可以给予本发明的药物组合物,从而活性化合物的剂量在Pi3K/Akt途径抑制剂常规范围中。具体地,在0.01-4000mg活性化合物每天的范围中的剂量对于具有70kg体重的平均成年患者是优选的。在这方面,应当注意到剂量取决于例如所用的具体化合物,治疗的物种,治疗的个体的年龄、体重、一般健康、性别和饮食,给药模式和时间,排泄速率,待治疗的疾病的严重程度以及药物组合。

[0781] 所述药物组合物可以单剂量每天或者多个亚剂量如2-4个剂量每天给药。所述药物组合物的单剂量单位可以包含例如0.01mg-4000mg,优选0.1mg-2000mg,更优选0.5-1500mg,最优选1-500mg的活性化合物。此外,所述药物组合物可以适合每周、每月或甚至更不频繁的给药,例如通过使用植入物,例如皮下或肌肉内植入物,通过使用难溶性盐形式的活性化合物或者通过使用偶联至聚合物的活性化合物。

[0782] 本发明还涉及组合,其包含一种或多种选自本发明的化合物的第一活性成分以及

一种或多种选自化疗抗癌剂和靶标特异性抗癌剂的第二活性成分,例如用于治疗、预防或改善对Pi3K/Akt途径的抑制应答或敏感的疾病,例如良性或恶性行为的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,特别是癌症,例如任何上述那些癌症疾病。

[0783] 本发明还涉及包含一种或多种本发明的化合物作为唯一活性成分以及药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物用于制备药物产品的用途,所述药物产品用于治疗 and/或预防上述疾病。

[0784] 根据待治疗或预防的特定疾病,通常给药以治疗或预防该疾病的其他治疗活性剂可以任选地与本发明的化合物共给药。如本文所用,已知通常给药以治疗或预防特定疾病的其他治疗剂适合所治疗的疾病。

[0785] 作为本发明的化合物的组合配对物的上文提到的抗癌剂包括其药学可接受的衍生物,例如它们的药学可接受的盐。

[0786] 本领域技术人员知道共给药的其他治疗剂的总每日剂量和给药形式。所述总每日剂量可以广泛变化,这取决于组合的物质。

[0787] 在实施本发明中,本发明的化合物可以在联合治疗中与一种或多种标准治疗剂(化疗和/或靶标特异性抗癌剂)单独、顺序、同时(simultaneously)、同时(concurrently)或按时间顺序交错给药(例如作为组合的单位剂型、作为单独的单位剂型、作为相邻的分立单位剂型、作为固定或非固定组合、作为成套部件或者作为混合物),特别是本领域已知的抗癌剂,例如任何上文提到的那些抗癌剂。

[0788] 在这个上下文中,本发明还涉及包含第一活性成分和第二活性成分的组合,所述第一活性成分为至少一种本发明的化合物,所述第二活性成分为至少一种本领域已知的抗癌剂,例如一种或多种上文提到的那些抗癌剂,用于在治疗中单独、顺序、同时(simultaneous)、同时(concurrent)或按时间顺序交错使用,例如在任何本文提到的那些疾病的治疗中。

[0789] 本发明还涉及包含第一活性成分和第二活性成分以及任选存在的药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物,所述第一活性成分为至少一种本发明的化合物,所述第二活性成分为至少一种本领域已知的抗癌剂,例如一种或多种上文提到的那些抗癌剂,用于在治疗中单独、顺序、同时(simultaneous)、同时(concurrent)或按时间顺序交错使用。

[0790] 本发明还涉及组合产品,其包含:

[0791] a.)与药学可接受的载体或稀释剂一起配制的至少一种本发明的化合物,以及

[0792] b.)与药学可接受的载体或稀释剂一起配制的至少一种本领域已知的抗癌剂,例如一种或多种上文提到的那些抗癌剂。

[0793] 本发明还涉及成套部件,其包含第一活性成分以及药学可接受的载体或稀释剂的制品,所述第一活性成分为本发明的化合物;第二活性成分以及药学可接受的载体或稀释剂的制品,所述第二活性成分为本领域已知的抗癌剂,例如上文提到的那些抗癌剂之一;用于在治疗中同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序、单独或按时间顺序交错使用。任选地,所述试剂盒包含其用于治疗中使用的说明书,例如治疗过度增殖性疾病以及对Pi3K/Akt途径的抑制应答或敏感的疾病,例如良性或恶性瘤形成,特别是癌症,更精确地,任何上述那些癌症疾病。

[0794] 本发明还涉及组合制品,其包含至少一种本发明的化合物和至少一种本领域已知

的抗癌剂,用于同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序或单独给药。

[0795] 本发明还涉及具有Pi3K/Akt途径抑制活性的本发明的组合、组合物、制剂、制品或试剂盒。

[0796] 此外,本发明还涉及在联合疗法中治疗患者的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症如癌症的方法,所述方法包括将如本文所述的组合、组合物、制剂、制品或试剂盒给予有需要的所述患者。

[0797] 此外,本发明还涉及治疗患者的良性或恶性行为的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症如癌症的方法,所述方法包括在联合疗法中将药理活性和治疗有效和可耐受量的药物组合物以及药理活性和治疗有效和可耐受量的一种或多种本领域已知的抗癌剂单独、同时(simultaneously)、同时(concurrently)、顺序或按时间顺序交错给予有需要的所述患者,所述药物组合物包含本发明的化合物以及药学可接受的载体或稀释剂,所述抗癌剂例如一种或多种本文提到的那些抗癌剂。

[0798] 此外,本发明涉及治疗、预防或改善患者的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症的方法,例如良性或恶性瘤形成,如癌症,特别是任何本文提到的那些癌症疾病,所述方法包括向有需要的所述患者单独、同时(simultaneously)、同时(concurrently)、顺序或按时间顺序交错给予一定量的第一活性化合物和一定量的至少一种第二活性化合物,所述第一活性化合物为本发明的化合物,所述至少一种第二活性化合物为标准治疗剂,特别是至少一种本领域已知的抗癌剂,例如本文提到的一种或多种化疗和靶标特异性抗癌剂,其中所述第一活性化合物和所述第二活性化合物的量导致治疗效果。

[0799] 此外,本发明涉及治疗、预防或改善,特别是治疗患者的过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症的方法,例如良性或恶性瘤形成,特别是恶性瘤形成,如癌症,尤其是任何本文提到的那些癌症疾病和肿瘤类型,所述方法包括给予本发明的组合。

[0800] 此外,本发明还涉及本发明的组合物、组合、制剂、制品或试剂盒用于制备药物产品如商业包装或药物的用途,所述药物产品用于治疗、预防或改善,特别是治疗过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,例如恶性或良性瘤形成,特别是恶性瘤形成,如癌症,尤其是本文提到的那些疾病和肿瘤类型。

[0801] 本发明还涉及包含本发明的一种或多种化合物以及说明书的商业包装,其用于与一种或多种化疗和/或靶标特异性抗癌剂(例如任何本文提到的那些)同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序或单独使用。

[0802] 本发明还涉及基本上由作为唯一活性成分的本发明的一种或多种化合物以及说明书组成的商业包装,其用于与一种或多种化疗和/或靶标特异性抗癌剂(例如任何本文提到的那些)同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序或单独使用。

[0803] 本发明还涉及包含一种或多种化疗和/或靶标特异性抗癌剂(例如任何本文提到的那些)以及说明书的商业包装,其用于与本发明的一种或多种化合物同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序或单独使用。

[0804] 在本发明的联合治疗的上下文中提到的组合物、组合、制品、制剂、试剂盒或包装还可以包括一种以上本发明的化合物和/或一种以上所述本领域已知的抗癌剂。

[0805] 本发明的组合或成套部件的第一和第二活性成分可以提供为不同的制剂(即互相独立),其随后在联合治疗中一起用于同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序、单独

或按时间顺序交错使用;或者作为组合包装的不同组分一起包装并存在,用于在联合治疗中同时(simultaneous)、同时(concurrent)、顺序、单独或按时间顺序交错使用。

[0806] 本发明的组合或成套部件的第一和第二活性成分的药物制剂的类型可以是相符的,即将两种成分配制在独立的片剂或胶囊剂中,或者可以是不同的,即适合不同的给药形式,例如将一种活性成分配制为片剂或胶囊剂并将另一种配制为用于例如静脉内给药。

[0807] 本发明的组合、组合物或试剂盒的第一和第二活性成分的量可以一起包含治疗有效量,用于治疗、预防或改善过度增殖性疾病和/或对凋亡的诱导应答的病症,特别是本文提到的那些疾病之一,例如恶性或良性瘤形成,特别是恶性瘤形成,例如癌症,如任何本文提到的那些癌症疾病和肿瘤类型。

[0808] 此外,本发明的化合物可以用于癌症的手术前或手术后治疗。

[0809] 此外,本发明的化合物可以与放射治疗联用。

[0810] 本领域技术人员会理解,本发明不限于本文所述的具体实施方案,而是覆盖如所附权利要求书定义的本发明的精神和范围内的所述实施方案的所有修改。

[0811] 以下实施例更详细地说明本发明,但不限制它。其制备未明确描述的本发明的其他化合物可以类似的方式制备。

[0812] 在实施例中提到的化合物及其盐表示本发明的优选实施方案以及覆盖如具体实施例公开的式(I)的化合物的残基的所有亚组合的权利要求。

[0813] 实验部分中使用的术语“根据”某方法的含义是指“类似地”使用所述方法。

[0814] 实验部分

[0815] 下表列出本段以及中间体实施例和实施例部分中所用的缩写,只要它们不在正文中解释。当出现在谱中时说明NMR峰形式,可能更高阶的效应未考虑。化学名利用MDL ISIS Draw中实施的AutoNom2000来产生。在某些情况下,可商购的试剂的一般接受的名称代替AutoNom2000产生的名称使用。

[0816]

缩写	含义
boc	叔丁氧基羰基
br	宽
CI	化学电离
d	双峰
dd	双峰的双峰
DAD	二极管阵列检测器
DCM	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯
Eq.	当量
ESI	电喷雾(ES)电离
HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸酯(CAS号 148893-10-1)
HPLC	高效液相色谱法
LC-MS	液相色谱质谱分析法
m	多重峰
MS	质谱法
n-BuLi	正丁基锂
NMR	核磁共振波谱法。化学位移(δ)以 ppm 给出。除非另有说明,化学位移通过将 DMSO 信号设置为 2.50 ppm 来校正。
PoraPak TM ,	可获得自 Waters 的 HPLC 柱
q	四重峰
r.t.或 rt	室温
RT	以分钟计的保留时间(如用 HPLC 或 UPLC 测量的)
s	单峰
t	三重峰
THF	四氢呋喃
UPLC	超高效液相色谱

[0817] 其他缩写具有本领域技术人员通常了解的含义。

[0818] 本申请描述的发明的各个方面通过以下实施例来说明,并不意图以任何方式限制本发明。

实施例

[0819] UPLC-MS标准方法

[0820] 除非另有说明,分析UPLC-MS利用UPLC-MS方法1进行。质量(m/z)从正模式电喷雾

电离报道,除非指明负模式(ES⁻)。

[0821] UPLC-MS方法1

[0822] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱液A:水+0.1%甲酸,洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;进样:2μl;DAD扫描:210-400nm,ELSD。

[0823] UPLC-MS方法2

[0824] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD3001;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱液A:水+0.2%氨,洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;进样:2μl;DAD扫描:210-400nm,ELSD。

[0825] UPLC-MS方法3

[0826] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱液A:水+0.05%甲酸,洗脱液B:乙腈+0.05%甲酸;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;进样:2μl;DAD扫描:210-400nm,ELSD。

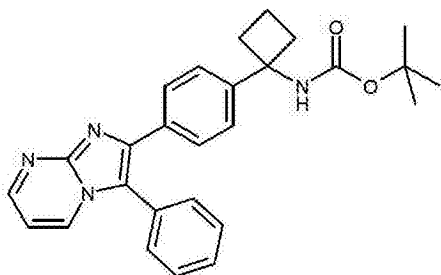
[0827] UPLC-MS方法4

[0828] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS ZQ4000;柱:Acquity UPLC BEH C181.750x2.1mm;洗脱液A:水+0.2%氨,洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min1-99%B,1.6-2.0min99%B;流速0.8ml/min;温度:60°C;进样:2μl;DAD扫描:210-400nm,ELSD。

[0829] 中间体实施例

[0830] 中间体实施例Int-1-0:{1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0831]



[0832] 步骤1:[1-(4-溴-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯

[0833] 可商购的[1-(4-溴-苯基)-环丁基]-胺盐酸盐[CAS1193389-40-0](8.99g, 34.24mmol)的游离碱制备如下:将(8.99g, 34.24mmol)的盐酸盐加入DCM中并用碳酸氢钠水溶液和水顺序洗涤,并且将有机部分干燥并浓缩。

[0834] 在氮气下将粗胺加入无水THF(120mL)和二异丙基乙胺(17.62mL, 102.71mmol)中,并且加入THF(20mL)中的二碳酸二叔丁酯(8.22g, 37.66mmol)的溶液。将反应在rt下搅拌过夜。将混合物在EtOAc和水之间分配,并且将萃取的有机相用盐水洗涤并在真空中浓缩以给出标题化合物。

[0835] 或者,标题化合物可以通过已知的方法制备,例如W02008/70041中给出的那些方法,特别是从可商购的(4-溴-苯基)-乙腈。

[0836] 步骤2:[1-(4-氰基-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯

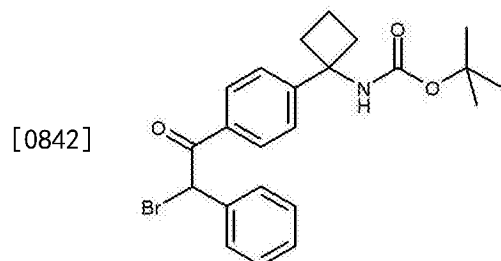
[0837] 标题化合物可以通过已知的方法制备,例如W02008/70041中给出的那些方法,特别是从[1-(4-溴-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯。

[0838] 或者, [1-(4-氰基-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯(CAS1032349-97-5)可以商业获得。

[0839] 步骤3: [1-(4-苯基乙酰基-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯

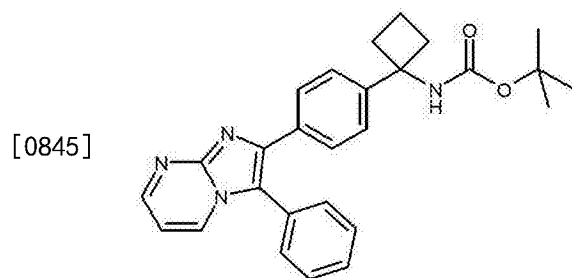
[0840] 标题化合物可以通过已知的方法制备, 例如W02008/70041中给出的那些方法, 特别是从[1-(4-氰基-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯。

[0841] 步骤4: {1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[中间体实施例Int-1-A]



[0843] 将[1-(4-苯基乙酰基-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯(2.54g, 6.74mmol)和三溴化吡啶鎓(2.156g, 6.74mmol)在THF(38mL)中的混合物在rt下搅拌2小时。将混合物在EtOAc和水之间分配, 并且将有机相分别用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物, 其无需进一步纯化而直接使用。

[0844] 步骤5: {1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[中间体实施例Int-1-0]

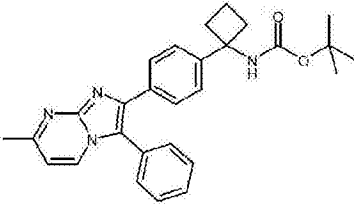
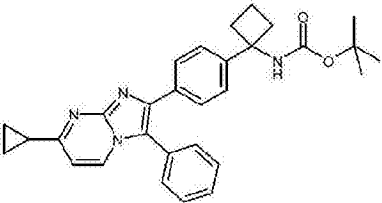
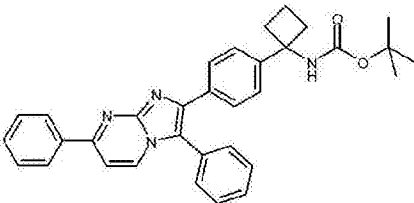
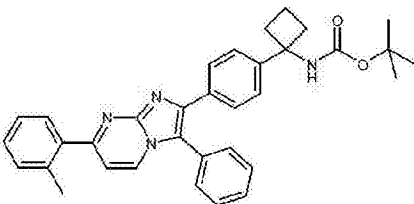
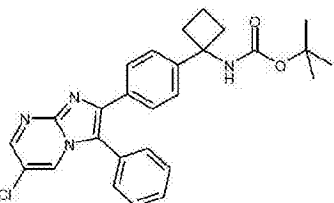


[0846] 在氩气下将粗{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A](465mg)和2-氨基嘧啶(199mg)在DMF(15mL)中的混合物在100°C(浴温度)下加热3小时。在冷却时将混合物在EtOAc和水之间分配, 并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物(390mg), 其无需进一步纯化而直接使用。

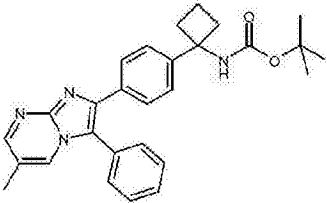
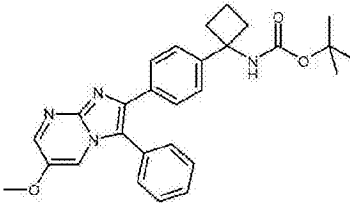
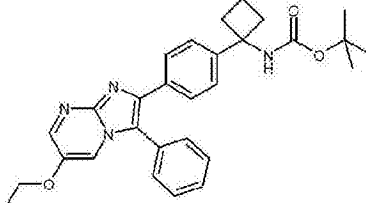
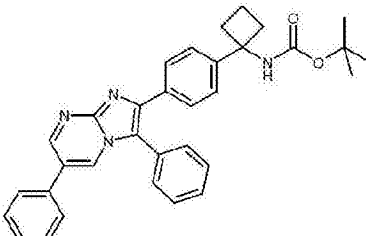
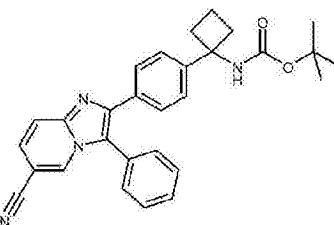
[0847] UPLC-MS: RT=1.26min; m/z=441.58(M+1).

[0848] 以下中间体实施例通过使中间体实施例Int-1-A与适当的胺反应来类似地制备。

[0849]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-1-1	 {1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.22 min; m/z = 455.59 (M+1)
Int-1-2	 {1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.27 min; m/z = 481.63 (M+1)
Int-1-3	 {1-[4-(3,7-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.43 min; m/z = 517.64 (M+1)
Int-1-4	 {1-[4-(3-苯基-7-邻甲苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.48 min; m/z = 531.35 (M)
Int-1-5	 {1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.45 min; m/z = 475.54 (M+1)

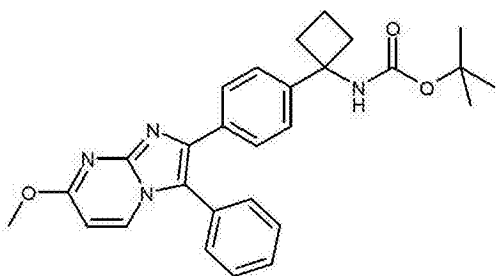
[0850]

Int-1-6	 {1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.27 min; m/z = 455.59 (M+1)
Int-1-7	 {1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.34 min; m/z = 471.29 (M+1)
Int-1-8	 {1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.35 min; m/z = 485.62 (M+1)
Int-1-9	 {1-[4-(3,6-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.51 min; m/z = 517.65 (M+1)
Int-1-10	 {1-[4-(6-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.42 min; m/z = 465.29 (M+1)

[0851] 中间体实施例Int-2-0: {1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0852]



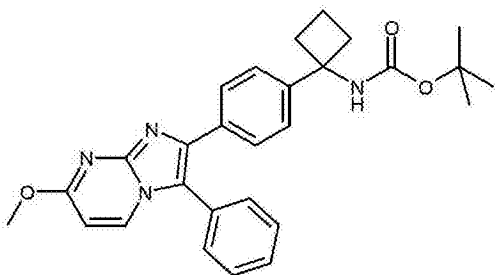
[0853] 步骤1:4-甲氧基-咪啶-2-基胺

[0854] 在氩气下将4-氯-咪啶-2-基胺(10g, 77mmol)在甲醇(400mL)中的溶液用甲醇钠在甲醇(25.7%, 51.59mL, 0.232mol)中的溶液处理, 由此获得乳状黄色溶液。将反应在回流下加热3小时以给出澄清的黄绿色溶液。在冷却时将挥发物在真空中去除, 并且将残余物加入100mL EtOAc中并用100mL水洗涤。将有机相干燥、过滤并在真空中浓缩以给出白色固体状标题化合物(9.12g)。

[0855] ^1H NMR(300MHz, d_6 -DMSO): δ 7.90(d, 1H), 6.50(br s, 2H), 5.95(d, 1H), 3.74(s, 3H) ppm.

[0856] 步骤2: {1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]咪啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[中间体实施例Int-2-0]

[0857]

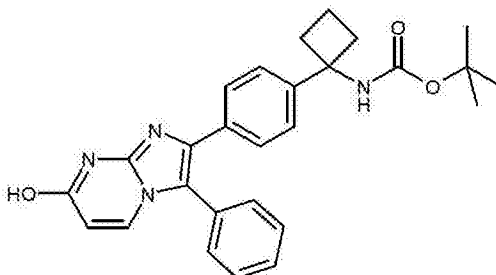


[0858] 在氩气下将粗{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A](3.38g)、4-甲氧基咪啶-2-基胺(1.90g)和三乙胺(1.27mL)在乙醇(94mL)中的混合物在100°C(浴温度)下加热3小时。在冷却时将挥发物在真空中去除, 并且将残余物加入EtOAc中并用水洗涤。将水相用EtOAc萃取, 并且将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并浓缩以给出黄色固体状粗标题化合物。

[0859] UPLC-MS: RT=1.19min; m/z =471.27(M+1).

[0860] 中间体实施例Int-2-1: {1-[4-(7-羟基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]咪啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0861]

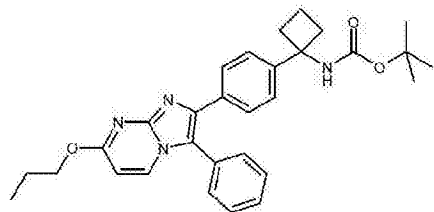


[0862] 将粗{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A]

(1.26g)和4-甲氧基嘧啶-2-基胺(0.67g)在DMF(21mL)中的混合物在90°C(浴温度)下加热过夜。在冷却时将混合物在EtOAc和水之间分配,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并浓缩以给出标题化合物和Int-2-0的混合物。通过制备HPLC实现纯化以给出标题化合物。

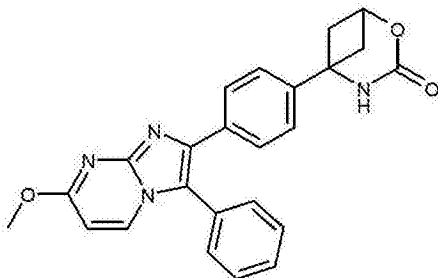
[0863] 以下中间体可以与中间体实施例Int-2-0类似地制备自相应的4-烷氧基-嘧啶-2-基胺,其又可以与4-甲氧基-嘧啶-2-基胺类似地制备自相应的醇和4-氯-嘧啶-2-基胺。

[0864]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-2-2	 {1-[4-(3-苯基-7-丙氧基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.24 min; m/z = 499.0 (M+1)

[0865] 中间体实施例Int-3-0:5-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮

[0866]



[0867] 步骤1:5-(4-苯基乙酰基-苯基)-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮

[0868] 将5-(4-溴-苯基)-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮(根据W02009/148916制备,4g)在无水THF(60mL)中的溶液冷却至-78°C并用n-BuLi(6.56mL己烷中的2.5M溶液)处理,并且在该温度下搅拌30分钟,然后加入另外的n-BuLi(13.1mL己烷中的2.5M溶液)。在该温度下继续搅拌30分钟,然后加入N-甲氧基-N-甲基-苯乙酰胺(根据US6407119B1制备,4.6g)在THF(10mL)中的溶液。10分钟后,将反应用饱和的氯化铵水溶液终止,用EtOAc萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤、过滤并浓缩。将残余物用己烷/EtOAc研制以给出标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0869] UPLC-MS:RT=1.05min;m/z=308.17(M+1).

[0870] 步骤2:5-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮

[0871] 将5-(4-苯基乙酰基-苯基)-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮(2.34g)和三溴化吡啶鎓(2.22g)在THF(39mL)中的混合物在rt下搅拌2小时。将混合物在EtOAc和水之间分配,并且将有机相用稀硫酸钠水溶液和盐水依次洗涤、干燥并浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0872] UPLC-MS:RT=1.13min;m/z=387.99(⁸¹Br-M+1).

[0873] 步骤3:5-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮

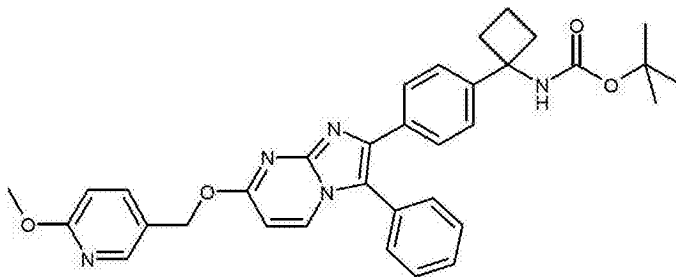
[0874] 在氩气下将粗5-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮(2.5g)、4-甲氧基嘧啶-2-胺(1.26g)、三乙胺(0.84mL)和乙醇(62mL)的混合物在100°C(浴温度)下加热6小时。在冷却时将反应浓缩并在EtOAc和水之间分配。将水相用EtOAc萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并浓缩。通过在硅胶上色谱然后制备反相HPLC来实现纯化以给出标题化合物。

[0875] UPLC-MS:RT=0.88min;m/z=413.0(M+1).

[0876] ¹H NMR(300MHz,d₆-DMSO):δ8.18(d,1H),8.08(s,1H),7.45-7.57(m,7H),7.24(d,2H),6.52(d,1H),4.88(m,1H),3.95(s,3H),[被溶剂遮蔽的2H],1.91-1.94(m,2H)ppm.

[0877] 中间体实施例Int-4-0:(1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[0878]



[0879] 步骤1:4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-嘧啶-2-基胺

[0880] 将可商购的(6-甲氧基吡啶-3-基)-甲醇(CAS58584-63-7,1g,7.19mmol)和无水THF(9.3mL)的混合物冷却至0°C并分批加入氢化钠(0.38g的60%分散体,9.58mmol)。在0°C下继续搅拌,然后分批加入2-氨基-4-氯嘧啶(0.62g,4.79mmol)。将混合物在100°C(浴温度)下加热2小时。在冷却时,将混合物倒在冰上,用EtOAc萃取(4x),并且将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并浓缩以给出米色固体状标题化合物(1.33g,65%纯度),其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0881] 步骤2:(1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

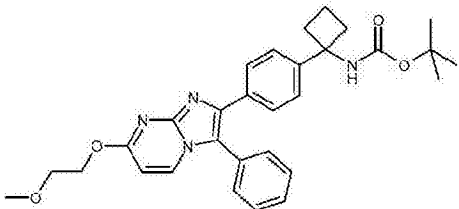
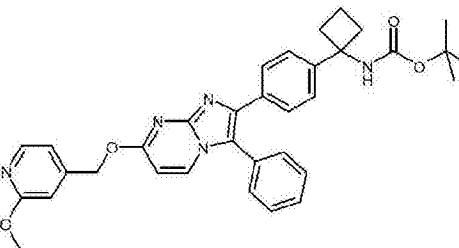
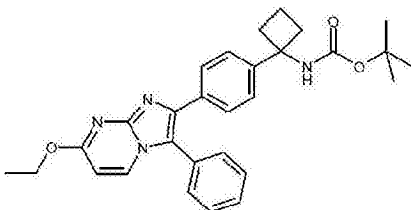
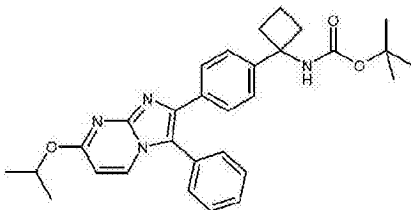
[0882] 将粗{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A](1.2g,82%纯度)、粗4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-嘧啶-2-基胺(0.66g,65%纯度)和活化的3Å分子筛在EtOH(7.5mL)中的混合物在回流下加热2小时。LC-MS显示反应不完全。加入另外0.66g部分的4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-嘧啶-2-基胺,并且将混合物在回流下加热3小时。在冷却时将混合物在EtOAc和水之间分配,倒出,并且将分离的有机相用盐水洗涤、干燥并浓缩以给出黄色固体状标题化合物(1.86g),其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0883] UPLC-MS:RT=1.36min;m/z=578.28(M+1).

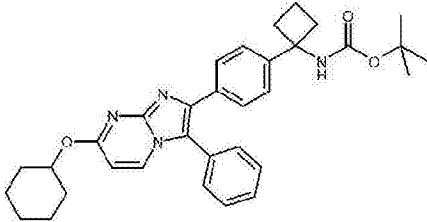
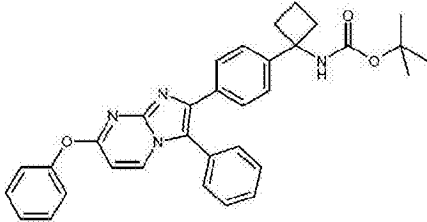
[0884] 以下中间体与中间体实施例Int-4-0(步骤1和2)类似地制备自相应的嘧啶-2-基胺,其又与上述方法类似地制备自相应的醇和4-氯-嘧啶-2-基胺(参见中间体实施例Int-2-0步骤1和Int-4-0步骤1)。下表中中间体实施例Int-4-4、Int-4-5和Int-4-6利用与Int-

4-0步骤1和Int-2-0步骤2类似的方法的组合类似地制备。

[0885]

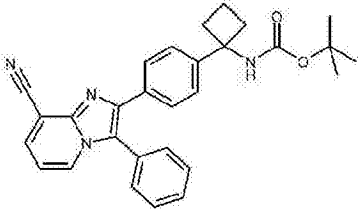
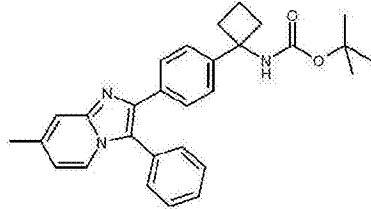
中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-1	 (1-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.45 min; m/z = 515.29 (M+H)
Int-4-2	 (1-{4-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.55 min; m/z = 578.33 (M+H)
Int-4-3	 {1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.32 min; m/z = 485.28 (M+H)
Int-4-4	 {1-[4-(7-异丙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.35 min; m/z = 499.30 (M+H)

[0886]

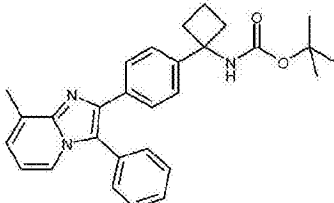
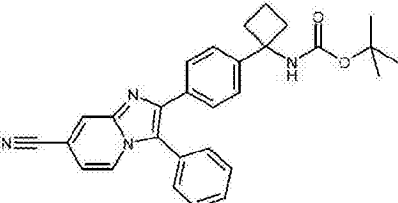
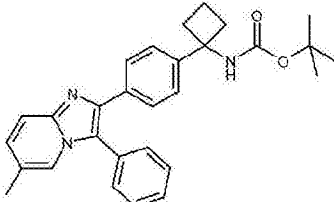
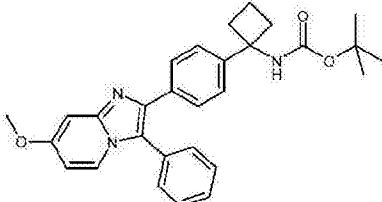
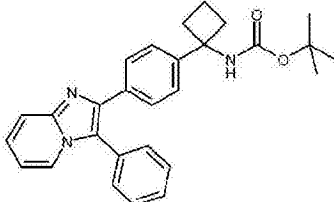
Int-4-5	 {1-[4-(7-环己基氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.41 min; m/z = 539.47 (M+H)
Int-4-6	 {1-[4-(7-苯氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.44 min; m/z = 533.44 (M+H)

[0887] 以下中间体与中间体实施例Int-4-0类似地制备自相应的吡啶-2-基胺或嘧啶-2-基胺。

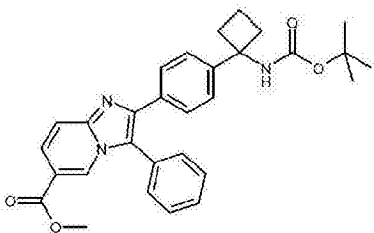
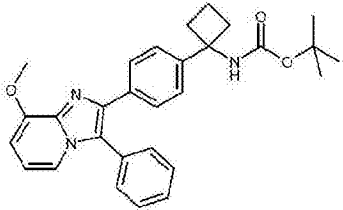
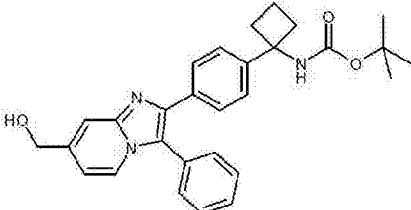
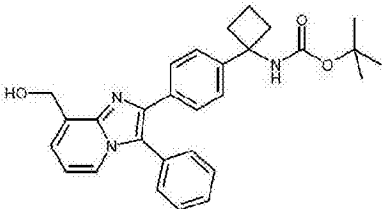
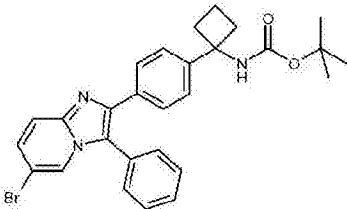
[0888]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-7	 {1-[4-(8-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.50 min; m/z = 465.23 (M+1)
Int-4-8	 {1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.19 min; m/z = 454.26 (M+H)

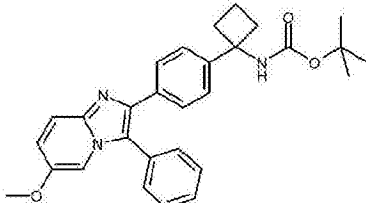
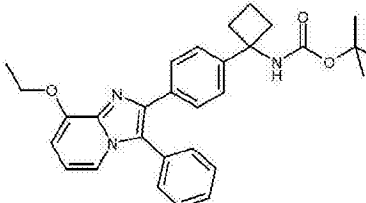
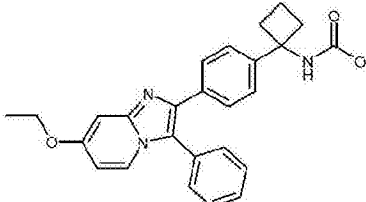
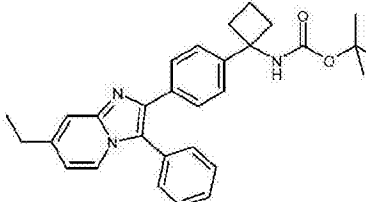
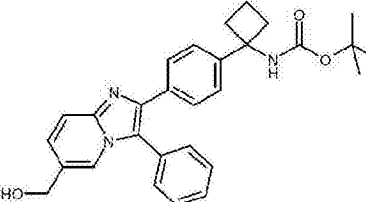
[0889]

Int-4-9	 {1-[4-(8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.20 min; m/z = 454.25 (M+H)
Int-4-10	 {1-[4-(7-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.48 min; m/z = 465.24 (M+H)
Int-4-11	 {1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.22 min; m/z = 454.25 (M+H)
Int-4-12	 {1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.21 min; m/z = 470.28 (M+H)
Int-4-13	 {1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.50 min; m/z = 440.34 (M+H)

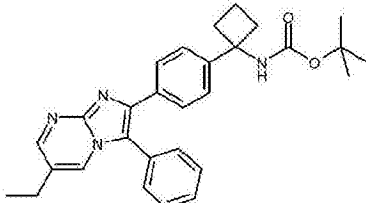
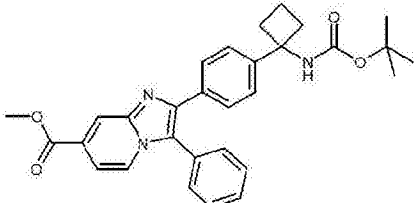
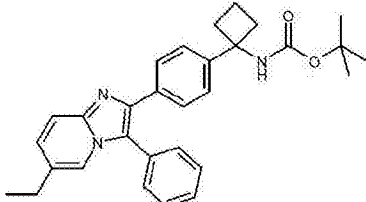
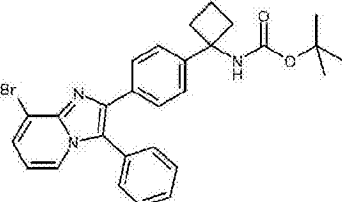
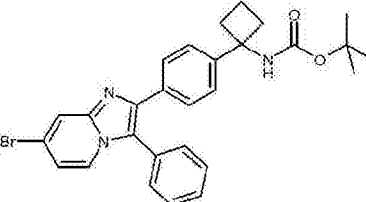
[0890]

Int-4-14	 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯	RT = 1.47 min; $m/z = 498.29$ (M+H)
Int-4-15	 {1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.19 min; $m/z = 470.27$ (M+H)
Int-4-16	 {1-[4-(7-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.08 min; $m/z = 470.28$ (M+H)
Int-4-17	 {1-[4-(8-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.14 min; $m/z = 470.29$ (M+H)
Int-4-18	 {1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.5 min; $m/z = 520.21$ ($[^{81}\text{Br}]$ -M+H)

[0891]

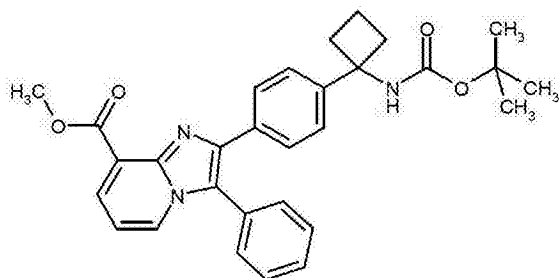
Int-4-19	 {1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.49 min; m/z = 470.24 (M+H)
Int-4-20	 {1-[4-(8-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.23 min; m/z = 484.28 (M+H)
Int-4-21	 {1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.58 min; m/z = 484.35 (M+H)
Int-4-22	 {1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.62 min; m/z = 468.36 (M+H)
Int-4-23a	 {1-[4-(6-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.03 min; m/z = 470.28 (M+H)

[0892]

Int-4-23b	 {1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.37 min; $m/z = 469.29$ (M+H)
Int-4-24	 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.54 min; $m/z = 498.32$ (M+H)
Int-4-25	 {1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.63 min; $m/z = 468.30$ (M+H)
Int-4-26	 {1-[4-(8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.63 min; $m/z = 520.18$ (^{81}Br -M+H)
Int-4-27	 {1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.49 min; $m/z = 520.18$ (^{81}Br -M+H)

[0893] 中间体实施例Int-4-28: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯

[0894]

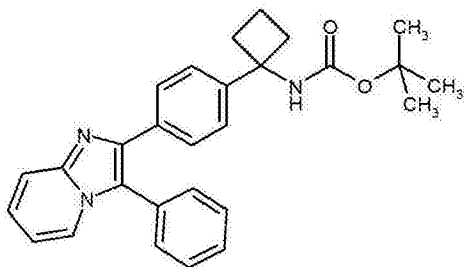


[0895] 这个中间体实施例与中间体实施例Int-4-0类似地制备,除了2-丙醇用作反应的溶剂代替乙醇,并且将混合物在回流下加热。

[0896] UPLC-MS方法2:RT=1.47min;m/z=498.26(M+H)

[0897] 中间体实施例Int-4-29: {1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0898]



[0899] 将{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A] (0.89g, 2.0mmol)、2-氨基吡啶(0.38g, 4.0mmol, 2equiv)和粉状活化的3Å筛(10g)在乙醇(7.5mL)中的混合物在回流温度下加热5h,这时HPLC-MS显示离子物已被消耗。将所得的溶液在CH₂Cl₂(25mL)和饱和的NaHCO₃水溶液(25mL)之间分离。将有机相用饱和的NaCl水溶液(25mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 90%己烷/10%EtOAc保持2.0min., 在2.0min.内梯度至70%己烷/30%EtOAc, 70%己烷/30%EtOAc保持14.1min., 在6.5min.内梯度至65%己烷/35%EtOAc, 65%己烷/35%EtOAc保持6.1min.)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(0.31g, 35%):

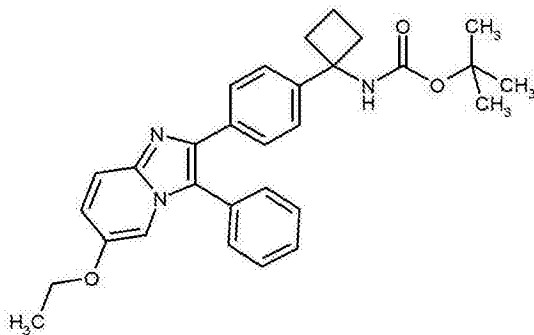
[0900] UPLC-MS(方法2):RT=1.49min;m/z(相对强度)440(80,(M+H)⁺).

[0901] MS:m/z(相对强度)440(100,(M+H)⁺).

[0902] ¹H-NMR(d₆-DMSO):δ1.06(br s, 3H), 1.28(br s, 6H), 1.64-1.79(m, 1H), 1.85-1.98(m, 1H), 2.26-2.36(m, 4H), 6.85(t, J=6.2Hz, 1H), 7.22-7.30(m, 3H), 7.43-7.59(m, 8H), 7.62(d, J=9.2Hz, 1H), 7.96(br d, J=5.1H, 1H)ppm.

[0903] 中间体实施例Int-4-30: {1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0904]



[0905] 将{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A] (0.87g, 2.0mmol)、2-氨基-5-乙氧基吡啶(0.54g, 3.9mmol, 2equiv)和粉状活化的3Å筛(10g)在乙醇(7.3mL)中的混合物在回流温度下加热5h, 通过UPLC-MS监测。将所得的溶液在CH₂Cl₂(25mL)和饱和的NaHCO₃水溶液(25mL)之间分离。将有机相用饱和的NaCl水溶液(25mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 100%己烷保持1.5min., 在2.2min.内梯度至80%己烷/20%EtOAc, 在10.6min.内梯度至70%己烷/30%EtOAc, 70%己烷/30%EtOAc保持2.8min., 在2.2min.内梯度至65%己烷/35%EtOAc, 65%己烷/35%EtOAc保持4.8min.)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(0.26g, 28%):

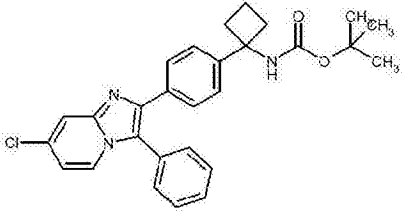
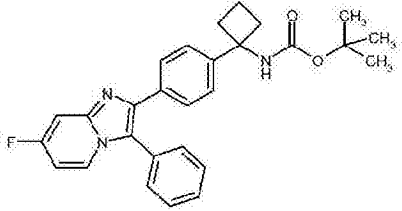
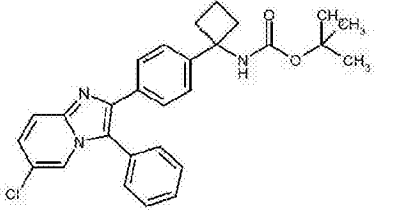
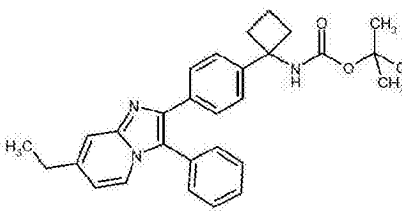
[0906] UPLC-MS(方法2): RT=1.58min; m/z(相对强度)484(100, (M+H)⁺).

[0907] MS: m/z(相对强度)484(100, (M+H)⁺).

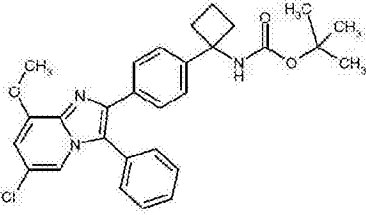
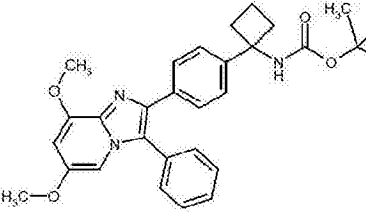
[0908] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 1.11(br s, 3H), 1.33(br s, 6H), 1.39(t, J=6.9Hz, 3H), 1.77(br s, 1H), 1.93-2.00(m, 1H), 2.31-2.42(m, 4H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 6.58(dd, J=7.5, 2.6Hz, 1H), 7.03(d, J=2.3Hz, 1H), 7.26(d, J=8.3Hz, 2H), 7.48(d, J=7.2Hz, 2H), 7.50-7.60(m, 5H), 7.84(br s, 1H)ppm.

[0909] 以下实施例以类似的方式制备, 在必要时取代适当的起始原料。

[0910]

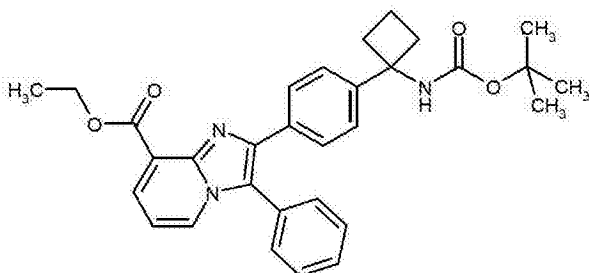
实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-31	 {1-[4-(7-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.48 min; m/z (相对强度) 474 (100, (M+H) ⁺), 947 (30, (2M+H) ⁺).
Int-4-32	 {1-[4-(7-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.29 min; m/z (相对强度) 458 (60, (M+H) ⁺), 915 (30, (2M+H) ⁺).
Int-4-33	 {1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.49 min; m/z (相对强度) 474 (100, (M+H) ⁺), 947 (30, (2M+H) ⁺).
Int-4-34	 {1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.62 min; m/z (相对强度) 468 (80, (M+H) ⁺).

[0911]

Int-4-35	 {1-[4-(6-氯-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.61 min; m/z (相对强度) 504 (100, (M+H) ⁺).
Int-4-36	 {1-[4-(6,8-二甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.53 min; m/z (相对强度) 500 (100, (M+H) ⁺), 999 (40, (2M+H) ⁺); ES- m/z (相对强度) 498 (30, (M-H) ⁻), 997 (5, (2M-H) ⁻).

[0912] 中间体实施例Int-4-37: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯

[0913]

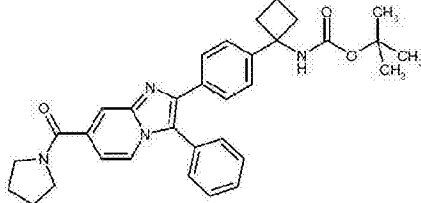


[0914] 这个中间体实施例与中间体实施例Int-4-0类似地获得自相应的甲酯, 其中发生额外的酯交换。

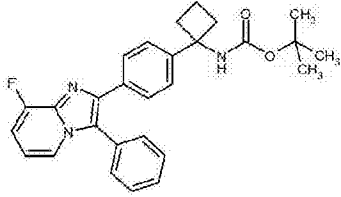
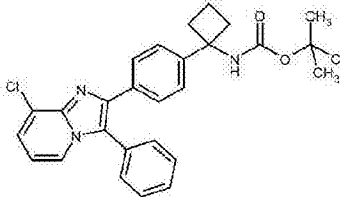
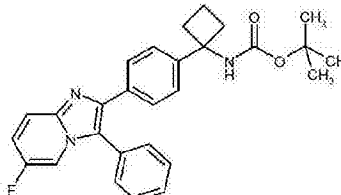
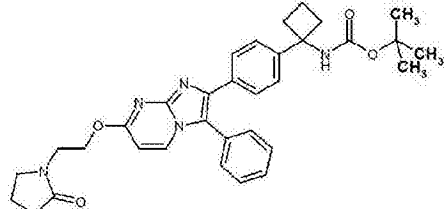
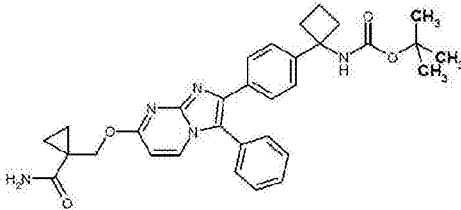
[0915] UPLC-MS方法2: RT=1.56min; m/z=512.30(M+H).

[0916] 如表中所示, 以下中间体实施例与上述方法类似地制备。

[0917]

中间体实施例	方法	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-38	与 Int-4-0 类似	 (1-[4-[3-苯基-7-(吡咯烷-1-羰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基]-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.25 min; m/z = 537.36 (M+H)

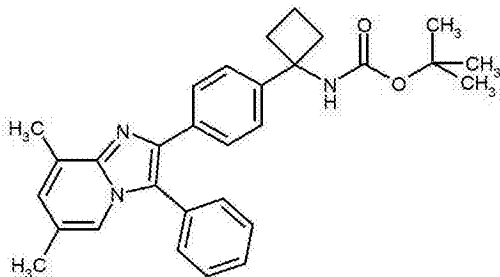
[0918]

Int-4-39	与 Int-4-0 类似	 {1-[4-(8-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.64 min; m/z = 458.21 (M+H)
Int-4-40	与 Int-4-0 类似	 {1-[4-(8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.57 min; m/z = 474.22 (M+H)
Int-4-41	与 Int-4-0 类似	 {1-[4-(6-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.52 min; m/z = 458.22 (M+H)
Int-4-42	与 Int-4-0 步骤1和2 类似	 [1-(4-{7-[2-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-乙氧基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基}-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.38 min; m/z = 568.33 (M+H)
Int-4-43	与 Int-4-0 步骤1和2 类似	 (1-{4-{7-(1-氨基甲酰基-环丙基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基}-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.24 min; m/z = 554.32 (M+H)

[0919] 中间体实施例Int-4-44: {1-[4-(6,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-

基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0920]



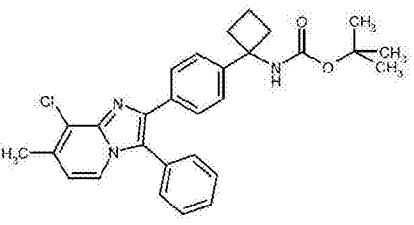
[0921] 将500mg(1.13mmol){1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、137.5mg(1.13mmol)3,5-二甲基-吡啶-2-基-胺和分子筛(4Å,在干燥箱中于120°C下干燥过夜)在Dean-Stark装置中于10mL乙醇中加热23小时。将反应混合物通过玻璃纤维滤器吸出并蒸发干燥。将残余物重新溶解于二氯甲烷中,用1M盐酸、饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤并干燥(硫酸钠)。过滤和去除溶剂后,通过在硅胶上色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)来纯化残余物,产生142.6mg(25.8%)纯标题化合物和77.5mg(14.7%)略微污染的标题化合物。

[0922] UPLC-MS(方法2):RT=1.58min;m/z=468(ES⁺,M+1)

[0923] ¹H-NMR(300MHz,CD₃OD):δ7.69(1H),7.20-7.62(m,9H),7.03(1H),2.60(s,3H),2.30-2.53(m,4H),2.24(s,3H),1.97-2.15(m,1H),1.73-1.95(m,1H),1.02-1.50(m,9H) ppm.

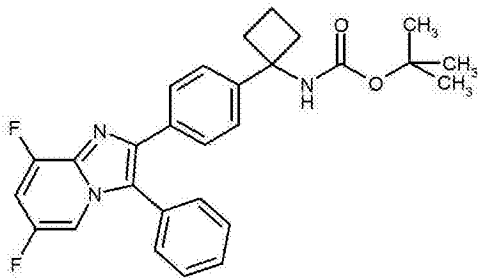
[0924] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-4-44类似地通过使{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯与适当取代的2-氨基吡啶反应来制备。

[0925]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-4-45	 {1-[4-(8-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2; RT = 1.54 min; m/z = 490 (ES ⁺ , M+1)

[0926] 中间体实施例Int-4-46:{1-[4-(6,8-二氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0927]



[0928] 将20mL乙醇中的1g(2.25mmol){1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨

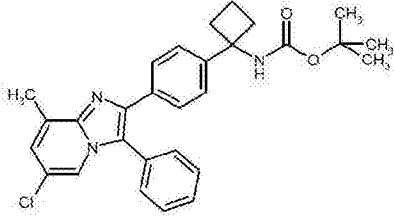
基甲酸叔丁酯、292.8mg(2.25mmol)3,5-二氟-吡啶-2-基-胺和900mg分子筛(3Å,在干燥箱中于120°C下干燥过夜)在耐压管中于回流下加热20小时。将反应混合物通过玻璃纤维滤器吸出并蒸发干燥。将残余物重新溶解于二氯甲烷中,用盐酸(1M)、饱和的碳酸氢钠和盐水洗涤并干燥(硫酸钠)。过滤和去除溶剂后,通过在硅胶上色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)来纯化残余物,产生109.9mg(9.8%)纯标题化合物。

[0929] UPLC-MS:RT=1.55min;m/z=476(ES⁺,M+1)

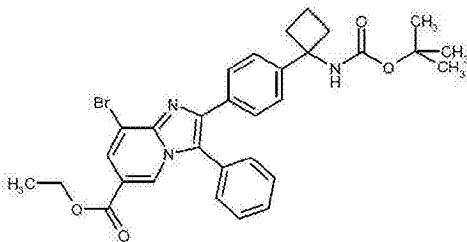
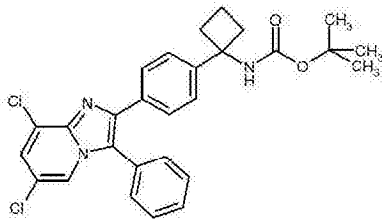
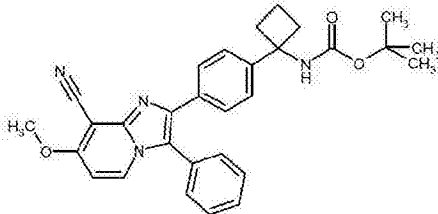
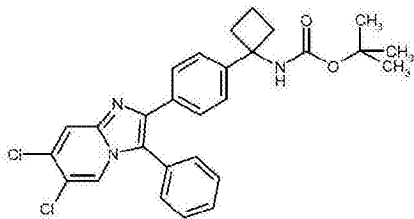
[0930] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ7.72(br.,1H),7.68(d,2H),7.49-7.61(m,3H),7.39-7.50(m,3H),7.38(d,2H),6.85-6.98(m,1H),2.30-2.61(m,4H),1.99-2.19(m,1H),1.76-1.93(m,1H),1.05-1.49(m,9H)ppm.

[0931] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-4-46类似地通过使{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯与适当取代的2-氨基吡啶反应来制备。

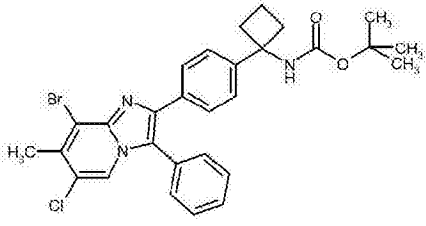
[0932]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-4-47	 {1-[4-(6-氯-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.55 min; m/z = 490 (ES ⁺ , M+1)

[0933]

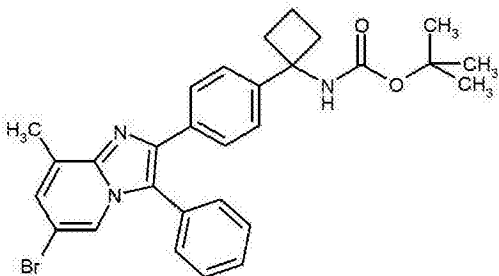
Int-4-48	 8-溴-2-[4-(1-叔丁氧基羰基-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酯		RT = 1.64 min; m/z = 592 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-49	 {1-[4-(6,8-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.64 min; m/z = 508 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-50	 {1-[4-(8-氰基-7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.23 (d, 1H), 7.48-7.60 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.30-2.53 (m, 4H), 1.97-2.13 (m, 1H), 1.76-1.92 (m, 1H), 1.02-1.48 (m, 9H) ppm.	RT = 1.41 min; m/z = 495 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-51	 {1-[4-(6,7-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.64 min; m/z = 508 (ES ⁺ , M+1)

[0934]

Int-4-52	 {1-[4-(8-溴-6-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 8.02 (br., 1H), 7.39-7.68 (m, 7H), 7.30 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19-2.40 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.85-1.48 (m, 9H) ppm.	RT = 1.74 min; m/z = 570 (ES+, M+1)
----------	--	---	---

[0935] 中间体实施例Int-4-53: {1-[4-(6-溴-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0936]

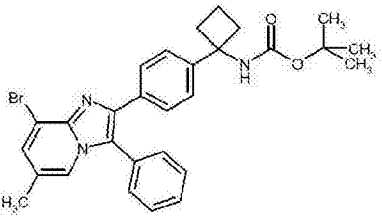
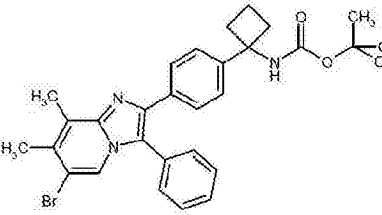


[0937] 将用微波盖密封的微波瓶中的12mL 2-丙醇(脱气15')中的1.25g(2.81mmol) {1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、631.4mg(3.38mmol) 2-氨基-5-溴-3-甲基-吡啶、2.15g 分子筛(4Å, 在干燥箱中于120°C下干燥过夜)、363.5mg(2.81mmol) N,N-二异丙基乙胺在加热块中于130°C下加热17小时。将反应混合物通过玻璃纤维滤器吸出, 并且将滤器用二氯甲烷洗涤。蒸发干燥后, 将残余物重新溶解于二氯甲烷(200mL)中, 用1M盐酸(50mL)、饱和的碳酸氢钠(50mL)和盐水(100mL)洗涤并干燥(硫酸钠)。过滤和去除溶剂后, 通过在硅胶上色谱(洗脱液: 己烷/乙酸乙酯)来纯化残余物, 产生256.7mg(17.1%)标题化合物。

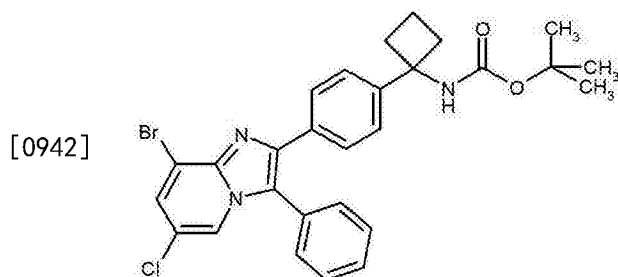
[0938] UPLC-MS: RT=1.73min; m/z=534(ES+, M+1)

[0939] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-4-53类似地通过使{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯与适当取代的2-氨基吡啶反应来制备。

[0940]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-4-54	 {1-[4-(8-溴-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 7.78 (br., 1H), 7.40-7.68 (m, 9H), 7.26 (d, 2H), 2.23-2.40 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.82-2.01 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.96-1.42 (m, 9H) ppm.	RT = 1.64 min; m/z = 532 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-55	 {1-[4-(6-溴-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 7.98 (br., 1H), 7.42-7.63 (m, 8H), 7.30 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.26-2.40 (m, 4H), 1.88-2.03 (m, 1H), 1.67-1.82 (m, 1H), 0.98-1.43 (m, 9H) ppm.	RT = 1.47 min; m/z = 546 (ES ⁺ , M+1)

[0941] 中间体实施例Int-4-56: {1-[4-(8-溴-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯



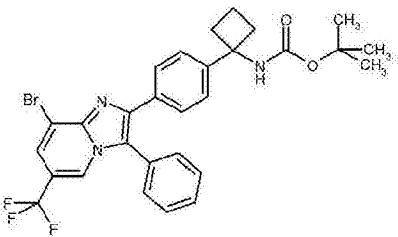
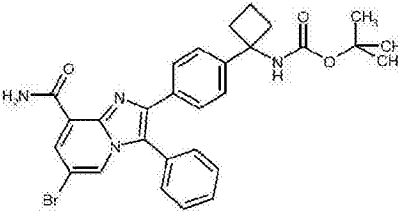
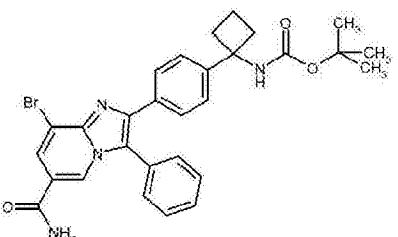
[0943] 将40mL 2-丙醇(脱气15')中的2g(4.50mmol) {1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、933.7mg(4.50mmol) 5-氯-3-溴-2-吡啶-2-基-胺、1.9g 分子筛(4Å, 在干燥箱中于120°C下干燥过夜)、581.7mg(4.50mmol) N,N-二异丙基乙胺在微波中于130°C下加热8小时。将反应混合物通过玻璃纤维滤器吸出并将滤液蒸发干燥。通过HPLC纯化残余物, 产生164mg(6.3%)期望的化合物。

[0944] UPLC-MS: RT=1.69min; m/z=552(ES⁺, M+1)

[0945] ¹H-NMR(300MHz, dDMSO): δ 8.01(br., 1H), 7.81(1H), 7.40-7.65(m, 8H), 7.29(d, 2H), 2.20-2.42(m, 4H), 1.82-2.02(m, 1H), 1.62-1.82(m, 1H), 0.98-1.42(m, 9H) ppm.

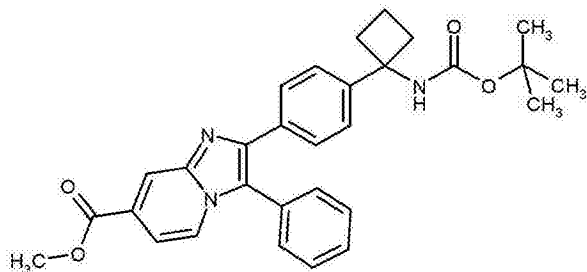
[0946] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-4-56类似地通过使{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯与适当取代的2-氨基吡啶反应来制备。

[0947]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-4-57	 {1-[4-(8-溴-3-苯基-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.61 min; m/z = 588 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-58	 {1-[4-(6-溴-8-氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.54 min; m/z = 561 (ES ⁺ , M+1)
Int-4-59	 {1-[4-(8-溴-6-氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.31 min; m/z = 563 (ES ⁺ , M+1)

[0948] 中间体实施例Int-4-60: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯

[0949]



[0950] 将{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A] (4.40g, 9.91mmol)、2-氨基吡啶-4-羧酸甲酯(3.01g, 19.8mmol, 2equiv)和粉状活化的3Å筛(10g)在乙醇(37mL)中的混合物在回流温度下加热4h。将所得的溶液通过硅藻土垫在CH₂Cl₂的辅助下过滤。将所得的溶液在CH₂Cl₂(50mL)和饱和的NaHCO₃水溶液(50mL)之间分

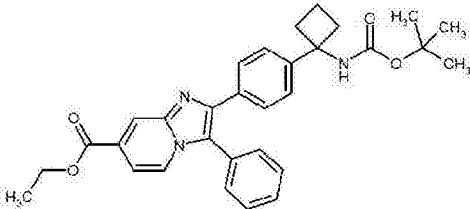
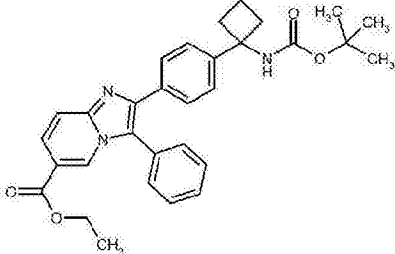
离。将有机相用饱和的NaCl水溶液洗涤、干燥(Na_2SO_4 anh)并在减压下浓缩。利用MPLC (Biotage Isolera; 100g SNAP柱筒: 100%己烷保持1.0min., 在1.0min.内梯度至80%己烷/20%EtOAc, 80%己烷/20%EtOAc保持2.0min., 在1.0min.内梯度至75%己烷/25%EtOAc, 75%己烷/25%EtOAc保持2.0min, 在4.0min.内梯度至50%己烷/50%EtOAc, 50%己烷/50%EtOAc保持5.0min., 在9.5min.内梯度至25%己烷/75%EtOAc)纯化剩余的材料以给出2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯(2.3g, 47%):

[0951] UPLC-MS(方法2): RT=1.48min; m/z(相对强度) 498(70, $(\text{M}+\text{H})^+$), 995(100, $(2\text{M}+\text{H})^+$); ES-: m/z(相对强度) 496(20, $(\text{M}-\text{H})^-$), 993(40, $(2\text{M}-\text{H})^-$).

[0952] $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 1.05(br s, 3H), 1.29(br s, 6H), 1.72(br s, 1H), 1.88-1.97(m, 1H), 2.27-2.35(m, 4H), 3.88(s, 3H), 7.26-7.30(m, 3H), 7.49-7.61(m, 8H), 8.07(br d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.20(s, 1H) ppm.

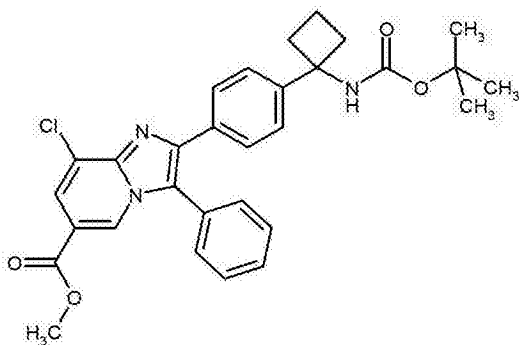
[0953] 以下实施例以与中间体实施例Int-4-60所述类似的方式制备: 在必要时取代适当的起始原料:

[0954]

实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-61	 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸乙酯	方法 2: RT = 1.53 min; m/z (相对强度) 512 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).
Int-4-62	 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酯	方法 2: RT = 1.56 min; m/z (相对强度) 512 (100, $(\text{M}+\text{H})^+$).

[0955] 中间体实施例Int-4-63: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯

[0956]

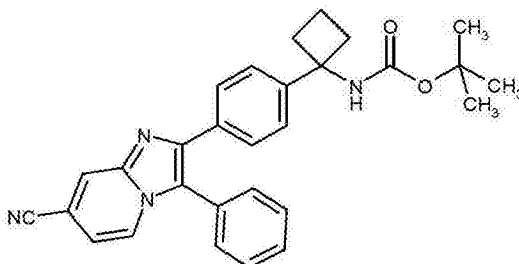


[0957] 将6-氨基-5-氯烟酸甲酯(0.588g, 3.15mmol)、{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A](2.00g, 通过UPLC-MS的70%纯度, 3.15mmol)和粉状活化的3Å分子筛在异丙醇(9.7mL)中的混合物在回流下加热20小时。在冷却时, 将混合物用DCM和水稀释, 通过硅藻土过滤, 并且将有机萃取物用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱(梯度洗脱: 己烷-己烷/乙酸乙酯1:1)来实现纯化以给出污染6-氨基-5-氯烟酸甲酯的标题化合物。通过用稀盐酸水溶液(1M)酸萃取粗产物在乙酸乙酯中的溶液来实现进一步的纯化。将有机萃取物用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出标题化合物;

[0958] UPLC-MS: RT=1.60min; m/z=532.21(M+H).

[0959] 中间体实施例Int-4-64: {1-[4-(7-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0960]



[0961] 将{1-[4-(2-溴-2-苯基-乙酰基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[Int-1-A](2.65g, 5.69mmol)、2-氨基-4-氰基吡啶(1.42g, 11.9mmol, 2equiv)和粉状活化的3Å筛(10g)在乙醇(22mL)中的混合物在回流温度下加热4h。将反应混合物冷却至室温, 加入额外的2-氨基-4-氰基吡啶(0.71g, 6.0mmol, 1equiv), 并且将所得的混合物在回流温度下加热5h。将所得的溶液在EtOAc(75mL)和饱和的NaHCO₃水溶液(75mL)之间分离。将有机相用饱和的NaCl水溶液(25mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 80%己烷/20%EtOAc保持3.0min., 在13.7min.内梯度至70%己烷/30%EtOAc)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(7-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(0.57g, 21%)。

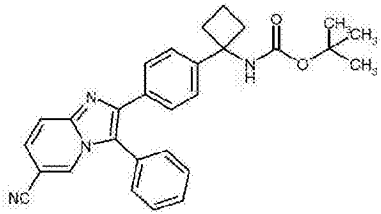
[0962] UPLC-MS(方法2): RT=1.46min; m/z(相对强度)465(100, (M+H)⁺), 929(70, (2M+H)⁺).

[0963] MS: m/z(相对强度)440(100, (M+H)⁺).

[0964] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ1.06(br s, 3H), 1.28(br s, 6H), 1.72(br s, 1H), 1.85-1.97(m, 1H), 2.25-2.36(m, 4H), 7.12(dd, J=7.2, 1.5, 1H), 7.28(d, J=8.5, 2H), 7.47-7.60(m, 7H), 8.09(br d, J=6.8Hz, 1H), 8.41(s, 1H)ppm.

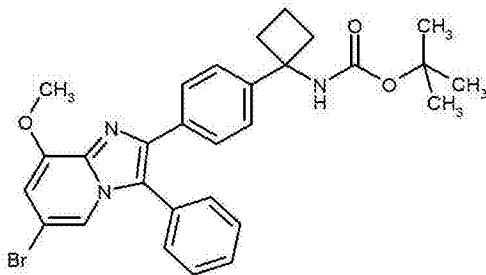
[0965] 以下实施例以与实施例Int-4-64所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[0966]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-4-65	 {1-[4-(6-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.45 min; m/z (相对强度) 465 (80, (M+H) ⁺), 929 (100, (2M+H) ⁺).

[0967] 中间体实施例Int-4-66: {1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0968]



[0969] 步骤1: 5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-基胺

[0970] 标题化合物在文献中已知。制备的方法参见W02009/115572。

[0971] 步骤2: {1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

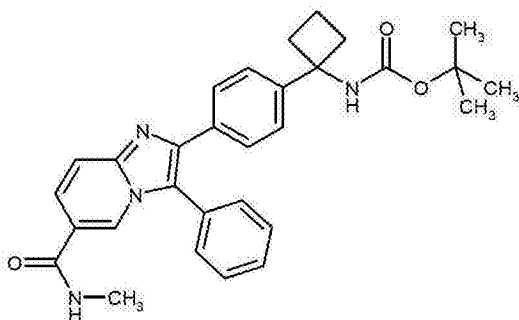
[0972] 通过利用来自步骤1的5-溴-3-甲氧基-吡啶-2-基胺与2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯类似地制备这种中间体。

[0973] UPLC-MS: RT=1.55min; m/z=550.18(M+H; M=C₂₉H₃₀⁸¹BrN₃O₃)

[0974] ¹H-NMR(300MHz, d₆-DMSO, 未校正): δ 7.45-7.59(m, 9H), 7.23(d, 2H), 6.86(m, 1H), 3.89(s, 3H), 2.23-2.37(m, 4H), 1.85-1.97(m, 1H), 1.64-1.78(m, 1H), 1.06&1.28(2x s, 9H) ppm.

[0975] 中间体实施例Int-5-0: {1-[4-(6-甲基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0976]

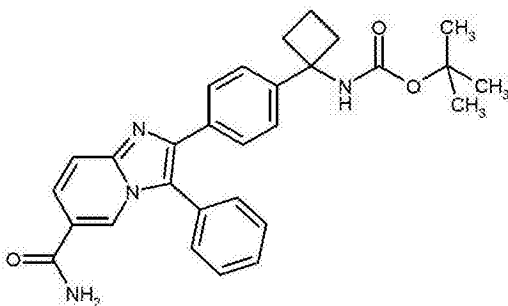


[0977] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(100mg)和甲胺在甲醇中的溶液(2M,1.4mL)的混合物在微波辐照下于100°C下加热90分钟,然后再加热90分钟。在冷却时,将反应混合物在真空中浓缩以给出标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[0978] UPLC-MS(方法2):RT=1.15min;m/z=497.28(M+H).

[0979] 中间体实施例Int-5-1:{1-[4-(6-氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0980]

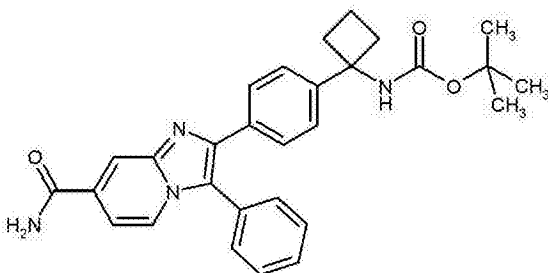


[0981] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(100mg)和氨在甲醇中的溶液(7M,1.4mL)的混合物在微波辐照下于130°C下加热90分钟。在冷却时,将反应混合物在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物。

[0982] UPLC-MS(方法2):RT=1.26min;m/z=483.25(M+H).

[0983] 中间体实施例Int-5-2:{1-[4-(7-氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0984]

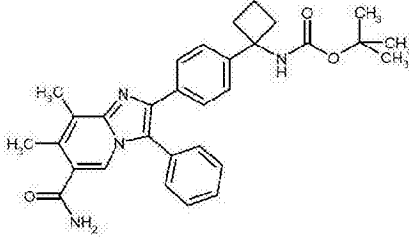


[0985] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯(150mg)和氨在甲醇中的溶液(7M,2.15mL)的混合物在微波辐照下于130°C下加热90分钟。在冷却时,将反应混合物在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物。

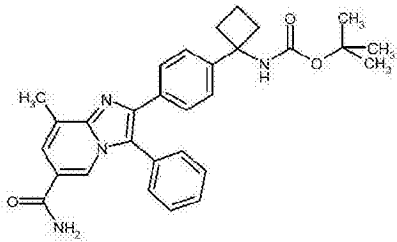
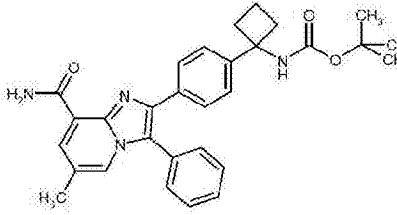
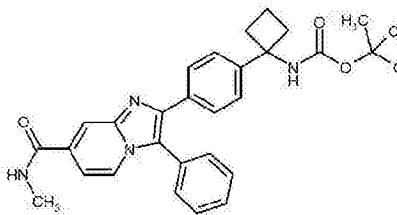
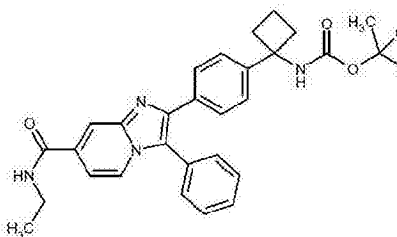
[0986] UPLC-MS(方法2):RT=1.29min;m/z=483.32(M+H).

[0987] 以下实施例以与中间体实施例Int-5-2所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[0988]

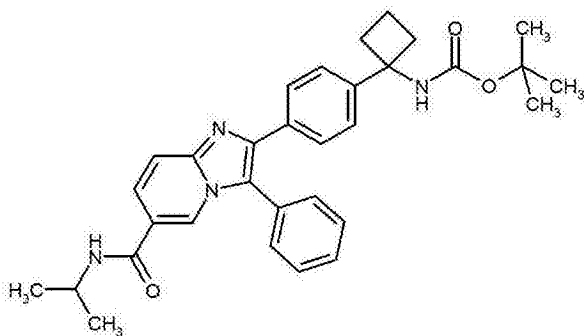
中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-5-3	 {1-[4-(6-氨基甲酰基-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 7.78-7.96 (br., 2H), 7.32-7.65 (m, 9H), 7.29 (d, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.20-2.42 (m, 7H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.95-1.45 (m, 9H) ppm.	RT = 1.00 min; m/z = 511 (ES+, M+1)

[0989]

Int-5-4	 {1-[4-(6-氨基甲酰基-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 8.35 (br. 1H), 8.08 (br., 1H), 7.30-7.68 (m, 10H), 7.29 (d, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.82-2.01 (m, 1H), 1.63-1.82 (m, 1H), 0.95-1.45 (m, 9H) ppm.	RT = 1.14 min; m/z = 497 (ES ⁺ , M+1)
Int-5-5	 {1-[4-(8-氨基甲酰基-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 9.61 (1H), 8.03 (1H), 7.96 (br., 1H), 7.91 (1H), 7.45-7.65 (m, 8H), 7.29 (d, 2H), 2.21-2.42 (m, 7H), 1.85-2.02 (m, 1H), 1.63-1.82 (m, 1H), 0.95-1.42 (m, 9H) ppm.	RT = 1.42 min; m/z = 497 (ES ⁺ , M+1)
Int-5-6	 {1-[4-(7-甲基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.31 min; m/z (相对强度) 497 (70, (M+H) ⁺), 993 (100, (2M+H) ⁺).
5-7	 {1-[4-(7-乙基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.37 min; m/z (相对强度) 511 (100, (M+H) ⁺); ES ⁻ : m/z (相对强度) 509 (900, (M-H) ⁻).

[0990] 中间体实施例Int-5-8: {1-[4-(6-异丙基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0991]



[0992] 步骤1: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸

[0993] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(0.76g)悬浮于叔丁醇(19.2mL)中并用稀氢氧化钠水溶液(1M, 6.1mL)处理。将混合物加热至70°C保持3.5h。在冷却时将反应用水稀释,并且用稀盐酸水溶液将pH调整至5。将所得的乳液用乙酸乙酯萃取,并且将有机萃取物用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接使用。

[0994] UPLC-MS: RT=1.19min; m/z=484.23(M+H).

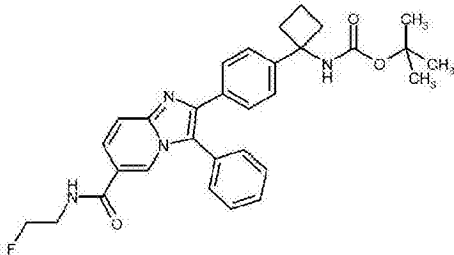
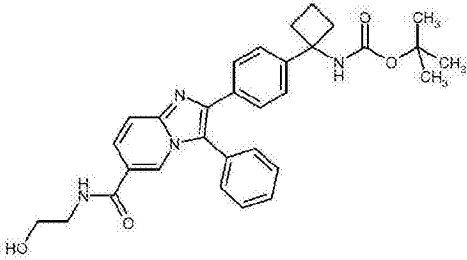
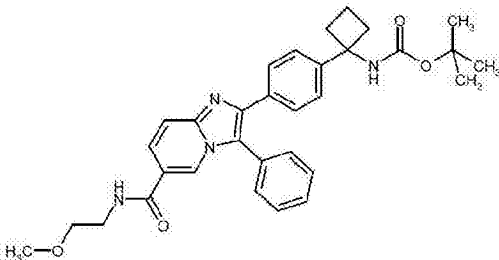
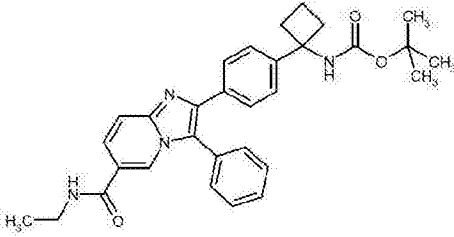
[0995] 步骤2: {1-[4-(6-异丙基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[0996] 将来自步骤1的2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(100mg)在DMF(0.63mL)中的溶液用2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯[HATU](102mg)、N,N-二异丙胺(0.108mL)和异丙胺(0.025mL)处理并在氩气下于rt下搅拌2.5h。将混合物放置过夜,用水稀释,并且将所得的沉淀过滤并干燥以给出粗产物,其无需进一步纯化而用于下一步;

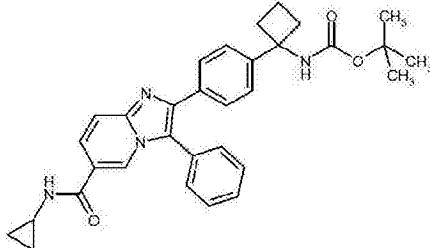
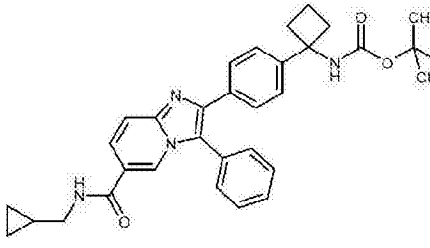
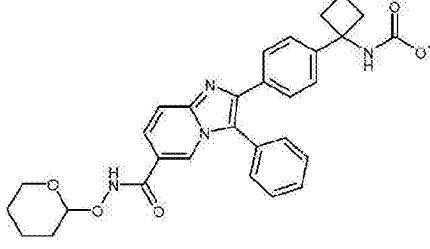
[0997] UPLC-MS: RT=1.29min; m/z=525.30(M+H).

[0998] 通过使用适当的胺或胺盐酸盐起始原料类似地制备以下中间体。在使用相应的胺盐酸盐的情况下,采用额外当量的叔胺碱。

[0999]

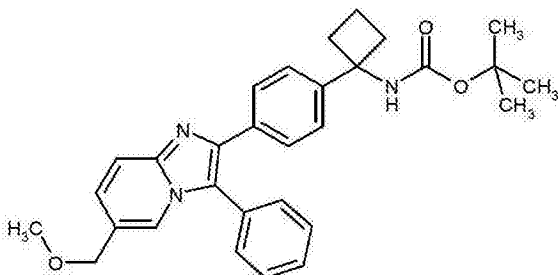
中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-5-9	 (1-{4-[6-(2-氟-乙基氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.21 min; m/z = 529.30 (M+H)
Int-5-10	 (1-{4-[6-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.09 min; m/z = 527.29 (M+H)
Int-5-11	 (1-{4-[6-(2-甲氧基-乙基氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.18 min; m/z = 541.30 (M+H)
Int-5-12	 {1-[4-(6-乙基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.21 min; m/z = 511.30 (M+H)

[1000]

Int-5-13	 {1-[4-(6-环丙基氨基甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.24 min; m/z = 523.27 (M+H)
Int-5-14	 (1-{4-[6-(环丙基甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.29 min; m/z = 537.31 (M+H)
Int-5-15	 (1-{4-[3-苯基-6-(四氢吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.29 min; m/z = 583.31 (M+H)

[1001] 中间体实施例Int-6-0: {1-[4-(6-甲氧基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1002]

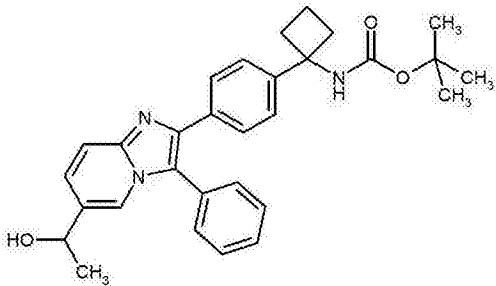


[1003] 在氩气下于0°C下将{1-[4-(6-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(67mg)在DMF(0.6mL)中的溶液用氢化钠(8.4mg矿物油中的60%分散液)处理并搅拌30分钟。逐滴加入甲基碘(0.007mL),使混合物升温至rt并搅拌3小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1004] UPLC-MS:RT=1.17min;m/z=484.28(M+H).

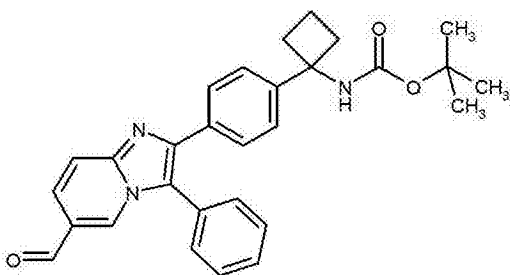
[1005] 中间体实施例Int-7-0:1-{4-[6-(1-羟基-乙基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1006]



[1007] 步骤1:1-{4-[6-甲酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1008]



[1009] 在0°C下将{1-[4-(6-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg)和三乙胺(0.125mL)在DCM(1.9mL)中的溶液用吡啶-三氧化硫配合物(142mg,0.894mmol)在DMSO(0.021mL)中的溶液处理。使反应混合物升温至rt并搅拌2小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,并且将有机相用水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1010] UPLC-MS:RT=1.41min;m/z=468.23(M+H).

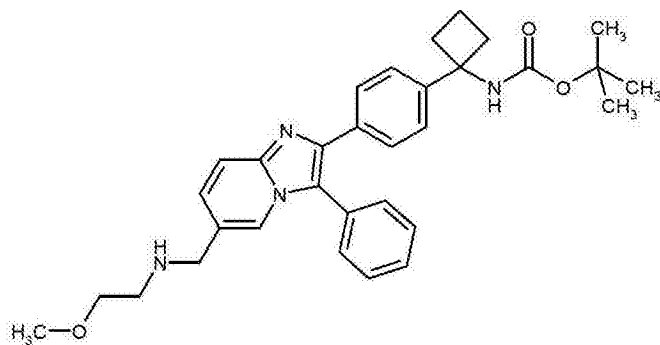
[1011] 步骤2:1-{4-[6-(1-羟基-乙基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1012] 在氩气下于-30°C下将来自步骤1的醛(100mg)在THF(1.7mL)中的溶液用甲基溴化镁在二乙醚中的溶液(3M,0.21mL,3Eq)处理。使混合物升温至-10°C,搅拌2小时并用饱和的氯化铵水溶液终止。将混合物用乙酸乙酯萃取,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1013] UPLC-MS:RT=1.10min;m/z=484.31.

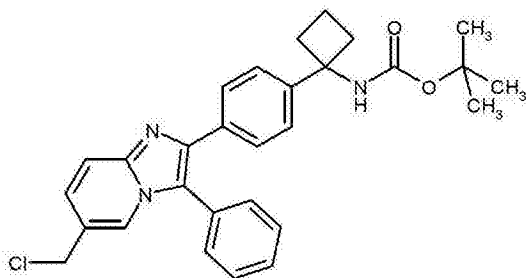
[1014] 中间体实施例Int-8-0:1-(4-{6-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1015]



[1016] 步骤1: {1-[4-(6-氯甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1017]



[1018] 将{1-[4-(6-羟基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg)在DCM(1.9mL)中的溶液用三乙胺(0.062mL)处理,冷却至0°C(冰浴),用甲磺酰氯(0.028mL,0.358mmol)处理并在rt下搅拌2小时。将反应混合物在DCM和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物。

[1019] UPLC-MS:RT=1.28min;m/z=488.24(M+H).

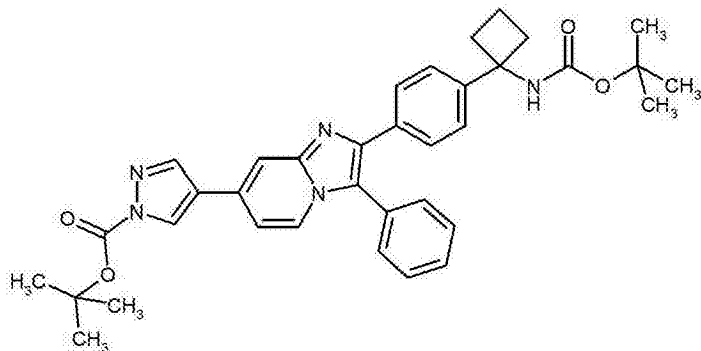
[1020] 步骤2: [1-(4-{6-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯

[1021] 将{1-[4-(6-氯甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(103mg)和2-甲氧基乙胺(31mg,0.035mL)在THF(1.1mL)中的混合物在微波辐照下于110°C下加热1小时。在冷却时,将反应混合物在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1022] UPLC-MS:RT=0.90min;m/z=527.35(M+H).

[1023] 中间体实施例Int-9-0:4-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡唑-1-羧酸叔丁酯

[1024]

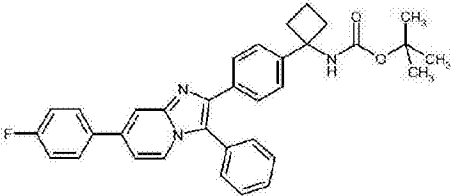
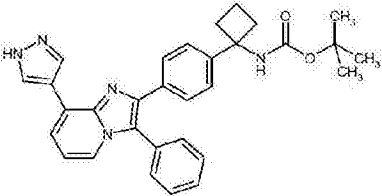
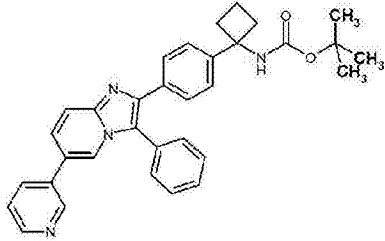


[1025] 将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(150mg)、[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基]硼酸(123mg)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯钯(II)(24mg)和碳酸钠(92mg)在二噁烷(3.1mL)和水(0.4mL)中的混合物脱气,放置在氩气氛下,并且在微波辐照下于105°C下加热30分钟。在冷却时,加入另一部分的催化剂(24mg),并且将混合物在微波辐照下再加热30分钟。在冷却时,将反应在氯化铵水溶液 and DCM 之间分配,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物(183mg),其无需进一步纯化而直接用于下一步(在实施例1.0中给出的标准条件下脱保护两个Boc基团)。

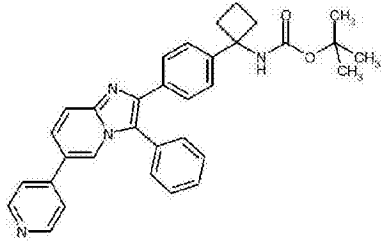
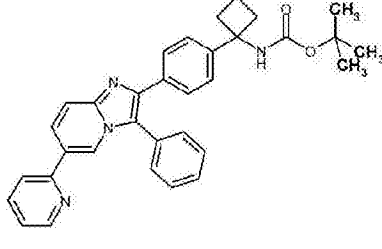
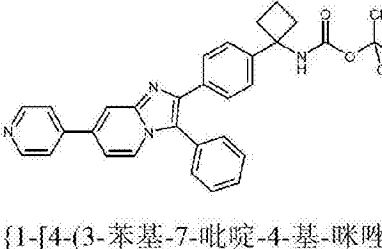
[1026] UPLC-MS:RT=1.34min;m/z=606.40(M+H).

[1027] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-9-0类似地制备,使用适当的溴衍生物以及适当的硼酸或硼酸酯衍生物。

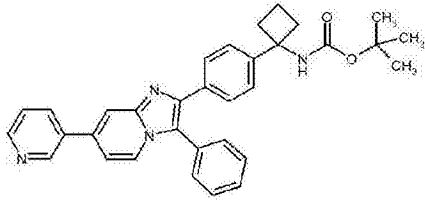
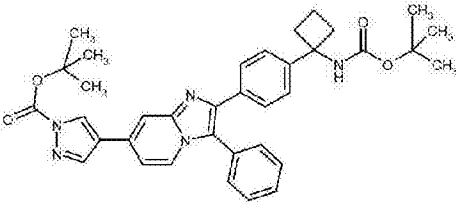
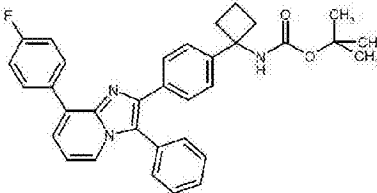
[1028]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-9-1	 (1-{4-[7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.34 min; m/z = 534.36 (M+1)
Int-9-2	 (1-{4-[3-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.49 min; m/z = 506.28 (M+1)
Int-9-3	 {1-[4-(3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(SOX 5277-1-1)		方法 2: RT = 1.41 min; m/z (相对强度) 517 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (相对强度) 515 (50, (M-H)).

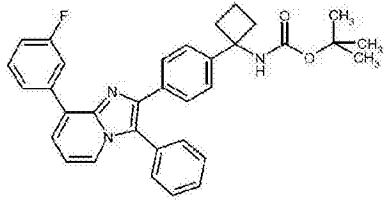
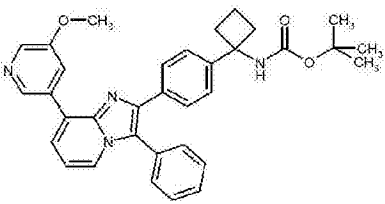
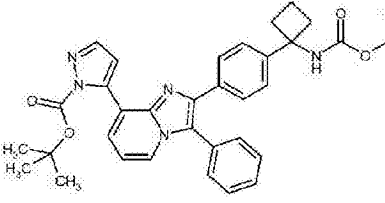
[1029]

Int-9-4	 {1-[4-(3-苯基-6-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.40 min; m/z (相对强度) 517 (100, (M+H)⁺).
Int-9-5	 {1-[4-(3-苯基-6-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.31 min; m/z (相对强度) 517 (100, (M+H)⁺).
Int-9-6	 {1-[4-(3-苯基-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(d6-DMSO): δ 1.07 (br s, 3H), 1.29 (br s, 6H), 1.73 (br s, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 4H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.61 (m, 7H), 7.85 (app d, J=6.1 Hz, 2H), 8.07 (br s, 1H), 8.23 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J=6.1, 2H) ppm.	方法 2: RT = 1.67 min; m/z (相对强度) 517 (100, (M+H)⁺).

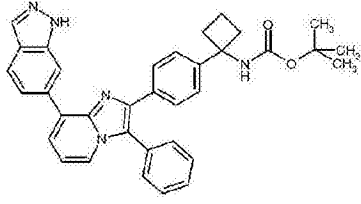
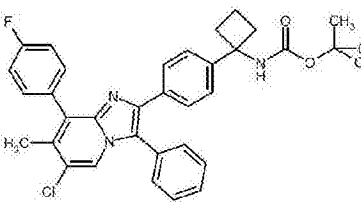
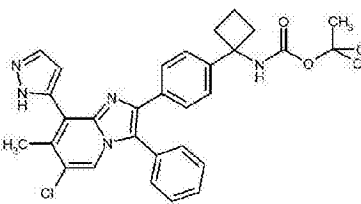
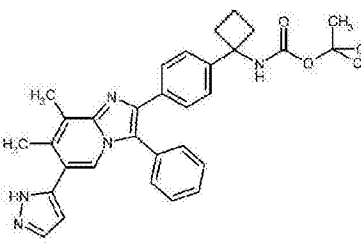
[1030]

Int-9-7	 {1-[4-(3-苯基-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.44 min; m/z (相对强度) 517 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (相对强度) 515 (90, (M-H) ⁻)
Int-9-8	 4-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡唑-1-羧酸叔丁酯(SOX 5252-1-1)		UPLC-MS (方法 2): RT = 1.35 min; m/z (相对强度) 606 (100, (M+H) ⁺);
Int-9-9	 (1-{4-[8-(4-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 8.20-8.32 (m, 2H), 7.99 (br., 1H), 7.43-7.68 (m, 9H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.29 (d, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.61-1.82 (m, 1H), 0.93-1.43 (m, 9H) ppm.	RT = 1.63 min; m/z = 534 (ES ⁺ , M+1)

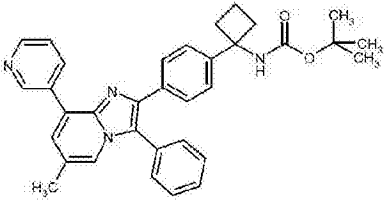
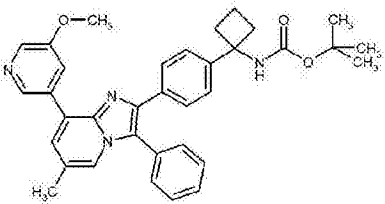
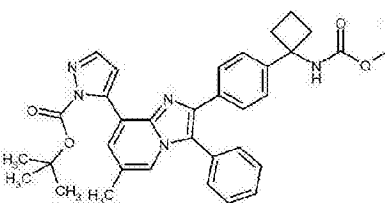
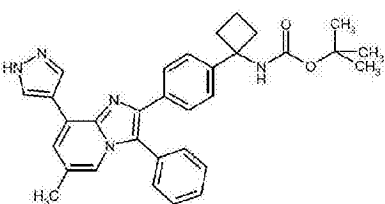
[1031]

Int-9-10	 (1-{4-[8-(3-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 8.12-8.20 (m, 1H), 8.08 (1H), 8.00 (br., 1H), 7.45-7.68 (m, 10H), 7.20-7.32 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.92-1.42 (m, 9H) ppm.	RT = 1.66 min; m/z = 534 (ES+, M+1)
Int-9-11	 (1-{4-[8-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 8.99 (1H), 8.38 (1H), 8.32 (1H), 8.00 (br., 1H), 7.70 (1H), 7.42-7.65 (m, 8H), 7.29 (d, 2H), 6.93-7.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.19-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.92-1.42 (m, 9H) ppm.	RT = 1.47 min; m/z = 547 (ES+, M+1)
Int-9-12	 5-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并-[1,2-a]吡啶-8-基}-吡啶-1-羧酸叔丁酯		RT = 1.23 min; m/z = 506 (ES+, M+1-Boc残基)

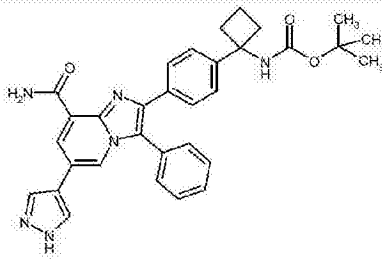
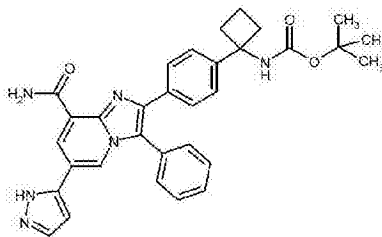
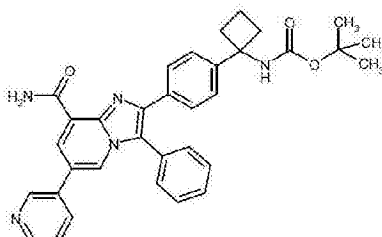
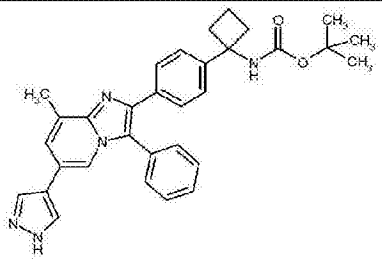
[1032]

Int-9-13	 1-(4-[8-(1H-咪唑-6-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 13.20 (1H), 8.68 (1H), 8.12 (1H), 8.00 (d, br, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.42-7.70 (m, 9H), 7.28 (d, 2H), 6.93-7.06 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.60-1.82 (m, 1H), 0.92-1.42 (m, 9H) ppm.	RT = 1.33 min; m/z = 556 (ES⁺, M+1)
Int-9-14	 (1-(4-[6-氯-8-(4-氟苯基)-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.66 min; m/z = 582 (ES⁺, M+1)
Int-9-15	 (1-(4-[6-氯-7-甲基-3-苯基-8-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.45 min; m/z = 554 (ES⁺, M+1)
Int-9-16	 (1-(4-[7,8-二甲基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.11 min; m/z = 532 (ES⁻, M-1)

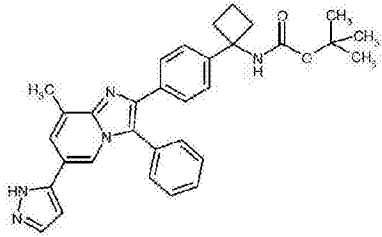
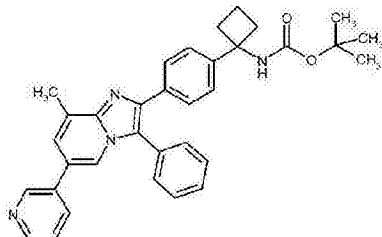
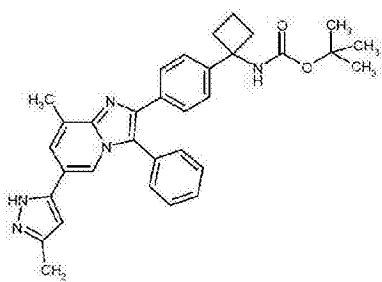
[1033]

Int-9-17	 {1-[4-(6-甲基-3-苯基-8-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 9.39 (1H), 8.57-8.68 (m, 2H), 7.80 (br., 1H), 7.40-7.65 (m, 10H), 7.25 (d, 2H), 2.20-2.41 (m, 7H), 1.82-2.00 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H), 0.92-1.42 (m, 9H) ppm.	方法 2: RT = 1.61 min; m/z = 529 (ES-, M-1)
Int-9-18	 (1-{4-[8-(5-甲氧基吡啶-3-基)-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(400 MHz, dDMSO): δ 9.00 (1H), 8.35 (1H), 8.31 (1H), 7.80 (br., 1H), 7.40-7.65 (m, 9H), 7.29 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.20-2.40 (m, 7H), 1.82-2.00 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 0.92-1.40 (m, 9H) ppm.	方法 2: RT = 1.64 min; m/z = 559 (ES-, M-1)
Int-9-19	 5-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}-吡啶-1-羧酸叔丁酯		方法 2: RT = 1.60 min; m/z = 518 (ES-, M-1-Boc 残基)
Int-9-20	 (1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	(300 MHz, dDMSO): δ 13.07 (1H), 8.85 (br., 1H), 8.45 (br., 1H), 7.39-7.70 (m, 10H), 7.29 (d, 2H), 2.28-2.42 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.85-2.03 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H), 0.98-1.45 (m, 9H) ppm.	方法 2: RT = 1.57 min; m/z = 518 (ES-, M-1)

[1034]

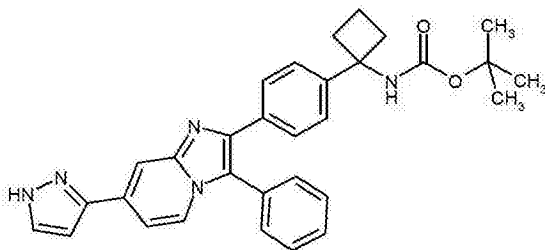
Int-9-21	 (1-{4-[8-氨基甲酰基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.30 min; m/z = 549 (ES ⁺ , M+1)
Int-9-22	 (1-{4-[8-氨基甲酰基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.34 min; m/z = 549 (ES ⁺ , M+1)
Int-9-23	 {1-[4-(8-氨基甲酰基-3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.34 min; m/z = 560 (ES ⁺ , M+1)
Int-9-24	 (1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.04 min; m/z = 518 (ES ⁻ , M-1)

[1035]

Int-9-25	 (1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.10 min; m/z = 518 (ES-, M-1)
Int-9-26	 {1-[4-(8-甲基-3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.21 min; m/z = 531 (ES+, M+1)
Int-9-27	 (1-{4-[8-甲基-6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.23 min; m/z = 532 (ES-, M-1)

[1036] 中间体实施例Int-9-28:(1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1037]



[1038] 在氩气下向{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.38mmol)和1-(叔丁氧基羰基)吡唑-5-硼酸(164mg, 0.77mmol, 2equiv)在二噁烷(4mL)中的溶液加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯-钯(II)CH₂Cl₂配合物(63mg, 0.77mmol, 20mol%)、Na₂CO₃(123mg, 1.16mmol, 3equiv)和水(0.5mL)。将所得的混合物在微波装置中于105°C下加热8h。将反应混合物与水(10mL)、饱和的NH₄Cl水溶液

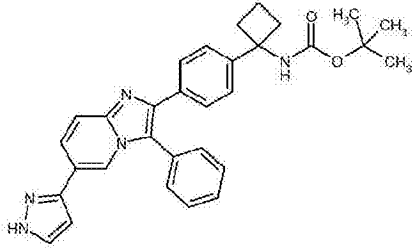
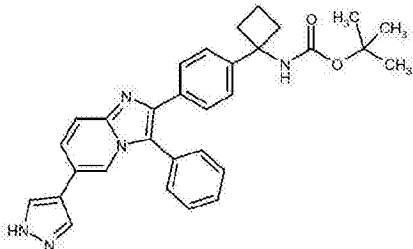
(10mL)和CH₂Cl₂(25mL)混合,在室温下剧烈搅拌30min。将有机相用饱和的NaCl水溶液(25mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。

[1039] 所得的材料无需进一步纯化而直接用于随后的步骤。

[1040] UPLC-MS(方法2):RT=1.11min;m/z(相对强度)506(100,(M+H)⁺).

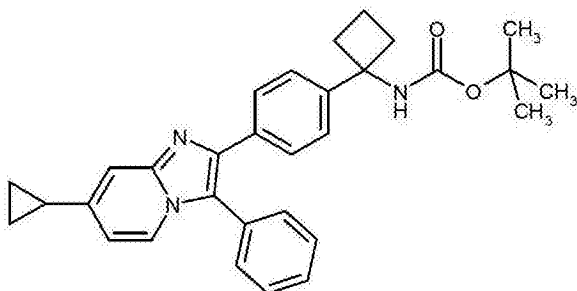
[1041] 以下实施例以与中间体实施例Int-9-28所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1042]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-9-29	 (1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.13 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H) ⁺).
Int-9-30	 (1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.09 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H) ⁺).

[1043] 中间体实施例Int-10-0: {1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1044]



[1045] 将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.38mmol)、环丙基硼酸(166mg,1.93mmol,5.0equiv)、四(三苯膦)钯(0)(18mg,0.015mmol,4mol%)和K₃PO₄(164mg,0.77mmol,2.0equiv)在甲苯(4.5mL)中的混合物在回流温度下加热16h,通过UPLC-MS监测。将所得的混合物在微波装置中于90°C下加热1h,然后在减压下浓缩。将剩余的材料用水(25mL)处理,然后用EtOAc萃取(2x25mL)。将合并的

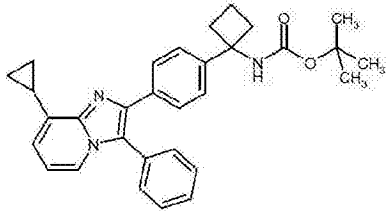
有机相用水(25mL)洗涤、干燥(Na_2SO_4 anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH_2 Snap10反相柱;100% CH_2Cl_2 保持1min.,在10min.内梯度至90% CH_2Cl_2 /10%MeOH;90% CH_2Cl_2 /10%MeOH保持4min.)纯化剩余的材料(205mg)以给出{1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(162mg,87%):

[1046] UPLC-MS(方法2):RT=1.21min;m/z(相对强度)480(100,(M+H)⁺).

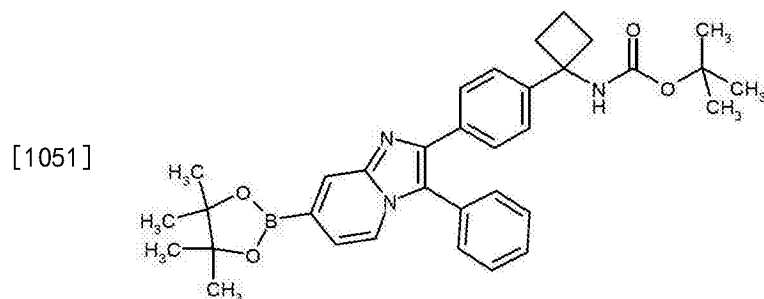
[1047] $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO): δ 0.19(s,3H),0.23(s,6H),1.08(br s,3H),1.28(br s,6H),1.73(br s,1H),1.85-1.99(m,1H),2.25-2.37(m,4H),6.82(d,J=7.2Hz,1H),7.25(d,J=7.9Hz,2H),7.44-7.60(m,7H),7.75(br s,1H),7.93(br d,J=4.5Hz,1H)ppm.

[1048] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-10-0类似地制备,使用适当的溴化物。

[1049]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-10-1	 {1-[4-(8-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.31 min; m/z = 480.32 (M+H)

[1050] 中间体实施例Int-11-0:(1-{4-[3-苯基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

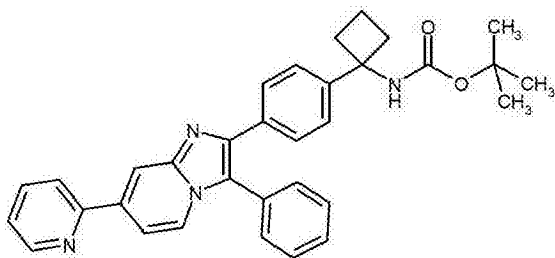


[1052] 在氩气气氛下将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(300mg,0.57mmol)、双(频哪醇硼烷)(176mg,0.69mmol,1.2equiv)、[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) CH_2Cl_2 配合物(47mg,0.06mmol,10mol%)和乙酸钾(170mg,1.74mmol,3.0equiv)在DMF(6mL)中的混合物在微波装置中于100°C下加热3.5h.。将所得的混合物过滤,并且所得的溶液无需进一步纯化而直接使用。

[1053] UPLC-MS(方法2;在UPLC分析期间观察硼酸的原位水解):RT=1.00min;m/z(相对强度)484(100,(M+H)⁺);967(70,(2M+H)⁺).

[1054] 中间体实施例Int-11-1:{1-[4-(3-苯基-7-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1055]



[1056] 向(1-{4-[3-苯基-7-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯[以与Int11-0所述类似的方式制备;假设100%收率](0.29mmol)在DMF(3mL)中的溶液加入2-溴吡啶(0.034mL,0.32mmol,1.1equiv)和二噁烷(1.2mL)。将所得的溶液放置在氩气气氛下,然后加入[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯-钯(II)CH₂Cl₂配合物(24mg,0.03mmol,10mol%)和1N NaOH水溶液(0.9mL,1.84mmol,6.3equiv)。将所得的混合物在微波装置中于140°C下加热1h。将所得的混合物加入水(15mL)中。将所得的混合物用EtOAc萃取(3x25mL)、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera;10g SNAP柱筒:100%己烷保持2min.,在1min.内梯度至70%己烷/30%EtOAc,70%己烷/30%EtOAc保持3min.,在1.5min.内梯度至50%己烷/50%EtOAc,50%己烷/50%EtOAc保持2.5min.,在1min.内梯度至100%EtOAc,100%EtOAc保持9.6min)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(3-苯基-7-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(85mg,54%两步):

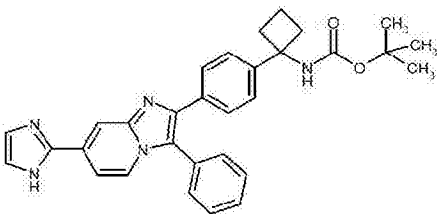
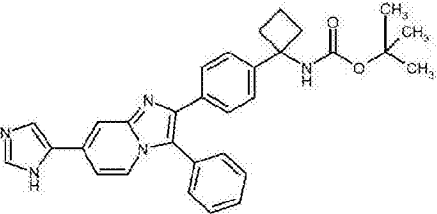
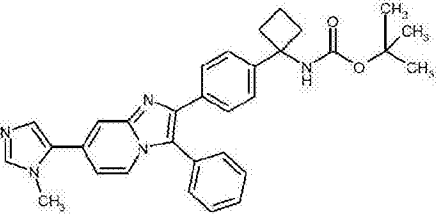
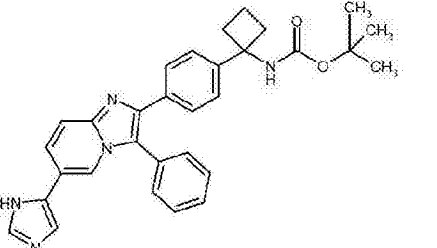
[1057] UPLC-MS(方法2):RT=1.53min;m/z(相对强度)517(100,(M+H)⁺).

[1058] MS:m/z(相对强度)517(100,(M+H)⁺).

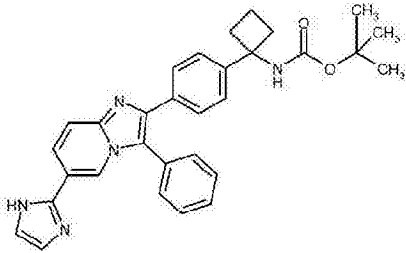
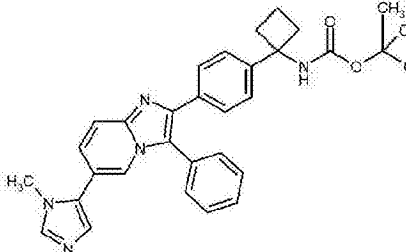
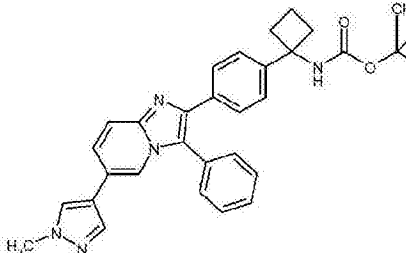
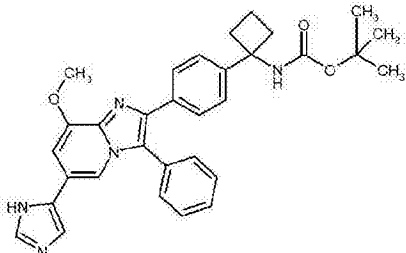
[1059] ¹H-NMR(d₆-DMSO):δ1.08(br s,3H),1.29(br s,6H),1.73(br s,1H),1.87-2.00(m,1H),2.26-2.38(m,4H),7.27(d,J=8.5Hz,2H),7.37(dd,J=7.4,4.9Hz,1H),7.49-7.62(m,7H),7.69(dd,J=7.2,1.7Hz,2H),7.90(app td,7.8,1.7Hz,1H),8.06(br d,J=7.0Hz,1H),8.16(d,J=8.1Hz,1H),8.38(s,1H)ppm.

[1060] 以下实施例以与中间体实施例Int-11-1所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

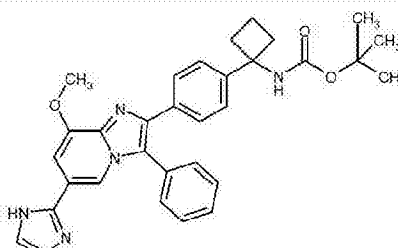
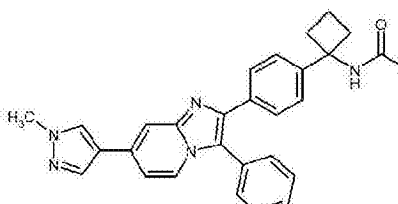
[1061]

实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-11-2	 (1-{4-[7-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.32 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H) ⁺).
Int-11-3	 (1-{4-[7-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.31 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H) ⁺);
Int-11-4	 (1-{4-[7-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.63 min; m/z (相对强度) 520 (100, (M+H) ⁺).
Int-11-5	 (1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(SOX 5458-2-4)	方法 2: RT = 1.26 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H) ⁺); ES-m/z (相对强度) 504 (100, (M-H) ⁻)

[1062]

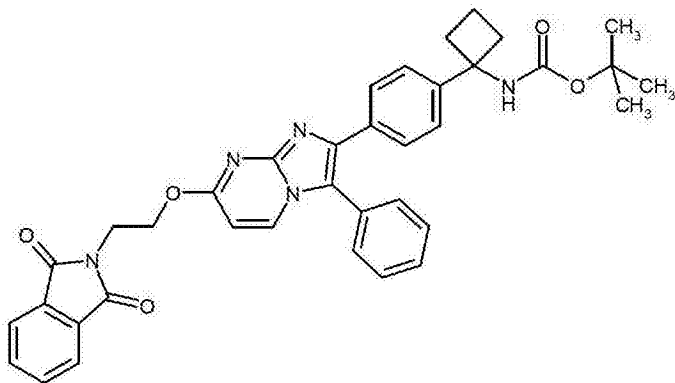
Int-11-6	 (1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(SOX 5417-1-1)	方法 2: RT = 1.18 min; m/z (相对强度) 506 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (相对强度) 504 (100, (M-H)⁻)
Int-11-7	 (1-{4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.03 min; m/z (相对强度) 520 (40, (M+H)⁺).
Int-11-8	 (1-{4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(SOX 5366-1-1)	方法 2: RT = 1.16 min; m/z (相对强度) 520 (100, (M+H)⁺).
Int-11-9	 (1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.27 min; m/z (相对强度) 536 (100, (M+H)⁺); ES- m/z (相对强度) 534 (100, (M-H)⁻).

[1063]

Int-11-10	 (1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.30 min; m/z (相对强度) 536 (100, (M+H) ⁺); ES- m/z (相对强度) 534 (100, (M-H) ⁻).
Int-11-11	 (1-{4-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.66 min; m/z (相对强度) 520 (100, (M+H) ⁺).

[1064] 中间体实施例Int-12-0: [1-(4-{7-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙氧基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯

[1065]

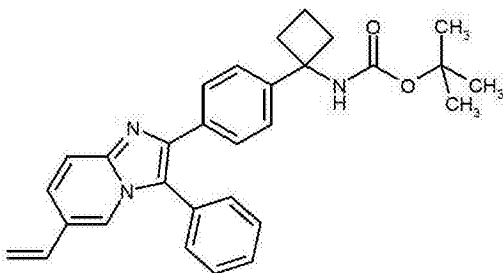


[1066] 中间体实施例Int-12-0与中间体实施例Int-4-0类似地制备。

[1067] UPLC-MS(方法2): RT=1.53min; m/z=630.33(M+H)

[1068] 中间体实施例Int-13-0: {1-[4-(3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1069]



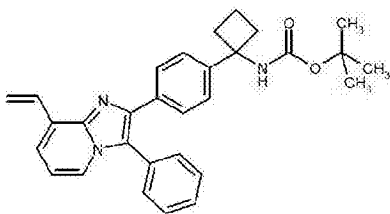
[1070] 在氩气下将{1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(70mg, 通过UPLC-MS的60%纯度)、碳酸钾(11.2mg)、溴化四乙铵(22.1mg)、三

丁基乙烯基锡烷(38.5mg)和反式-二氯双(三苯膦)钯(II)(1.7mg)在THF(0.66mL)中的混合物在120°C下加热45min。在冷却时将反应在DCM和水之间分配,将有机萃取物干燥并浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接使用。

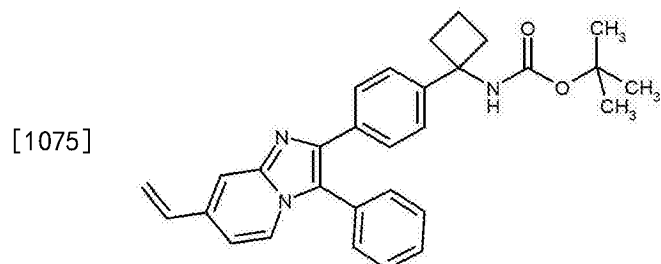
[1071] UPLC-MS:RT=1.38min;m/z=466.38(M+H).

[1072] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-13-0类似地制备,使用适当的溴化物。

[1073]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-13-1	 {1-[4-(3-苯基-8-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	

[1074] 中间体实施例Int-13-2:{1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯)

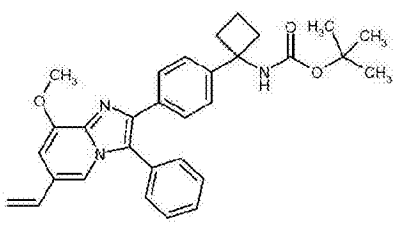


[1076] 在氩气气氛下将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.19mmol)和四(三苯膦)钯(0)(2.2mg,0.2mmol,1.0mol%)在DME(1.5mL)中的混合物在室温下搅拌10min。向所得的混合物加入K₂CO₃(26.7mg,0.19mmol,1.0equiv)和水(0.5mL),然后加入2,4,6-三乙烯基-环三硼氧烷吡啶配合物(46.4mg,0.19mmol,1equiv)。将所得的混合物在回流温度下加热16h,通过UPLC-MS监测。将所得的混合物在减压下浓缩并用水(10mL)处理。将所得的混合物用EtOAc萃取(2x10mL)。将合并的有机相用水(10mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;99%CH₂Cl₂/1%MeOH保持1min.,在10min.内梯度至90%CH₂Cl₂/10%MeOH;90%CH₂Cl₂/10%MeOH保持5.2min.)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(77mg,85%):

[1077] UPLC-MS(方法2):RT=1.23min;m/z(相对强度)466(100,(M+H)⁺).

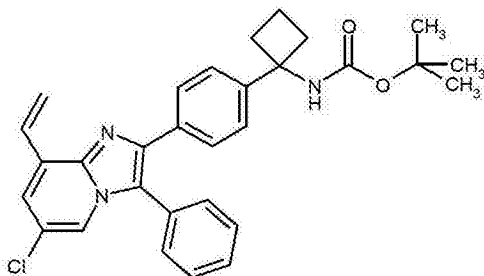
[1078] 以下实施例以与中间体实施例Int-13-2所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1079]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-13-3	 {1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.56 min; m/z (相对强度) 496 (100, (M+H) ⁺), 993 (80, (2M+H) ⁺); ES- m/z (相对强度) 494 (80, (M-H) ⁻).

[1080] 中间体实施例Int-13-4: {1-[4-(6-氯-3-苯基-8-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1081]

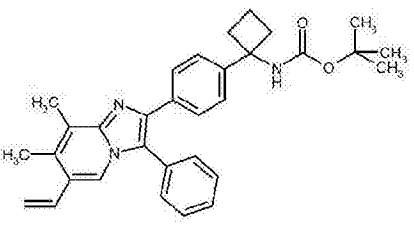


[1082] 将1.48mL二甲氧基乙烷和0.52mL水中的105mg(0.19mmol){1-[4-(8-溴-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、45.7mg(0.19mmol)2,4,6-三乙烯基-环三硼氧烷x吡啶、21.9mg(0.019mmol)四三苯膦钯(0)和26.2mg(0.19mmol)碳酸钾在微波瓶中于110°C下加热16小时(加热块)。将反应混合物倒在水/饱和的氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。将有机相分离并用盐水洗涤、干燥(硫酸钠)、过滤并去除溶剂。粗产物(120.9mg)无需进一步纯化而直接用于下一步。

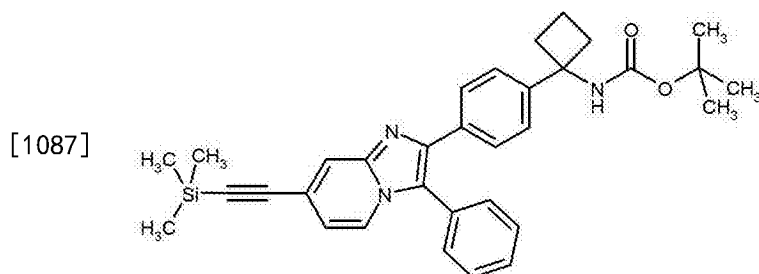
[1083] UPLC-MS:RT=1.75min;m/z=500(ES⁺,M+1)

[1084] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-13-4类似地通过使{1-[4-(6-溴-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯在适当的条件下反应来制备。

[1085]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-13-5	 {1-[4-(7,8-二甲基-3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.21 min; m/z = 494 (ES ⁺ , M+1)

[1086] 中间体实施例Int-14-0: {1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(SOX5226-1-1)



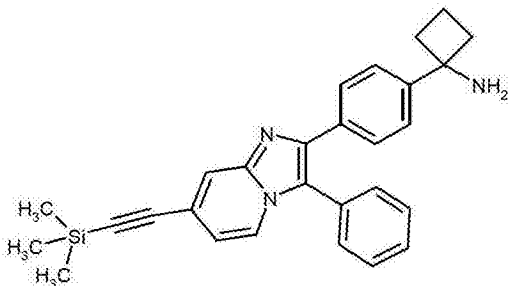
[1088] 在氩气气氛下向{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.19mmol)、[1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)CH₂Cl₂配合物(7.9mg, 0.01mmol, 5mol%)和碘化铜(I)(3.7mg, 0.019mmol, 10mol%)在DMF(2mL)中的混合物加入三甲基甲硅烷基乙炔(0.08mL, 0.58mmol, 3.0equiv)和三乙胺(0.13mL, 0.96mmol, 5.0equiv)。将所得的混合物在微波装置中于90°C下加热1h, 然后在减压下浓缩。将剩余的材料在水(50mL)和EtOAc(50mL)之间分离。将水相用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机相用水(25mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱; 99%CH₂Cl₂/1%MeOH保持1min., 在10min.内梯度至90%CH₂Cl₂/10%MeOH; 90%CH₂Cl₂/10%MeOH保持5.2min.)纯化剩余的材料(112mg)以给出{1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(84mg, 82%):

[1089] UPLC-MS(方法2): RT=1.73min; m/z(相对强度)536(100, (M+H)⁺).

[1090] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 0.19(s, 3H), 0.23(s, 6H), 1.08(br s, 3H), 1.28(br s, 6H), 1.73(br s, 1H), 1.85-1.99(m, 1H), 2.25-2.37(m, 4H), 6.82(d, J=7.2Hz, 1H), 7.25(d, J=7.9Hz, 2H), 7.44-7.60(m, 7H), 7.75, br s, 1H, 7.93(br d, J=4.5Hz, 1H)ppm.

[1091] 中间体实施例14-1: 1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1092]



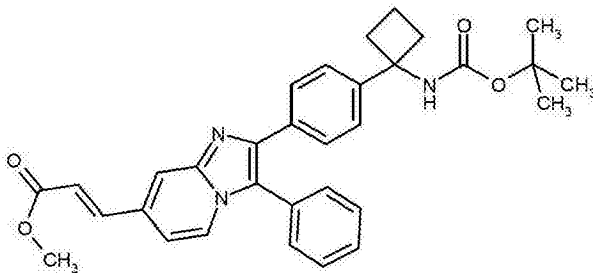
[1093] 向{1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.16mmol)在MeOH(0.8mL)和CH₂Cl₂(1.3mL)中的溶液加入HCl在二噁烷中的4摩尔溶液(0.8mL, 3.1mmol, 20equiv),将所得的溶液在室温下搅拌18h,通过UPLC-MS监测,并且将所得的溶液在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持1min.,在10min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持5.2min.)纯化剩余的材料(84mg)。将所得的部分纯化的材料(48mg)用二异丙基醚研制以给出1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(18mg, 24%)。将所得的二异丙基醚溶液在减压下浓缩。将所得的材料用二异丙基醚研制以给出1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(20mg, 30%, 54%总计):

[1094] UPLC-MS(方法2):RT=1.67min;m/z(相对强度)436(10, (M+H)⁺), 871(50, (2M+H)⁺).

[1095] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 0.04(s, 9H), 1.35-1.43(m, 1H), 1.70-1.77(m, 1H), 1.79-1.84(m, 2H), 2.09-2.15(m, 2H), 6.61, (dd, J=7.2, 1.5Hz, 1H), 7.15(d, J=8.3Hz, 2H), 7.28-7.40(m, 7H), 7.55(s, 1H), 7.72, (d, J=6.8, 1H)ppm.

[1096] 中间体实施例Int-15-0:(E)-3-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酸甲酯

[1097]

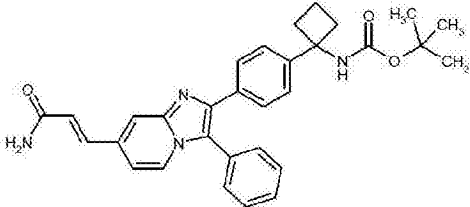
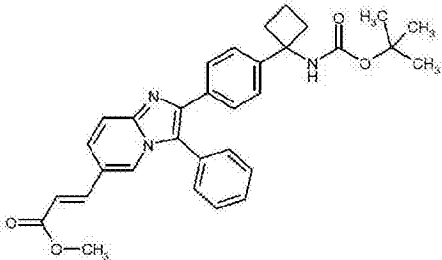
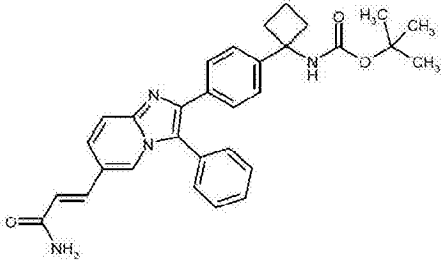


[1098] 将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(534mg, 1.03mmol)、丙烯酸甲酯(0.19mL, 2.06mmol, 2.0equiv)、三乙胺(0.16mL, 1.17mmol, 1.1equiv)、乙酸钬(II)(17mg, 0.08mmol, 7mol%)和三(2-甲基)膦(53mg, 0.18mmol, 17mol%)在乙腈(7mL)中的混合物在微波装置中于150°C下加热2h.。将反应混合物与水(10mL)、饱和的NH₄Cl水溶液(10mL)和CH₂Cl₂(25mL)混合,在室温下剧烈搅拌30min。将所得的有机相用饱和的NaCl水溶液洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩以给出(E)-3-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酸甲酯(452mg, 75%):

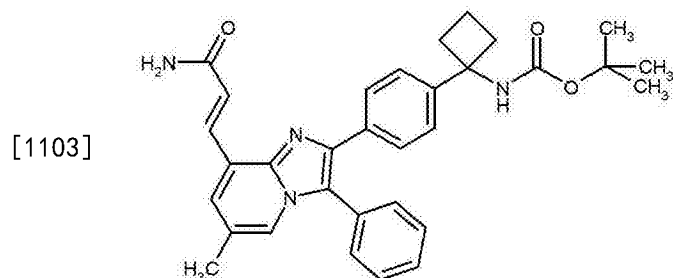
[1099] UPLC-MS(方法2):RT=1.52min;m/z(相对强度)524(100, (M+H)⁺);ES⁻:m/z(相对强度)522(10, (M-H)⁻).

[1100] 以下实施例以与中间体实施例Int-15-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1101]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-15-1	 (1-{4-[7-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.10 min; m/z (相对强度) 509 (100, (M+H) ⁺).
Int-15-2	 (E)-3-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-丙烯酸甲酯	方法 2: RT = 1.40 min; m/z (相对强度) 524 (30, (M+H) ⁺).
Int-15-3	 (1-{4-[6-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.07 min; m/z (相对强度) 509 (100, (M+H) ⁺).

[1102] 中间体实施例Int-16-0:(1-{4-[8-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯



[1104] 将0.7mL脱气的乙腈中的50mg(0.09mmol){1-[4-(8-溴-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、13.4mg(0.19mmol)丙烯酰胺、

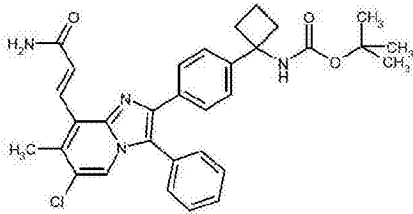
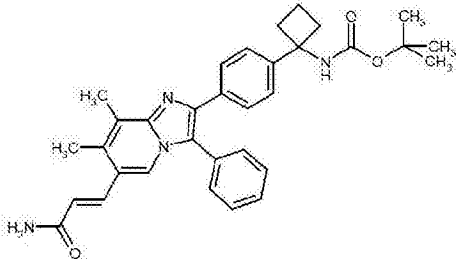
4.86mg(0.016mmol)三-2-甲苯基磷烷(tri-2-tolylphosphane)、2.1mg(0.009mmol)乙酸铯(II)和0.02mL(0.1mmol)三乙胺在微波中于110°C下加热60'。由于反应不完全,加入额外的13.3mg丙烯酰胺和4.2mg乙酸铯(II),并且继续在微波中加热2小时。将反应混合物倒在水/饱和的氯化铵/二氯甲烷上并剧烈搅拌30分钟。分离有机相,并且将水相用二氯甲烷再萃取一次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤两次、干燥并去除溶剂。通过在硅胶上色谱(洗脱液:己烷/乙酸乙酯)来纯化粗产物(76mg),产生24.2mg(49.3%)期望的化合物。

[1105] UPLC-MS(方法2):RT=1.45min;m/z=523(ES⁺,M+1)

[1106] ¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ8.06(d,1H),7.79(d,1H),7.13-7.72(m,11H),5.89(very br.,1H),5.59(very br.,1H),2.35-2.68(m,4H),2.30(s,3H),1.95-2.20(m,1H),1.72-1.92(m,1H),1.12-1.50(m,9H)ppm.

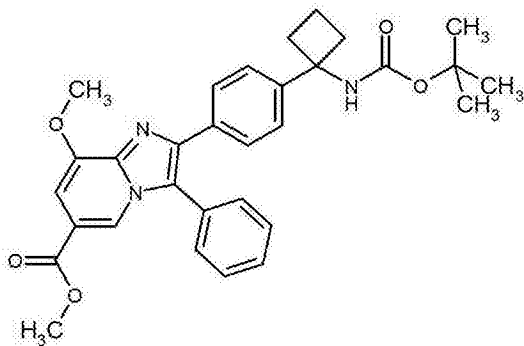
[1107] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-16-0类似地通过使相应的中间体在适当的条件下反应来制备。

[1108]

中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-16-1	 (1-{4-[8-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-6-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.46 min; m/z = 557 (ES ⁺ , M+1)
Int-16-2	 (1-{4-[6-((E)-2-氨基甲酰基-乙烯基)-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯		RT = 1.06 min; m/z = 537 (ES ⁺ , M+1)

[1109] 中间体实施例Int-17-0:2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯

[1110]



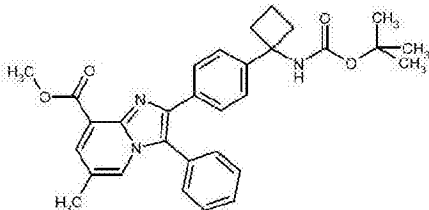
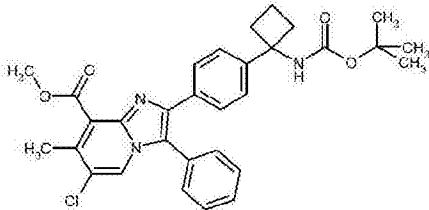
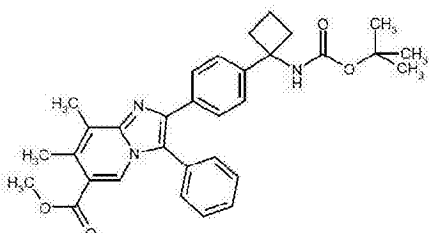
[1111] 以下反应在50mL高压釜反应器中进行。

[1112] 将{1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(700mg, 1.28mmol)溶于甲醇/THF(10:1, 20mL)中, 并且加入Pd(dppf)Cl₂ (210mg)和三乙胺(200μL)。将混合物用CO通气并在11巴的CO压力下于rt下搅拌1小时。将系统抽空, 放置在10巴的CO压力下, 并且将混合物在这个压力下于100°C下加热过夜。在2.8巴的CO吸收后, 将反应冷却, 释放压力, 并且将混合物在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱(梯度洗脱: 己烷至己烷:EtOAc 3:7)给出产物(480mg, 70%)。

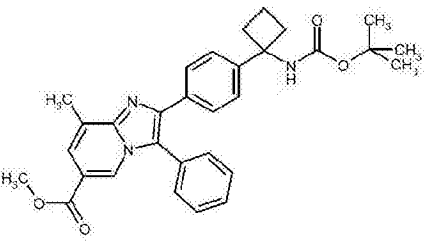
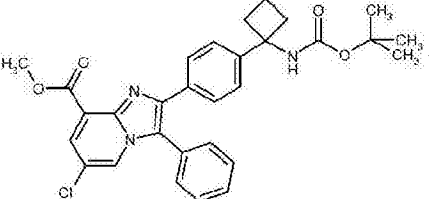
[1113] UPLC-MS: RT=1.66min; m/z=528.25(M+H).

[1114] 以下中间体实施例与中间体实施例Int-17-0类似地通过使相应的起始原料与一氧化碳在反应釜中反应来制备。

[1115]

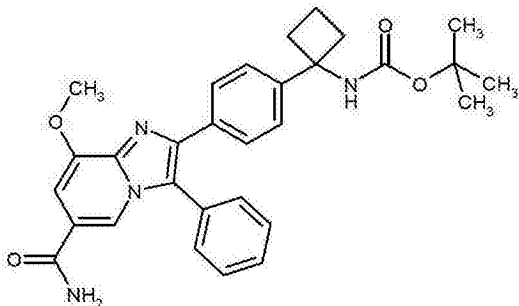
中间体 实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
Int-17-1	 2-[4-[1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基]-苯基]-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯	(300 MHz, dDMSO): δ 7.98 (br., 1H), 7.75 (1H), 7.48-7.62 (m, 8H), 7.28 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.18-2.42 (m, 7H), 1.81-2.01 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 1H), 0.94-1.40 (m, 9H) ppm.	
Int-17-2	 2-[4-[1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基]-苯基]-6-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯		RT = 1.51 min; m/z = 546 (ES ⁺ , M+1)
Int-17-3	 2-[4-[1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基]-苯基]-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯	(300 MHz, dDMSO): δ 8.28 (s, 1H), 7.40-7.68 (m, 8H), 7.28 (d, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.20-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.96-1.43 (m, 9H) ppm.	

[1116]

Int-17-4	 2-[4-[1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丁基]-苯基]-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯	(300 MHz, dDMSO): δ 8.31 (br., 1H), 7.45-7.68 (m, 9H), 7.28 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.22-2.42 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H), 0.98-1.42 (m, 9H) ppm.	
Int-17-5	 2-[4-[1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丁基]-苯基]-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯		RT = 1.43 min; m/z = 532 (ES+, M+1)

[1117] 中间体实施例Int-18-0: {1-[4-(6-氨基甲酰基-8-甲氧基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1118]

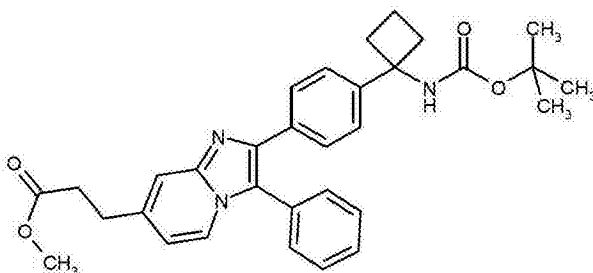


[1119] 将2-[4-(1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯(200mg)和氨在甲醇中的溶液(7M, 2.65mL)的混合物在微波辐照下于120°C下加热6小时。在冷却时,将反应混合物在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物。

[1120] UPLC-MS(方法2): RT=1.26min; m/z=513.25(M+H).

[1121] 中间体实施例Int-19-0: 3-{2-[4-(1-(叔丁氧基羰基氨基)-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酸甲酯

[1122]



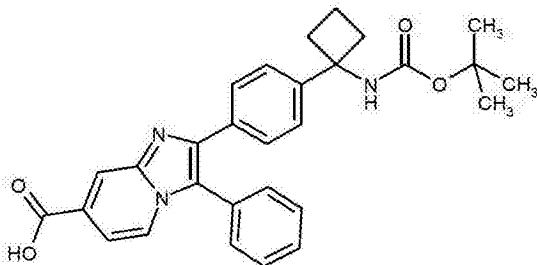
[1123] 将(E)-3-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酸甲酯(450mg, 0.86mmol)和碳上的10%钯(0.2g)在MeOH(20mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌2h,并且将所得的混合物过滤。将所得的溶液在减压下浓缩。利用MPLC (Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 在1.0min. 内从100%己烷梯度至80%己烷/20%EtOAc, 80%己烷/20%EtOAc保持3min., 在3.5min. 内梯度至50%己烷/50%EtOAc, 50%己烷/50%EtOAc保持14.6min,)纯化剩余的材料以给出3-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酸甲酯(208mg, 46%):

[1124] UPLC-MS(方法2): RT=1.50min; m/z(相对强度) 526(100, (M+H)⁺); ES-: m/z(相对强度) 524(10, (M-H)⁻).

[1125] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 1.06(br s, 3H), 1.29(br s, 6H), 1.72(br s, 1H), 1.85-1.96(m, 1H), 2.25-2.36(m, 4H), 2.69(t, J=7.2Hz, 2H), 2.89(t; J=7.5Hz, 2H), 3.57, (s, 3H), 6.77(dd, J=7.2, 1.5Hz, 1H), 7.23(d, J=8.5Hz, 2H), 7.42-7.58(m, 9H), 7.85-7.90(br m, 1H) ppm.

[1126] 中间体实施例Int-20-0: 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸

[1127]



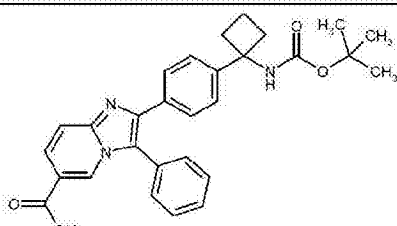
[1128] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯(2.30g, 4.60mmol)在MeOH(77mL)中的溶液加入NaOH(3.7g, 9.24mmol, 2.0equiv)在水(15mL)中的溶液中。将所得的混合物在室温下搅拌12h。将所得的澄清溶液在压力下浓缩。将剩余的材料用水(50mL)处理,用2N HCl水溶液使其为酸性,并且用4:1CH₂Cl₂/异丙醇溶液萃取(4x25mL)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩以给出2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸(2.4g, 107%):

[1129] UPLC-MS(方法2): RT=0.85min; m/z(相对强度) 484(100, (M+H)⁺), 967(30, (2M+H)⁺); ES-: m/z(相对强度) 482(100, (M-H)⁻), 965(10, (2M-H)⁻).

[1130] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 1.06(br s, 3H), 1.29(br s, 6H), 1.73(br s, 1H), 1.85-2.10(m, 1H), 2.25-2.37(m, 4H), 7.31(d, J=8.5Hz, 2H), 7.39(dd, J=7.3, 1.1Hz, 1H), 7.48-7.62(m, 7H), 8.03(br d, J=7.0Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 13.50(br s, 0.5H) ppm.

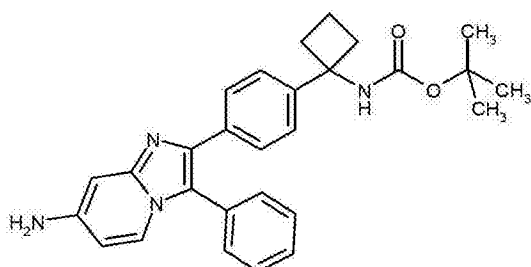
[1131] 以下实施例以与中间体实施例Int-20-0所述类似的方式制备: 在必要时取代适当的起始原料:

[1132]

实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-20-1	 2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸	方法 2: RT = 0.78 min; m/z (相对强度) 484 (100, (M+H) ⁺), 967 (80, (M+H) ⁺).

[1133] 中间体实施例Int-21-0: {1-[4-(7-氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1134]

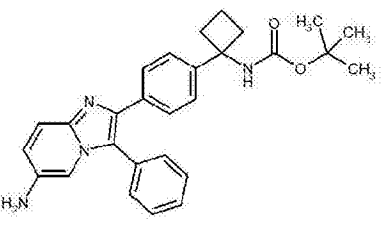


[1135] 向MeOH(20mL)中的2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸(1.20g, 0.86mmol)和碳上的10%钯(0.2g)在DMF(40mL)和水(3.4mL)中的溶液加入三乙胺(0.38mL, 2.73mmol, 1.1equiv)然后叠氮磷酸二苯酯(751mg, 2.73mmol, 1.1equiv)。将所得的混合物在室温下搅拌10分钟,在100°C下搅拌6h,在室温下搅拌12h。向所得的混合物加入三乙胺(0.38mL, 2.73mmol, 1.1equiv)然后加入叠氮磷酸二苯酯(751mg, 2.73mmol, 1.1equiv)。将所得的混合物在100°C下加热12h。将所得的混合物在EtOAc(100mL)和水(50mL)之间分离。将有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持3.5min.,在1min.内梯度至90%CH₂Cl₂:10%MeOH;90%CH₂Cl₂:10%MeOH保持5.5min.,在6min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH,80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持10.2min.)纯化剩余的材料(1.4g)以给出{1-[4-(7-氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(508mg, 45%):

[1136] UPLC-MS(方法2):RT=1.36min;m/z(相对强度)453(100, (M+H)⁺).

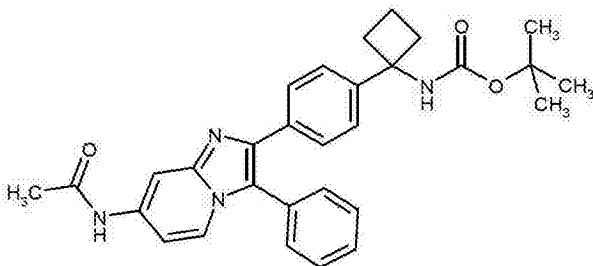
[1137] 以下实施例以与中间体实施例Int-21-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1138]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-21-1	 {1-[4-(6-氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.26 min; m/z (相对强度) 455 (100, (M+H) ⁺), 909 (60, (2M+H) ⁺).

[1139] 中间体实施例Int-22-0: {1-[4-(7-乙酰基氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1140]

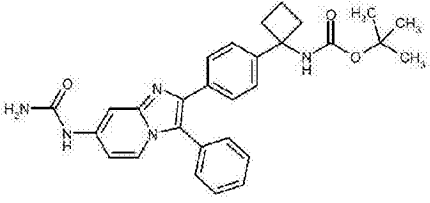


[1141] 将{1-[4-(7-氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯[以与Int-21-0所述类似的方式制备](225mg, 0.50mmol)、乙酸酐(0.061mL, 6.4mmol, 1.3equiv)和吡啶(0.10mL, 1.24mmol, 2.5equiv)在CH₂Cl₂(7mL)中的溶液在室温下搅拌48h。将所得的混合物加入水(10mL)中。将所得的混合物用CH₂Cl₂萃取(3x10mL)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持2min.,在1min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持4.5min.,在4min.内梯度至90%CH₂Cl₂:10%MeOH,90%CH₂Cl₂:10%MeOH保持3min.,在5min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH,80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持4.8min.)纯化剩余的材料以给出{1-[4-(7-乙酰基氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(151mg,61%):

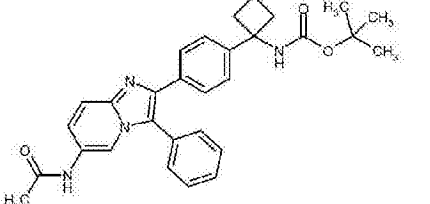
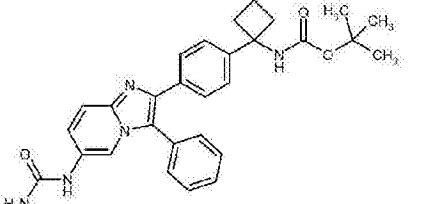
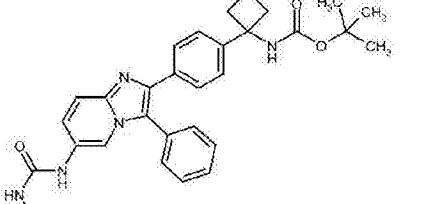
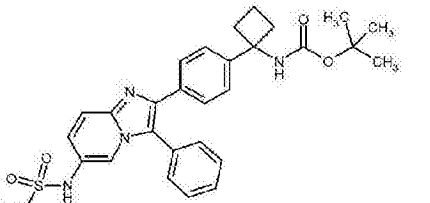
[1142] UPLC-MS(方法2):RT=1.28min;m/z(相对强度)497(300,(M+H)⁺).

[1143] 以下实施例以与中间体实施例Int-22-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

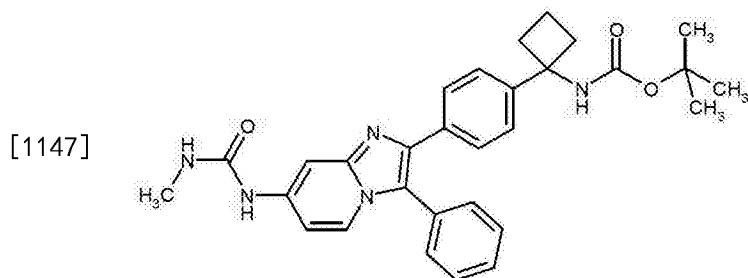
[1144]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-22-1	 {1-[4-(3-苯基-7-脲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.21 min; m/z (相对强度) 497 (100, (M+H) ⁺), 994 (100, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 495 (100, (M-H) ⁻), 992 (30, (2M-H) ⁻).

[1145]

Int-22-2	 {1-[4-(6-乙酰基氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.26 min; m/z (相对强度) 497 (70, (M+H) ⁺), 993 (100, (2M+H) ⁺).
Int-22-3	 {1-[4-(3-苯基-6-脲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.26 min; m/z (相对强度) 497 (70, (M+H) ⁺), 993 (100, (2M+H) ⁺).
Int-22-4	 (1-[4-[6-(3-甲基-脲基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基]-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.23 min; m/z (相对强度) 512 (100, (M+H) ⁺), 993 (5, (2M+H) ⁺).
Int-22-5	 {1-[4-(6-甲磺酰基氨基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 0.93 min; m/z (相对强度) 533 (100, (M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 531 (100, (M-H) ⁻).

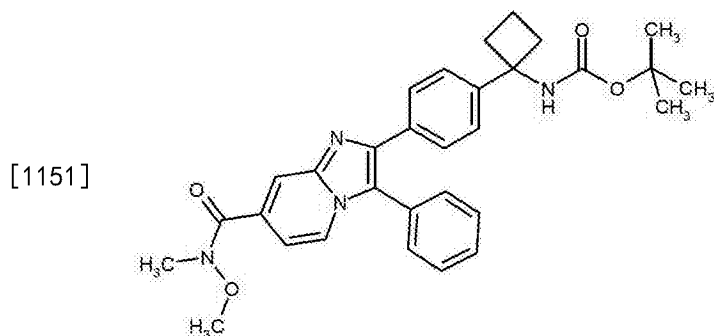
[1146] 中间体实施例Int-23-0:(1-{4-[7-(3-甲基-脲基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯



[1148] 将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(100mg, 0.193mmol)、Pd₂dba₃(3.6mg, 0.004mmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(7mg, 0.012mmol)、碳酸铯(75mg, 0.231mmol)和甲脲(74mg, 1.0mmol)在二噁烷(2.3mL)和DMF(0.8mL)中的混合物脱气,放置在氩气气氛下,并且在110°C下加热5小时。在冷却时,将反应在碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配,并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物(100mg),其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1149] UPLC-MS:RT=1.16min;m/z=512.28(M+H).

[1150] 中间体实施例Int-24-0:(1-{4-[7-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯



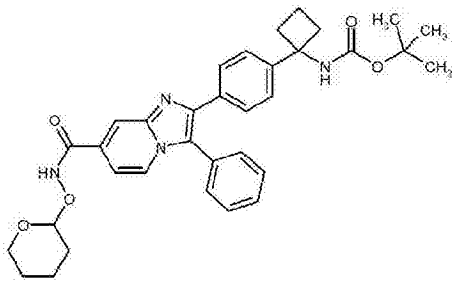
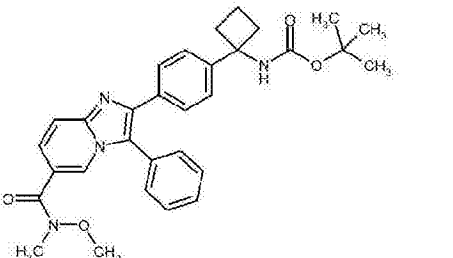
[1152] 将2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸[以与Int-20-0所述类似的方式制备](750mg, 1.55mmol)、N-甲基-N-甲基-羟基胺HCl盐(227mg, 2.33mmol, 1.5equiv)、N,N-二异丙基乙胺(1.6mL, 9.30mmol, 6.0equiv)和PyBOP(1.01g, 1.94mmol, 1.25equiv)在DMF(23mL)中的混合物在室温下搅拌24h。将所得的混合物加入冰水(25mL)中。将所得的混合物用EtOAc萃取(4x25mL)。将合并的有机相用水洗涤(2x50mL)、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 100%己烷保持1min., 在1min.内梯度至75%己烷/25%EtOAc, 75%己烷/25%EtOAc保持3min., 在1min.内梯度至50%己烷/50%EtOAc, 50%己烷/50%EtOAc保持4.5min, 在2.5min.内梯度至25%己烷/75%EtOAc, 在2min.内梯度至100%EtOAc, 100%EtOAc保持10.6min.)纯化剩余的材料以给出(1-{4-[7-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(679mg, 76%):

[1153] UPLC-MS(方法2):RT=1.42min;m/z(相对强度)527(100, (M+H)⁺);ES⁻:m/z(相对强度)525(40, (M-H)⁻).

[1154] 以下实施例以与中间体实施例Int-24-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当

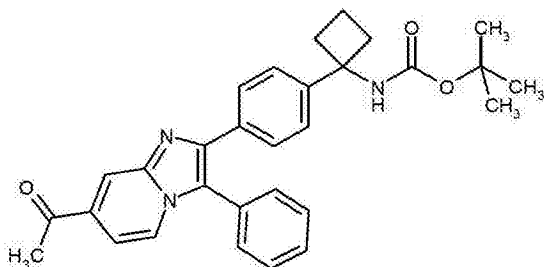
的起始原料:

[1155]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-24-1	 (1-{4-[3-苯基-7-(四氢-吡喃-2-基氧基氨基甲酰基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 0.96 min; m/z (相对强度) 583 (100, (M+H)⁺); ES-: m/z 相对强度) 581 (30, (M-H)).
Int-24-2	 (1-{4-[6-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.36 min; m/z (相对强度) 527 (100, (M+H)⁺); ES-: m/z (相对强度) 525 (5, (M-H)).

[1156] 中间体实施例Int-25-0: {1-[4-(7-乙酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1157]



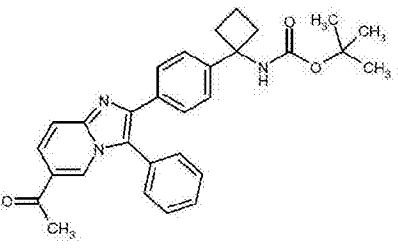
[1158] 在氩气气氛下于0°C下向(1-{4-[7-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯[以与Int-24-0所述类似的方式制备](250mg, 0.48mmol)在THF(10mL)中的溶液加入甲基氯化铝在THF中的3M溶液(0.4mL, 1.2mmol, 2.5equiv)。将所得物在0°C下搅拌1h,然后在室温下搅拌5h。将所得的材料加入饱和的NH₄Cl水溶液(10mL)中。将所得的混合物用EtOAc萃取(3x20mL)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera; 25g SNAP柱筒: 100%己烷保持1min., 在1min.内梯度至75%己烷/25%EtOAc, 75%己烷/25%EtOAc保持3min., 在1min.内梯度至50%己烷/50%EtOAc, 50%己烷/50%EtOAc保持4.5min, 在2.5min.内梯度至25%己烷/75%EtOAc, 在2min.内梯度至100%EtOAc, 100%EtOAc保持10.6min.)纯化剩余的材料以给出{1-

[4-(7-乙酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(151mg,66%):

[1159] UPLC-MS(方法2):RT=1.43min;m/z(相对强度)482(60,(M+H)⁺),964(100,(M+H)⁺),;ES⁻:m/z(相对强度)479(10,(M-H)⁻).

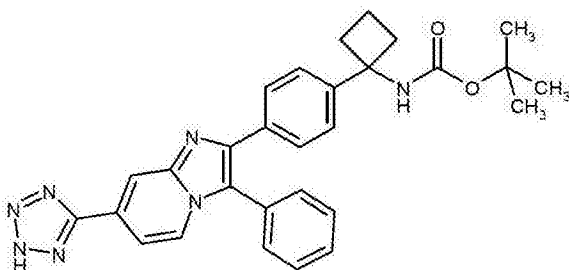
[1160] 以下实施例以与中间体实施例Int-25-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1161]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-25-1	 {1-[4-(6-乙酰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 1.40 min; m/z (相对强度) 482 (100, (M+H) ⁺), 963 (30, (M+H) ⁺).

[1162] 中间体实施例Int-26-0:(1-{4-[3-苯基-7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1163]



[1164] 在氩气氛下将{1-[4-(7-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)、叠氮钠(336mg,5.16mmol,12equiv)、NH₄Cl(276mg,5.16mmol,12equiv)和DMF(4.3mL)的混合物在微波装置中于150°C下搅拌3.5h。将反应混合物加入饱和的NaHCO₃水溶液(10mL)中。将所得的混合物用4:1CH₂Cl₂/异丙醇混合物(25mL)萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera;25g SNAP柱筒:80%己烷/20%EtOAc保持3.0min.,在13.7min.内梯度至70%己烷/30%EtOAc)纯化剩余的材料以给出(1-{4-[3-苯基-7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯(0.12g,52%):

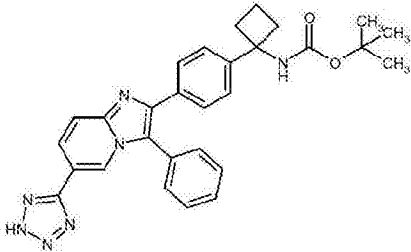
[1165] UPLC-MS(方法2):RT=0.90min;m/z(相对强度)508(100,(M+H)⁺).

[1166] MS:m/z(相对强度)508(100,(M+H)⁺);ES⁻m/z(相对强度)506(100,(M-H)⁻).

[1167] ¹H-NMR(d₆-DMSO):δ1.07(br s,3H),1.29(br s,6H),1.73(br s,1H),1.88-1.97(m,1H),2.27-2.36(m,4H),7.27(d,J=8.3,2H),7.49-7.60(m,8H),8.08(br d,J=7.6Hz,1H),8.13(s,1H)ppm.

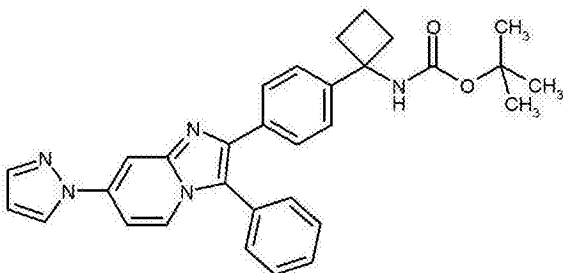
[1168] 以下实施例以与中间体实施例Int-26-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1169]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-26-1	 (1-{4-[3-苯基-6-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯	方法 2: RT = 0.85 min; m/z (相对强度) 508 (100, (M+H) ⁺).

[1170] 中间体实施例Int-27-0: {1-[4-(3-苯基-7-吡唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1171]

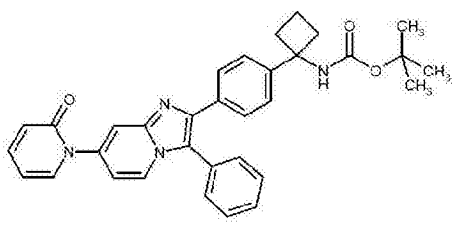


[1172] 将{1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(230mg, 0.44mmol)、吡唑(39mg, 0.58mmol)、碘化铜(I)(8.5mg, 0.044mmol)、磷酸钾(186mg, 0.88mmol)和乙二胺(3μL, 0.044mmol)在二噁烷(2.4mL)中的混合物脱气, 放置在氩气气氛下, 并且在110°C下加热5小时。在冷却时, 将反应在碳酸氢钠水溶液和DCM之间分配, 并且将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物(100mg)。利用另外150mg溴化物中间体重复反应以给出另一批粗标题化合物(140mg)。通过色谱纯化来给出标题化合物(200mg), 其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1173] UPLC-MS: RT=1.48min; m/z=506.23(M+H).

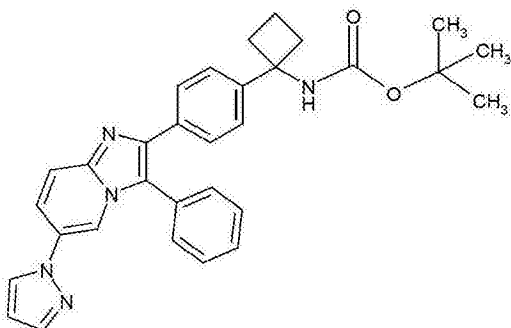
[1174] 以下中间体实施例类似地制备。

[1175]

中间体 实施例	结构/名称	UPLC-MS
Int-27-1	 (1-{4-[7-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)氨基甲酸叔丁酯	RT = 1.26 min; m/z 533.25 (M+H)

[1176] 中间体实施例Int-28-0: (1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}环丁基)氨基甲酸叔丁酯

[1177]

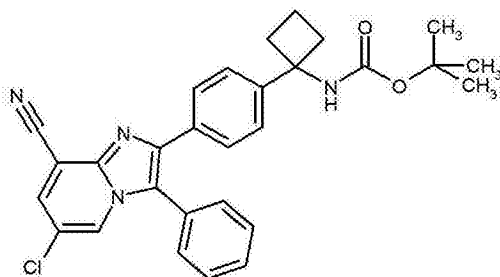


[1178] 将{1-[4-(6-溴-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯(参见Int4-18, 230mg, 0.443mmol)、碘化铜(I)(12.6mg, 0.07mmol)、1H-吡唑(36.5mg, 0.537mmol)、碳酸钾(36.5mg, 0.537mmol)和喹啉-8-醇(9.73mg, 0.007mmol)在0.6ml DMSO中的混合物在氩气气氛下加热至150°C保持7h。将混合物用10%氢氧化铵溶液和活性炭研制。通过硅藻土过滤后,将过滤垫用乙酸乙酯洗涤。将合并的溶液用盐水洗涤并通过硅氧烷过滤器过滤。在真空中去除挥发化合物。通过反相HPLC色谱(ChromatorexRP C-1810_m; 125*30mm, 乙腈/水30/70→乙腈/水100/0)纯化粗材料以给出20mg标题化合物(9%总收率)。

[1179] UPLC-MS(Method2): RT=1.25min; m/z[ES⁺]=506(M+1)⁺.

[1180] 中间体实施例Int-29-0: {1-[4-(6-氯-8-氰基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯

[1181]



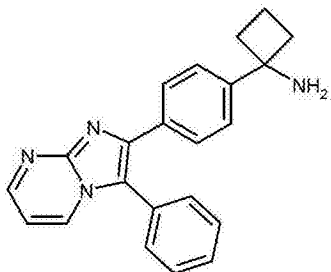
[1182] 将4.5mL N,N-二甲基乙酰胺(脱气的)中的300mg(0.54mmol){1-[4-(8-溴-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯、中间体实施例Int-400-12、3.5mg(0.054mmol)锌、44.3mg(0.054mmol)1,1双(二苯基膦基)-二茂铁二氯钯(II)

和127.4mg(1.08mmol)氰化锌在微波中于110°C下加热3小时。由于反应不完全,加入额外的锌、催化剂和氰化锌,并且在150°C下继续搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水/饱和的氯化铵洗涤。将有机相分离、干燥(硫酸钠)、过滤并去除溶剂。粗产物(530mg>100%)无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1183] UPLC-MS:RT=1.56min;m/z=499(ES⁺,M+1)

[1184] 实施例1-0:1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1185]



[1186] 向粗{1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(390mg)在DCM(0.9mL)和甲醇(0.57mL)中的混合物加入4M氯化氢在二噁烷(1.77mL)中的溶液,并且将混合物在rt下搅拌过夜。将混合物倒在冰上,用氢氧化钠水溶液(2N)使其成为碱性并用DCM/甲醇的混合物萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出黄色油状粗标题化合物。通过色谱[氨基相硅石;梯度洗脱:己烷至EtOAc]实现纯化,然后用二异丙基醚在0°C下研制以给出标题化合物(21.9mg)。

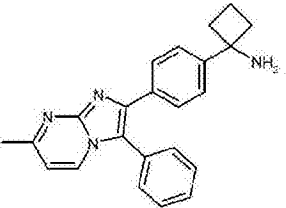
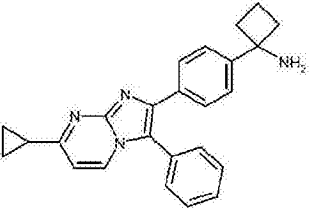
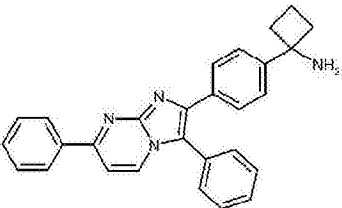
[1187] UPLC-MS:RT=0.76min;m/z=324.54(M-NH₂);

[1188] MS(ESI):324.17(M-NH₂,100%),341.21(M+1);

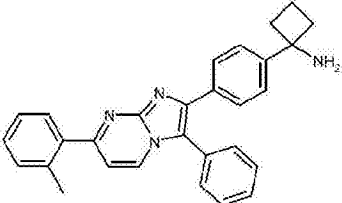
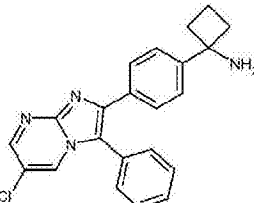
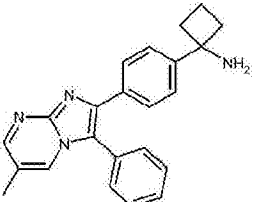
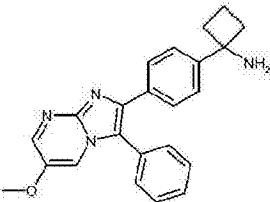
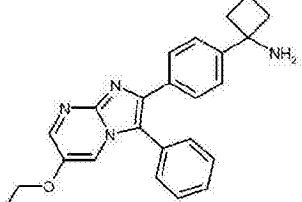
[1189] ¹H NMR(400MHz,d₆-DMSO):δ8.59(dd,1H),8.46(dd,1H),7.55-7.64(m,7H),7.41(d,2H),7.04(dd,1H),2.34-2.41(m,2H),1.89-2.13(m,5H),1.59-1.69(m,1H)ppm.

[1190] 以下实施例与实施例1-0类似地制备。在某些情况下不必色谱:用二异丙基醚在0°C下研制足以获得纯化合物。

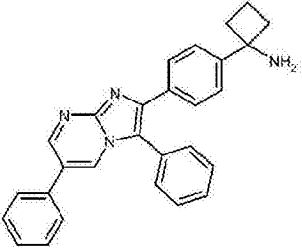
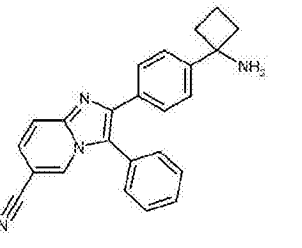
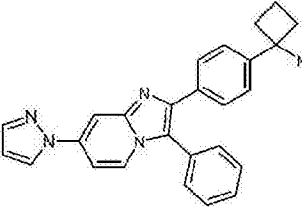
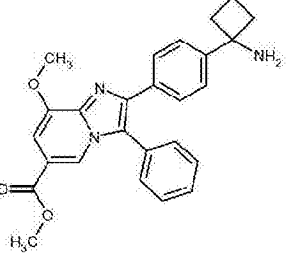
[1191]

实 施 例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
1-1	 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8.29 (d, 1H), 7.46 – 7.56 (m, 7H), 7.35 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 – 2.41 (m, 2H), 2.07 – 2.16 (m, 2H), 1.86 – 2.04 (m, 1H), 1.54 – 1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 0.79 min; m/z = 338.55 (M-NH ₂)
1-2	 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8.22 (d, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 2.31 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.23 (m, 1H), 2.04 – 2.13 (m, 2H), 1.90 – 2.01 (m, 1H), 1.54 – 1.67 (m, 1H), 1.06 – 1.08 (m, 4H) ppm.	RT = 0.87 min; m/z = 364.53 (M-NH ₂)
1-3	 1-[4-(3,7-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO): δ 8.49 (d, 1H), 8.24 – 8.26 (m, 2H), 7.57 – 7.67 (m, 11H), 7.40 (d, 2H), 2.34 – 2.41 (m, 2H), 1.92 – 2.10 (m, 3H), 1.59 – 1.69 (m, 1H) ppm.	RT = 0.97 min; m/z = 400.55 (M-NH ₂)

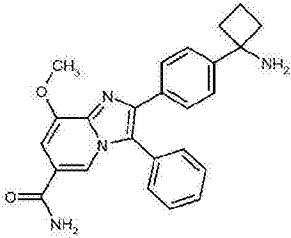
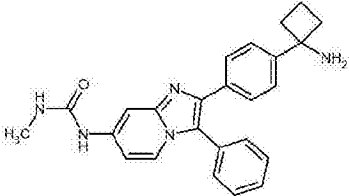
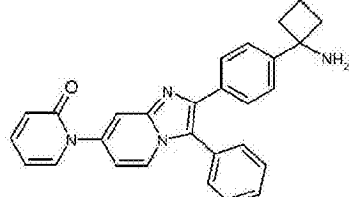
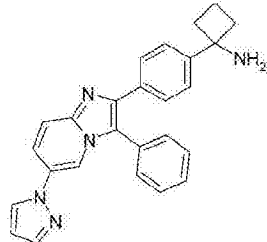
[1192]

1-4	 1-[4-(3-苯基-7-邻甲苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(600 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.47 (d, 1H), 7.55 – 7.64 (m, 8H), 7.36 – 7.43 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), [s, 3H, 被溶剂遮蔽], 2.36 – 2.41 (m, 2H), 2.07 – 2.12 (m, 2H), 1.95 – 2.01 (m, 1H), 1.61 – 1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 1.06 min; m/z = 414.17 (M-NH ₂)
1-5	 1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 0.92 min; m/z = 358.45 (M-NH ₂)
1-6	 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.43 (d, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.47 – 7.57 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 2.27 – 2.36 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.82 – 2.09 (m, 5H), 1.51 – 1.64 (m, 1H) ppm.	RT = 0.80 min; m/z = 338.54 (M-NH ₂)
1-7	 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 0.87 min; m/z = 354.21 (M-NH ₂)
1-8	 1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.43 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.48 – 7.57 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 3.97 (q, 2H), 2.28 – 2.35 (m, 2H), 1.86 – 2.06 (m, 3H), 1.54 – 1.63 (m, 1H), 1.29 (t, 3H) ppm.	RT = 0.86 min; m/z = 368.53 (M-NH ₂)

[1193]

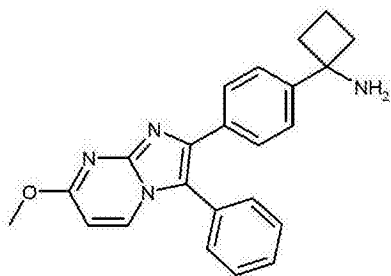
1-9	 1-[4-(3,6-二苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.94 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.39 – 7.63 (m, 12H), 2.33 – 2.41 (m, 2H, 被溶剂部分遮蔽), 1.92 – 2.11 (m, 3H), 1.56 – 1.69 (m, 1H) ppm.	RT = 1.05 min; m/z = 400.25 (M-NH ₂)
1-10	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈	(300 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.67 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.49 – 7.59 (m, 8H), 7.34 (d, 2H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 1.88 – 2.04 (m, 5H), 1.53 – 1.63 (m, 1H) ppm.	
1-11	 1-[4-(3-苯基-7-吡唑-1-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.26 min; m/z = 406.16 (M+H)
1-12	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯		方法 2: RT = 1.28 min; m/z 411.14 (ES ⁺ ; M-NH ₂)

[1194]

1-13	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.11 (br s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 8H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.28 - 2.34 (m, 2H), 2.19 (br s, NH ₂), 1.88 - 2.04 (m, 3H), 1.53 - 1.63 (m, 1H) ppm.	方法 2: RT = 0.97 min; m/z 413.33 (ES ⁺ ; M+H)
1-14	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-3-甲基-脲		方法 2: RT = 1.06 min; m/z 412.16 (ES ⁺ ; M+H)
1-15	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-1H-吡啶-2-酮		方法 2: RT = 1.09 min; m/z 433.18 (ES ⁺ ; M+H)
1-16	 1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡啶-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}环丁烷胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 8.49 (d, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.50-7.63 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 6.51 (t, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 3H), 1.88-2.04 (m, 2H), 1.59 (m, 1H) ppm, NH ₂ 未分配.	方法 2: RT = 0.82 min; m/z (ES ⁺) = 389 (M-NH ₂) ⁺ ;

[1195] 实施例2-0:1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1196]



[1197] 向粗{1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(550mg)在DCM(3mL)和甲醇(1.9mL)中的混合物加入4M氯化氢在二噁烷(5.8mL)中的溶液,并且将混合物在rt下搅拌2小时。将混合物倒在冰上,用氢氧化钠水溶液(2N)使其成为碱性并用DCM/甲醇的混合物萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩。通过色谱[硅石;梯度洗脱:DCM至8:2DCM/乙醇]实现纯化以给出标题化合物(220mg)。

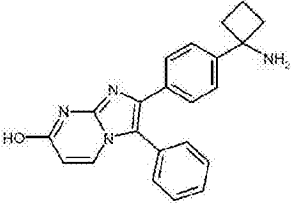
[1198] UPLC-MS:RT=0.77min;m/z=354.52(M-NH₂);

[1199] MS(ESI):353.99(M-NH₂,100%),371.01(M+1);

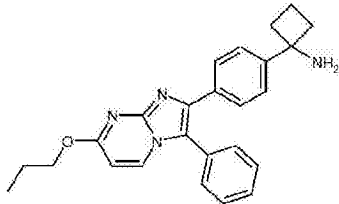
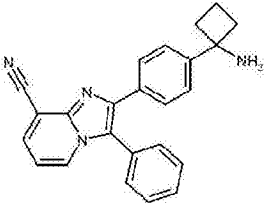
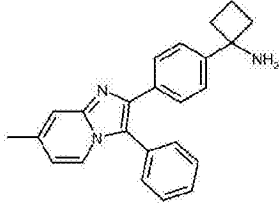
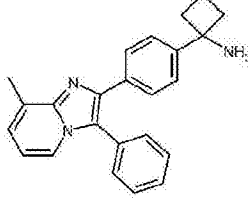
[1200] ¹H NMR(400MHz,d6-DMSO):δ8.21(d,1H),7.49-7.60(m,7H),7.36(d,2H),6.54(d,1H),3.99(s,3H),2.32-2.38(m,2H),2.42(br s),1.92-2.09(m,3H),1.58-1.68(m,1H)ppm.

[1201] 以下实施例与实施例2-0类似地制备,除了HCl酸盐实施例通过过滤从反应分离。

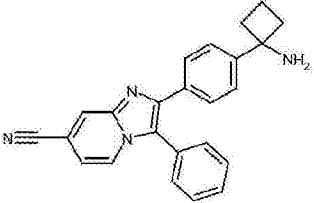
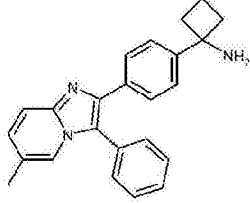
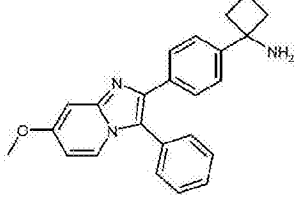
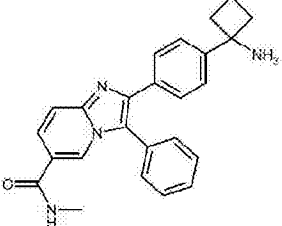
[1202]

实 施 例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
2-1	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇	(500 MHz, d6-DMSO): δ 7.76 (d, 1H), 7.54 – 7.57 (m, 3H), 7.46 – 7.49 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 2.40 – 2.45 (m, 2H), 2.20 – 2.26 (m, 2H), 1.99 – 2.05 (m, 1H), 1.65 – 1.71 (m, 1H) ppm.	RT = 0.75 min; m/z = 340.55 (M-NH ₂); m/z (ES-) 355.48 (M-1)

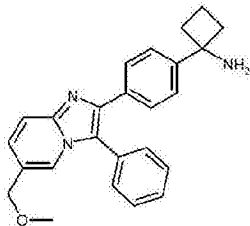
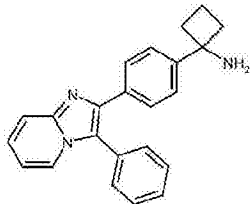
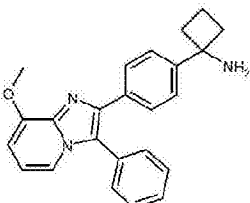
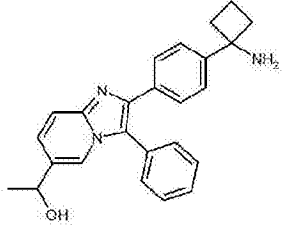
[1203]

2-2	 1-[4-(3-苯基-7-丙氧基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 8.16 (d, 1H), 7.44 – 7.57 (m, 7H), 7.31 (d, 2H), 6.49 (m, 1H), 4.32 (t, 2H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 1.87 – 2.04 (m, 3H + NH ₂), 1.67 – 1.84 (m, 2H), 1.51 – 1.63 (m, 1H), 0.97 (t, 3H) ppm.	RT = 1.00 min; m/z = 382.14 (M-NH ₂)
2-3	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈	(300 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 8.24 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.49 – 7.59 (m, 7H), 6.99 (t, 1H), 2.27 – 2.36 (m, 2H), 2.15 (br s, NH ₂), 1.87 – 2.06 (m, 3H), 1.52 – 1.64 (m, 1H) ppm.	RT = 0.96 min; m/z = 348.15 (M-NH ₂); m/z (ES-) 409.05 (M-H+HCO ₂ H)
2-4	 1-[4-(7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 0.76 min; m/z = 354.19 (M+H)
2-5	 1-[4-(8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 7.80 (d, 1H), 7.44 – 7.56 (m, 5H), 7.44 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.76 (t, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 1.86 – 2.04 (m, 3H + NH ₂), 1.53 – 1.62 (m, 1H) ppm.	

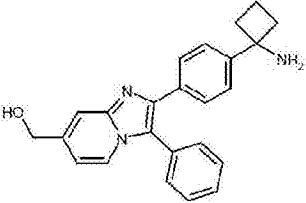
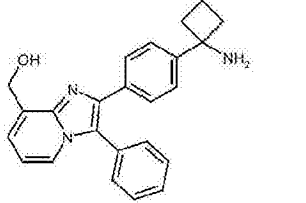
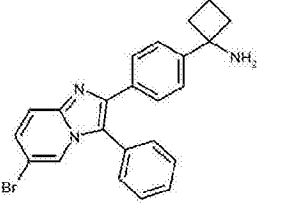
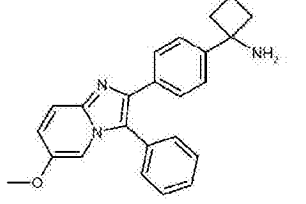
[1204]

2-6	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-腈	(400 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 8.43 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.52 – 7.62 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (dd, 1H), 2.30 – 2.37 (m, 2H), 1.91 – 2.08 (m, 3H + NH ₂), 1.56 – 1.65 (m, 1H) ppm.	
2-7	 1-[4-(6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 7.72 (m, 1H), 7.43 – 7.60 (m, 8H), 7.30 (d, 2H), 7.13 (dd, 1H), 2.23 – 2.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.84 – 2.04 (m, 3H + NH ₂), 1.52 – 1.63 (m, 1H) ppm.	RT = 0.86 min; m/z = 354.17 (M+H), 337.16 (M-NH ₂)
2-8	 1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 7.79 (d, 1H), 7.42 – 7.54 (m, 7H), 7.30 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 – 2.35 (m, 2H), 1.84 – 2.04 (m, 3H + NH ₂), 1.54 – 1.67 (m, 1H) ppm.	RT = 0.84 min; m/z = 370.17 (M+H), 353.12 (M-NH ₂)
2-9	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酰胺	(400 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 8.56 (q, NH), 8.42 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.50 – 7.63 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 2.72 (d, 3H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 2.09 (br s, NH ₂), 1.88 – 2.03 (m, 3H) ppm.	RT = 0.72 min; m/z = 380.18 (M-NH ₂); m/z (ES-) 441.21 (M-H+HCO ₂ H)

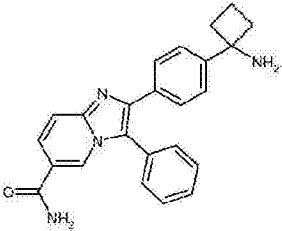
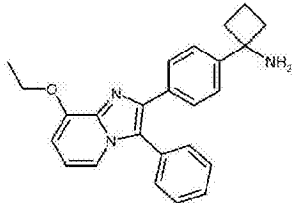
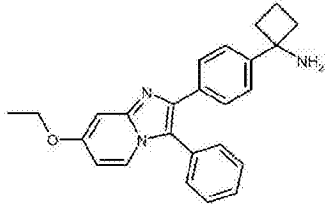
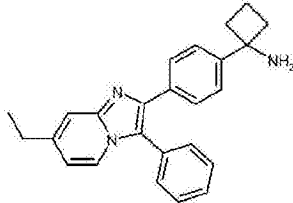
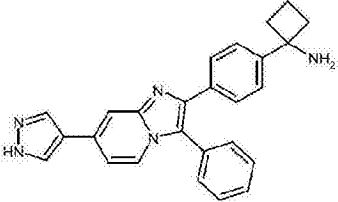
[1205]

2-10	 1-[4-(6-甲氧基甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.87 (s, 1H), 7.46 – 7.63 (m, 8H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (dd, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 2.18 (br s, NH ₂), 1.86 – 2.05 (m, 3H), 1.53 – 1.63 (m, 1H) ppm.	RT = 0.76 min; m/z = 367.19 (M-NH ₂)
2-11	 1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.23 min; m/z = 340.22 (M+H)
2-12	 1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.44 – 7.59 (m, 8H), 7.31 (d, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.27 – 2.34 (m, 2H), 1.86 – 2.03 (m, 3H + NH ₂) ppm.	RT = 0.77 min; m/z = 353.17 (M-NH ₂)
2-13	 1-[2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-乙醇 [作为外消旋混合物]	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.85 (s, 1H), 7.45 – 7.60 (m, 8H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (dd, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.28 – 2.34 (m, 2H + NH ₂), 1.88 – 2.04 (m, 3H), 1.53 – 1.63 (m, 1H), 1.29 (d, 3H) ppm.	RT = 0.67 min; m/z = 376.19 (M-NH ₂); m/z (ES-) 428.22 (M-H+HCO ₂ H)

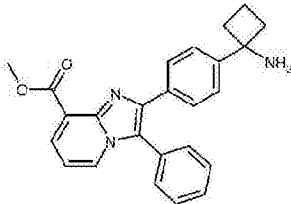
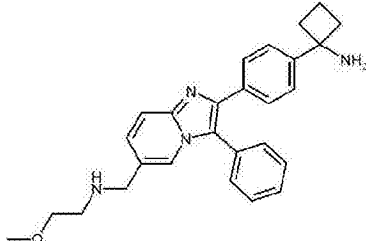
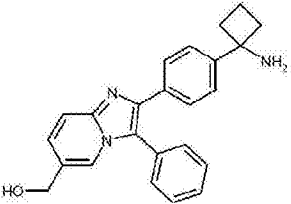
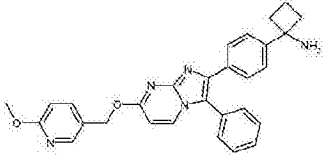
[1206]

2-14	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-甲醇	(300 MHz, d₆-DMSO, 未修正的): δ 7.90 (d, 1H), 7.44 – 7.58 (m, 8H), 7.31 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 2.24 – 2.36 (m, 2H + NH₂), 1.87 – 2.06 (m, 3H), 1.51 – 1.64 (m, 1H) ppm.	RT = 0.63 min; m/z = 353.19 (M-NH₂); m/z (ES-) 414.13 (M-H+HCO₂H)
2-15	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基}-甲醇	(XX MHz, d₆-DMSO, 未修正的): δ 7.84 (d, 1H), 7.44 – 7.56 (m, 7H), 7.27 – 7.34 (m, 3H), 6.86 (t, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 2.28 – 2.36 (m, 2H), 1.87 – 2.07 (m, 3H), 1.54 – 1.64 (m, 1H) ppm.	RT = 0.69 min; m/z = 353.18 (M-NH₂); m/z (ES-) 414.14 (M-H+HCO₂H)
2-16	 1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d₆-DMSO, 未修正的): δ 8.01 (s, 1H), 7.49 – 7.65 (m, 8H), 7.40 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 2.27 – 2.34 (m, 2H), 2.14 (br s, NH₂), 1.90 – 2.03 (m, 3H), 1.53 – 1.62 (m, 1H) ppm.	
2-17	 1-[4-(6-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.25 min; m/z = 370.18 (M+H)

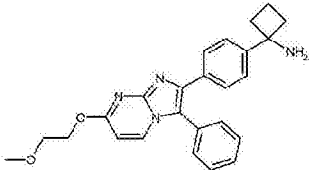
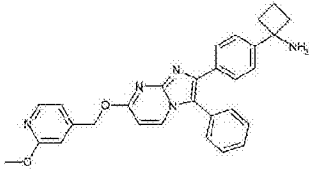
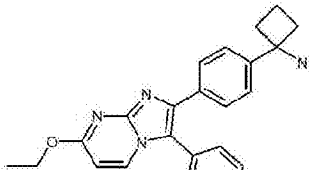
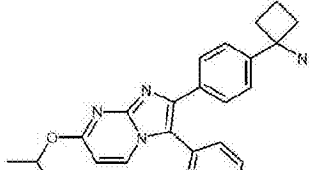
[1207]

2-18	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺	RT = 0.67 min; m/z = 366.14 (M-NH₂); 427.14 (M-H+HCO₂H, ES-)
2-19	 1-[4-(8-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	RT = 0.83 min; m/z = 367.17 (M-NH₂)
2-20	 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.34 min; m/z = 384.26 (M+H)
2-21	 1-[4-(7-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.38 min; m/z = 368.29 (M+H)
2-22	 1-[4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基]-环丁基胺	UPLC-MS 方法 2: RT = 1.12 min; m/z = 406.30 (M+H)

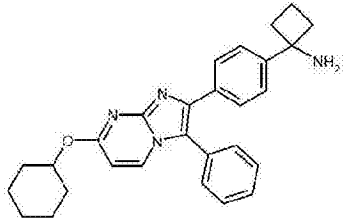
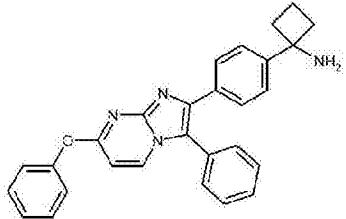
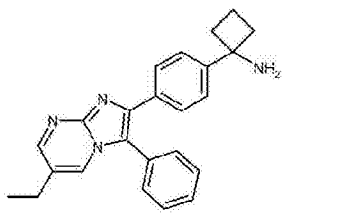
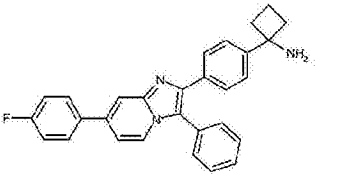
[1208]

2-23	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯		方法 2: RT = 1.20 min; m/z = 398.16 (M+H)
2-24	 1-(4-{6-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}-苯基)-环丁基胺		RT = 0.60 min; m/z = 410.23 (M-NH ₂); 471.20 (M-H+HCO ₂ H, ES-)
2-25	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲醇		方法 2: RT = 1.04 min; m/z = 370.18 (M+H)
2-26	 1-{4-[7-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]咪唑啉-2-基]-苯基}-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.32 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.48 – 7.51 (m, 7H), 7.33 (m, 2H), 6.82 – 6.84 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 1.93 – 2.01 (m, 3H + NH ₂), 1.59 (m, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.33 min; m/z = 478.23 (M+H)

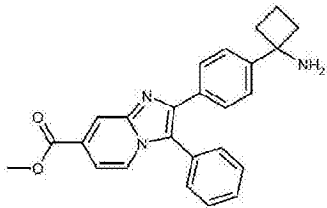
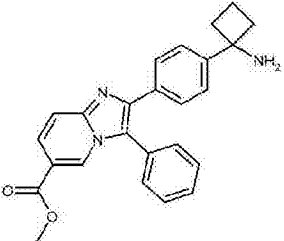
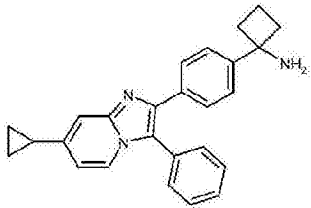
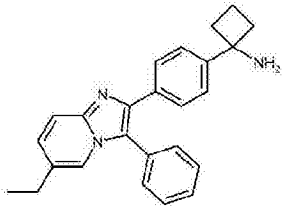
[1209]

2-27	 1-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.17 (d, 1H), 7.45 – 7.56 (m, 7H), 7.31 (d, 2H), 6.52 (d, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), [未被溶剂遮蔽的 3H], 2.28 – 2.35 (m, 2H), 2.08 (br s, NH ₂), 1.84 – 2.04 (m, 3H) 1.53 – 1.61 (m, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.22 min; m/z = 415.19 (M+H)
2-28	 1-{4-[7-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.24 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.46 – 7.55 (m, 7H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.27 – 2.33 (m, 2H), 1.87 – 2.03 (m, 3H + NH ₂), 1.52 – 1.62 (s, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.29 min; m/z = 478.0 (M+H), 461.0 (M-NH ₂)
2-29	 1-[4-(7-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.16 (d, 1H), 7.45 – 7.55 (m, 7H), 7.31 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 4.41 (q, 2H), 2.23 – 2.35 (m, 2H), 1.84 – 2.04 (m, 3H + NH ₂), 1.35 (t, 3H) ppm	
2-30	 1-[4-(7-异丙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.14 (d, 1H), 7.45 – 7.57 (m, 7H), 7.31 (d, 2H), 6.42 (d, 1H), 5.35 (septet, 1H), 2.28 – 2.37 (m, 2H), 1.82 – 2.07 (m, 3H), 1.52 – 1.65 (m, 1H), 1.34 (d, 6H) ppm	RT = 0.99 min; m/z = 382.16 (M-NH ₂)

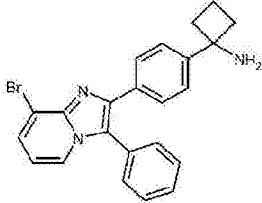
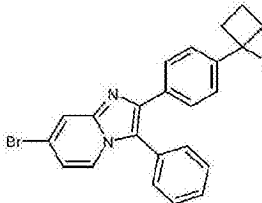
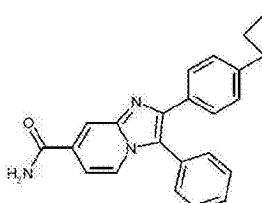
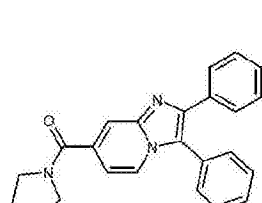
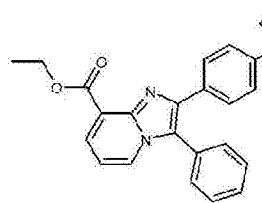
[1210]

2-31	 1-[4-(7-环己基氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 1.14 min; m/z = 422.21 (M-NH ₂)
2-32	 1-[4-(7-苯氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 1.00 min; m/z = 416.16 (M-NH ₂)
2-33	 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.50 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.49 – 7.57 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 2.61 (q, 2H), 2.29 – 2.35 (m, 2H), 2.25 (br s, NH ₂), 1.88 – 2.05 (m, 3H), 1.53 – 1.63 (m, 1H), 1.15 (t, 3H) ppm.	RT = 0.92 min; m/z = 369.20 (M+H)
2-34	 1-[4-[7-(4-氟-苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基]-环丁基胺	(d ₆ -DMSO): δ 1.53-1.65 (m, 1H), 1.82-2.07 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 2.28-2.37 (m, 2H), 7.22 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.48-7.62 (m, 7H), 7.86 (ddm, J=8.9, 3.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.4 Hz, 2H) ppm.	方法 2: RT = 1.47 min; m/z = 434.29 (M+H)

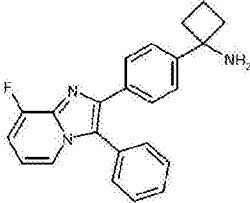
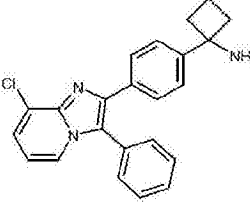
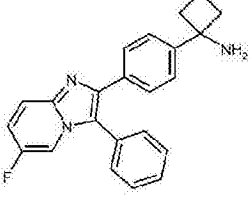
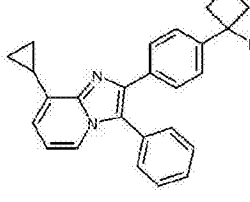
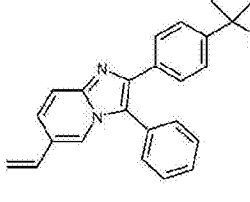
[1211]

2-35	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸甲酯		方法 2: RT = 1.25 min; m/z = 398.32 (M+H)
2-36	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯		RT = 0.90 min; m/z = 381.16 (M-NH₂); 442.27 (M-H+HCO₂ H, ES-)
2-37	 1-[4-(7-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(CD₃OD): δ 0.79-0.85 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.49-2.58 (m, 2H), 2.58-2.64 (m, 2H), 6.63, (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 5H), 7.92 (d, J=7.2, 1H), ppm.	方法 2: RT = 1.38 min; m/z = 380.27 (M+H)
2-38	 1-[4-(6-乙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.40 min; m/z = 368.22 (M+H)

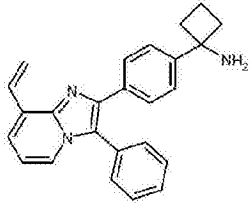
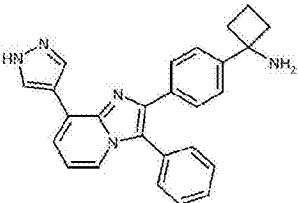
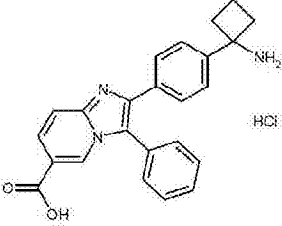
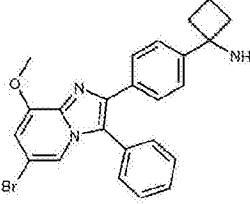
[1212]

2-39	 1-[4-(8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 0.98 min; m/z = 404.05 (M-NH ₂)
2-40	 1-[4-(7-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.95 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.46 – 7.60 (m, 7H), 7.32 (d, 2H), 6.97 – 7.00 (m, 1H), 2.28 – 2.34 (m, 2H), 1.87 – 2.16 (m, 5H), 1.52 – 1.63 (m, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.37 min; m/z = 403.12 (M-NH ₂), 837.25 (2M+H)
2-41	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸酰胺		方法 2: RT = 1.03 min; m/z = 366.23 (M-NH ₂)
2-42	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-吡咯烷-1-基-甲酮	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.97 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 – 7.61 (m, 7H), 7.33 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.46 (t, 2H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 1.79 – 2.05 (m, 9H), 1.53 – 1.63 (m, 1H) ppm.	
2-43	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸乙酯		方法 2: RT = 1.32 min; m/z = 412.22 (M+H)

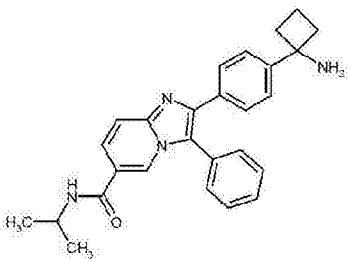
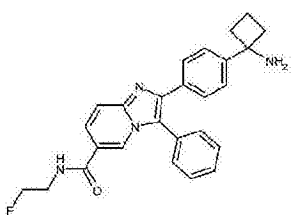
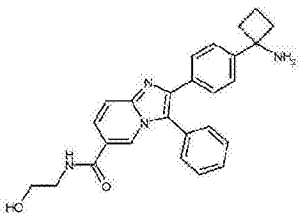
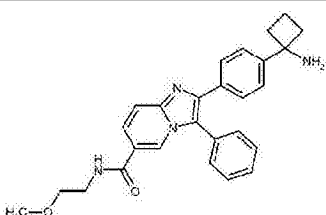
[1213]

2-44	 1-[4-(8-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.79 (d, 1H), 7.49 – 7.58 (m, 7H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 6.82 (m, 1H), 2.29 – 2.35 (m, 2H), 1.89 – 2.05 (m, 3H), 1.55 – 1.63 (m, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.26 min; m/z = 341.15 (M-NH ₂)
2-45	 1-[4-(8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.93 (d, 1H), 7.46 – 7.61 (m, 8H), 7.34 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 2.27 – 2.35 (m, 2H), 1.84 – 2.05 (m, 5H), 1.51 – 1.63 (m, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.33 min; m/z = 357.11 (M-NH ₂)
2-46	 1-[4-(6-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.04 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.49 – 7.62 (m, 7H), 7.34 – 7.40 (m, 3H), 2.30 – 2.37 (m, 2H), 1.89 – 2.06 (m, 5H), 1.55 – 1.65 (m, 1H) ppm	方法 2: RT = 1.27 min; m/z = 341.15 (M-NH ₂)
2-47	 1-[4-(8-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.45 min; m/z = 380.19 (M+H)
2-48	 1-[4-(3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.35 min; m/z = 366.20 (M+H)

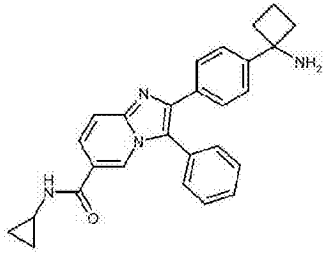
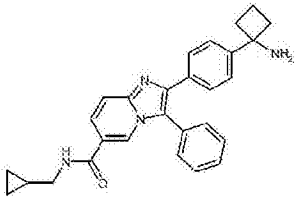
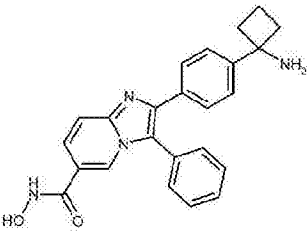
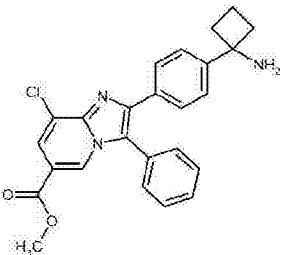
[1214]

2-49	 1-[4-(3-苯基-8-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.45 min; m/z = 349.16 (M-NH ₂)
2-50	 1-{4-[3-苯基-8-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.26 min; m/z = 389.16 (M-NH ₂); 404.18 (M-H, ES-)
2-51	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸盐盐酸盐	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 8.68 (br s), 8.43 (m, 1H), 7.83 – 7.90 (m, 2H), 7.56 – 7.67 (m, 7H), 7.50 (d, 2H), 2.52 (被溶剂部分遮蔽的 4H), 2.05 – 2.19 (m, 1H), 1.67 – 1.82 (m, 1H) ppm	
2-52	 1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, d ₆ -DMSO, 未修正的): δ 7.45 – 7.61 (m, 8H), 7.31 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.71 (br s), 2.27 – 2.36 (m, 2H), 1.85 – 2.07 (m, 3H), 1.51 – 1.64 (m, 1H) ppm	

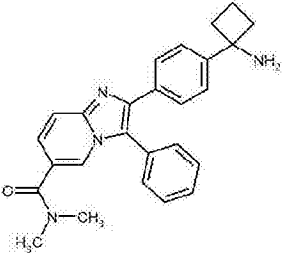
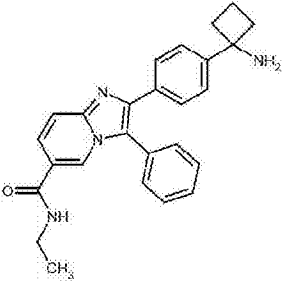
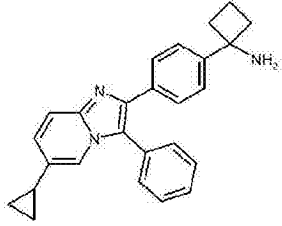
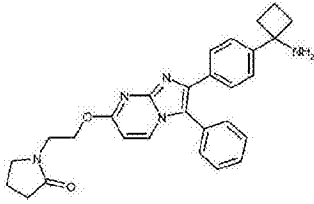
[1215]

2-53	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸异丙基酰胺	方法 2: RT = 1.18 min; m/z = 408.19 (M-NH₂); 423.17 (M-H, ES-)
2-54	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-氟-乙基)-酰胺	方法 2: RT = 1.08 min; m/z = 412.16 (M-NH₂); 427.19 (M-H, ES-)
2-55	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺	方法 2: RT = 0.96 min; m/z = 425.18 (M-H, ES-)
2-56	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺	方法 2: RT = 1.07 min; m/z = 439.19 (M-H, ES-)

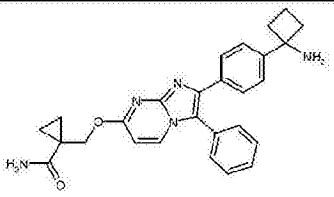
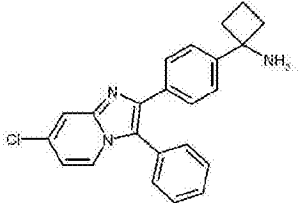
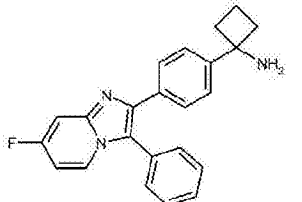
[1216]

2-57	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸环丙基酰胺		方法 2: RT = 1.11 min; m/z = 421.16 (M-H, ES-)
2-58	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸环丙基甲基-酰胺		方法 2: RT = 1.19 min; m/z = 435.17 (M-H, ES-)
2-59	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸羟基酰胺		RT = 0.64 min; m/z = 397.15 (M-H, ES-)
2-60	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯	(300 MHz, d6-DMSO, 未修正的): δ 8.33 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53 – 7.67 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (br s), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 2.05 – 2.14 (m, 2H), 1.87 – 2.01 (m, 1H), 1.54 – 1.68 (m, 1H) ppm.	

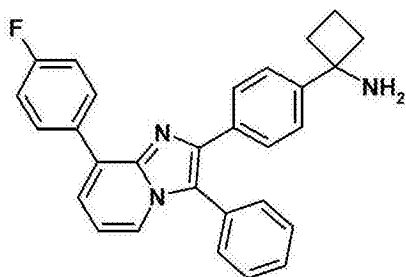
[1217]

2-61	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸二甲酰胺		方法 2: RT = 1.08 min; m/z = 409.15 (M-H, ES-)
2-62	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酰胺		方法 2: RT = 1.11 min; m/z = 409.14 (M-H, ES-)
2-63	 1-[4-(6-环丙基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.39 min; m/z = 380.18 (M+H)
2-64	 1-(2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙基)-吡咯烷-2-酮		方法 4: RT = 1.09 min; m/z = 468.0 (M+H)

[1218]

2-65	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基氧基甲基}-环丙烷羧酸酰胺	方法 2: RT = 1.16 min; m/z = 454.22 (M+H)
2-66	 1-[4-(7-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	方法 2: RT = 1.35 min; m/z (相对强度) 747 (30, (2M+H)⁺).
2-67	 1-[4-(7-氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	方法 2: RT = 1.26 min; m/z (相对强度) 358 (50, (M+H)⁺), 715 (30, (2M+H)⁺).

[1219] 实施例2-68: 1-{4-[8-(4-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺



[1220]

[1221] 将81mg(0.15mmol)(1-{4-[8-(4-氟苯基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯、中间体实施例Int-300-0溶于7mL二噁烷中的4M氯化氢。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂之后,将残余物溶于甲醇并通过在硅胶色谱(胺相,洗脱液:甲醇/氨)然后额外的色谱(胺相,洗脱液:乙酸乙酯/己烷)来纯化,产生38.2mg(55.2%)标题化合物。

[1222] UPLC-MS: RT=1.13min; m/z=434(ES⁺, M+1)

[1223] ¹H-NMR(300MHz, dDMSO): δ8.22-8.35(m, 2H), 7.99(d, 1H), 7.42-7.70(m, 8H), 7.25-7.42(m, 4H), 6.91-7.03(m, 1H), 2.21-2.41(m, 2H), 1.82-2.19(m, 5H), 1.48-1.70(m,

1H)ppm.

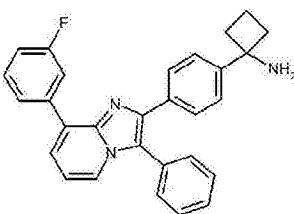
[1224] 在某些情况下,后处理程序与上述实施例所述不同。使用两种可选方法。

[1225] 例如在实施例2-73中,将溶剂蒸发,并且将残余物用饱和的碳酸氢钠水溶液(pH9)处理。搅拌1小时后加入二氯甲烷,并且继续搅拌1小时。分离有机相,并且将水相用二氯甲烷再萃取一次。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤、干燥、过滤并蒸发溶剂。通过HPLC纯化粗产物以产生标题化合物。

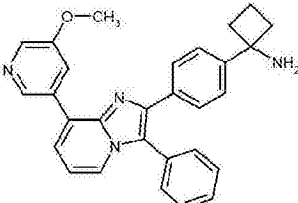
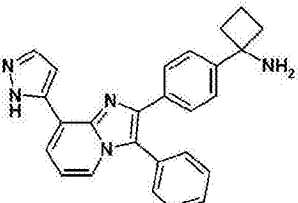
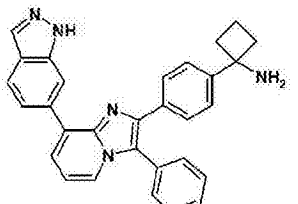
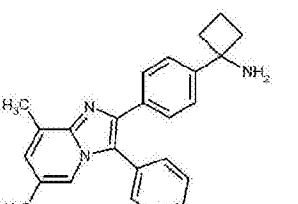
[1226] 例如在实施例2-75中,蒸发溶剂。将残余物溶于甲醇并提供在PoraPakRxn CX柱上。将柱用100mL甲醇洗涤,并且将产物用甲醇/NH₃洗脱,产生标题化合物。

[1227] 以下实施例通过切割相应的中间体实施例中的保护基团来与实施例2-68类似地制备,如果需要,使用充分的后处理和随后的纯化。

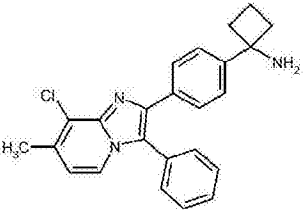
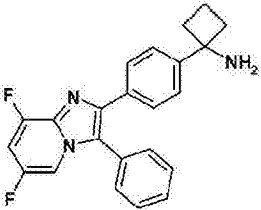
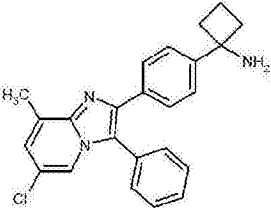
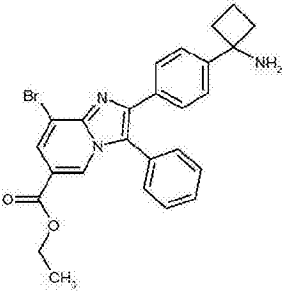
[1228]

实 施 例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
2-69	 1-(4-[8-(3-氟苯基)-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ8.19 (1H), 8.09 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.43-7.71 (m, 9H), 7.48 (d, 2H), 7.19-7.32 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 2H), 1.81-2.18 (m, 5H), 1.50-1.70 (m, 1H) ppm.	RT = 1.11 min; m/z = 434 (ES⁺, M+1)

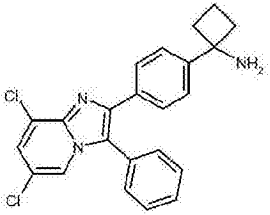
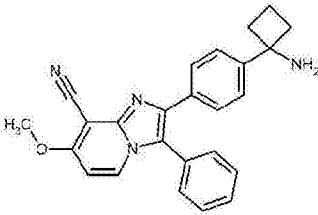
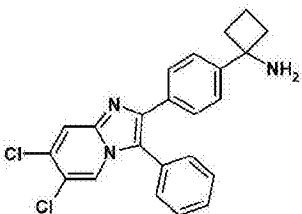
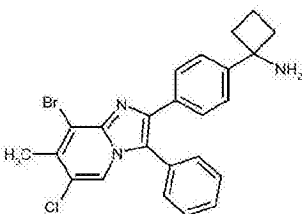
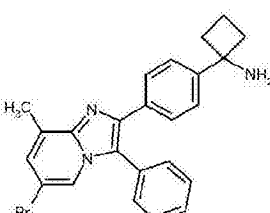
[1229]

2-70	 1-(4-[8-(5-甲氧基吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 8.98 (1H), 8.28-8.40 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.45-7.67 (m, 7H), 7.35 (d, 2H), 6.92-7.05 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.82-2.18 (m, 5H), 1.49-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 0.92 min; m/z = 430 (ES⁺, M-NH₂)
2-71	 1-(4-[3-苯基-8-(2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 13.09 and 13.48 (br., 1H), 7.43-8.01 (m, 11H), 7.40 (d, 2H), 6.88-7.02 (m, 1H), 2.10-2.40 (m, 4H), 1.82-2.10 (m, 3H), 1.50-1.69 (m, 1H) ppm.	
2-72	 1-(4-[8-(1H-吲唑-6-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(400 MHz, dDMSO): δ 13.21(s, 1H), 8.68 (1H), 8.12 (1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.49-7.67 (m, 8H), 7.38 (d, 2H), 6.95-7.02 (m, 1H), 2.27-2.39 (m, 2H), 1.87-2.09 (m, 5H), 1.51-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 0.89 min; m/z = 456 (ES⁺, M+1)
2-73	 1-[4-(6,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD₃OD): δ 7.69 (1H), 7.42-7.60 (m, 4H), 7.25-7.42 (m, 5H), 7.02 (1H), 2.60 (s, 3H), 2.43-2.60 (m, 2H), 2.12-2.32 (m, 5H), 1.95-2.12 (m, 1H), 1.62-1.81 (m, 1H) ppm.	RT = 0.70 min; m/z = 351 (ES⁺, M-NH₂)

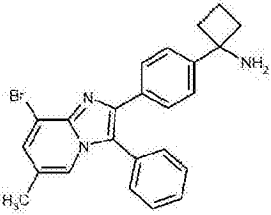
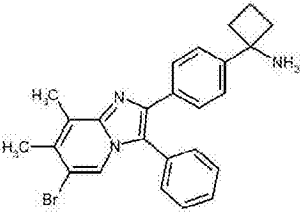
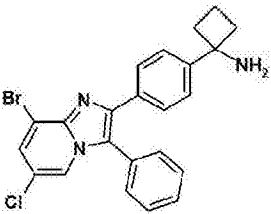
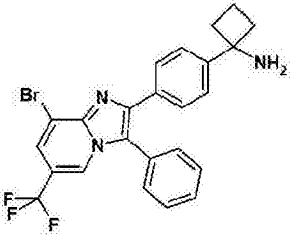
[1230]

2-74	 1-[4-(8-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.92 (d, 1H), 7.45-7.63 (m, 5H), 7.30-7.45 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 2.38-2.62 (m, 5H), 2.12-2.32 (m, 2H), 1.92-2.12 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H) ppm.	RT = 0.93 min; m/z = 371 (ES+, M-NH ₂)
2-75	 1-[4-(7,8-二氟-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 7.92-8.02 (m, 1H), 7.43-7.68 (m, 8H), 7.35 (d, 2H), 2.22-2.39 (m, 2H), 1.85-2.15 (m, 5H), 1.50-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 0.93 min; m/z = 376 (ES+, M+1)
2-76	 1-[4-(6-氯-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.93 (1H), 7.50-7.70 (m, 5H), 7.32-7.50 (m, 4H), 2.55-2.75 (m, 5H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.02-2.22 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 1H) ppm.	RT = 1.01 min; m/z = 371 (ES+, M-NH ₂)
2-77	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸乙酯		RT = 1.08 min; m/z = 475 (ES-, M-NH ₂)

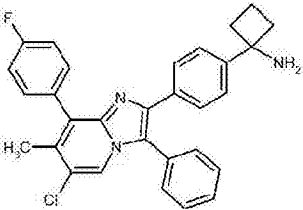
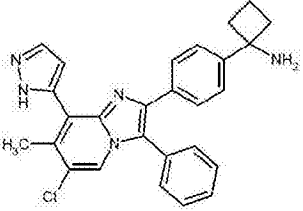
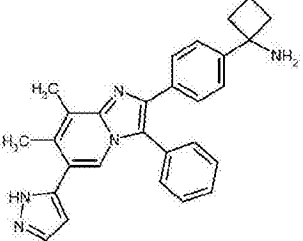
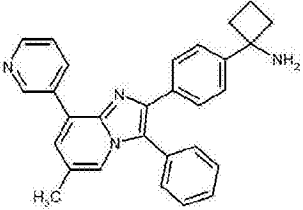
[1231]

2-78	 1-[4-(6,8-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 1.03 min; m/z = 391 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-79	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-腈	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.22 (d, 1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.50-2.68 (m, 2H), 2.22-2.38 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 1H), 1.68-1.86 (m, 1H) ppm.	RT = 0.91 min; m/z = 378 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-80	 1-[4-(6,7-二氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		RT = 1.02 min; m/z = 391 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-81	 1-[4-(8-溴-6-氯-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(400 MHz, dDMSO): δ 8.01 (s, 1H), 7.43-7.68 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.85-2.12 (m, 5H), 1.51-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 1.11 min; m/z = 469 (ES ⁺ , M+1)
2-82	 1-[4-(6-溴-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.98 (1H), 7.49-7.62 (m, 4H), 7.29-7.48 (m, 5H), 7.26 (1H), 2.64 (s, 3H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.11-2.31 (m, 2H), 1.96-2.11 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H) ppm.	RT = 0.93 min; m/z = 417 (ES ⁺ , M-NH ₂)

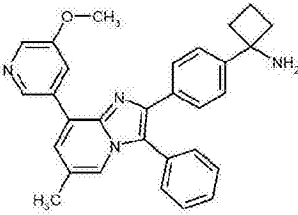
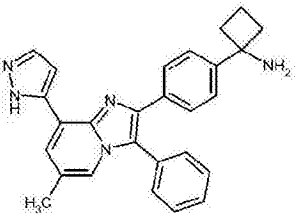
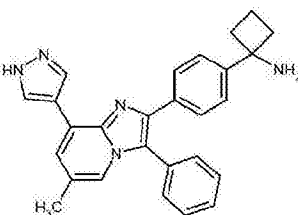
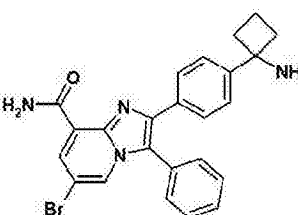
[1232]

2-83	 1-[4-(8-溴-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 7.81 (1H), 7.48-7.62 (m, 6H), 7.30-7.48 (m, 4H), 2.40-2.62 (m, 2H), 2.15-2.35 (m, 5H), 1.98-2.15 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 1H) ppm.	RT = 0.95 min; m/z = 417 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-84	 1-[4-(6-溴-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.07 (1H), 7.48-7.62 (m, 5H), 7.30-7.48 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.40-2.60 (m, 5H), 2.13-2.30 (m, 2H), 1.94-2.12 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 1H) ppm.	RT = 1.03 min; m/z = 431 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-85	 1-[4-(8-溴-6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 8.00 (1H), 7.81 (1H), 7.45-7.67 (m, 7H), 7.38 (d, 2H), 2.22-2.49 (m, 2H), 1.85-2.15 (m, 5H), 1.50-1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 1.00 min; m/z = 454 (ES ⁺ , M+1)
2-86	 1-[4-(8-溴-3-苯基-6-三氟甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.29 (1H), 7.88 (1H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 2.49-2.65 (m, 2H), 2.20-2.38 (m, 2H), 1.98-2.19 (m, 1H), 1.70-1.85 (m, 1H) ppm.	RT = 1.15 min; m/z = 471 (ES ⁺ , M-NH ₂)

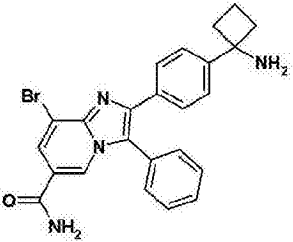
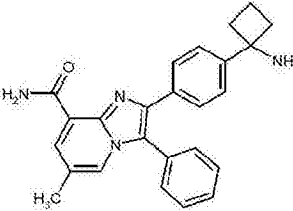
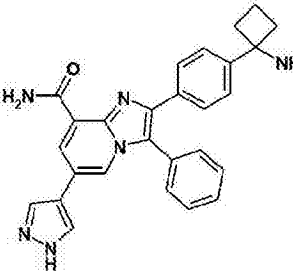
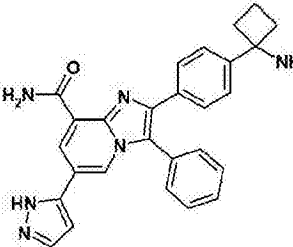
[1233]

2-87	 1-(4-[6-氯-8-(4-氟苯基)-7-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.02 (s, 1H), 7.45-7.66 (m, 6H), 7.20-7.42 (m, 7H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80-2.10 (m, 3H), 1.49-1.62 (m, 1H) ppm.	RT = 1.15 min; m/z = 465 (ES ⁺ , M-NH ₂)
2-88	 1-(4-[6-氯-7-甲基-3-苯基-8-(2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.09 (s, 1H), 7.82 (1H), 7.49-7.65 (m, 5H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.75 (1H), 2.52-2.68 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.25-2.49 (m, 2H), 2.01-2.18 (m, 1H), 1.72-1.88 (m, 1H) ppm.	RT = 0.91 min; m/z = 454 (ES ⁺ , M+1)
2-89	 1-(4-[7,8-二甲基-3-苯基-6-(2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(400 MHz, dDMSO): δ 7.92 (s, 1H), 7.41-7.62 (m, 9H), 7.33 (d, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.59 (m, 2H), 1.83-2.15 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 0.73 min; m/z = 434 (ES ⁺ , M+1)
2-90	 1-(4-[6-甲基-3-苯基-8-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基)-环丁基胺	(400 MHz, dDMSO): δ 9.39 (d, 1H), 8.58-8.65 (m, 2H), 7.80 (1H), 7.45-7.63 (m, 9H), 7.37 (d, 2H), 2.22-2.39 (m, 5H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 1H), 1.51-1.65 (m, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.42 min; m/z = 414 (ES ⁺ , M-NH ₂)

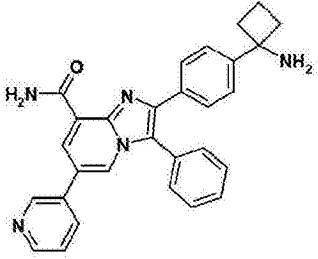
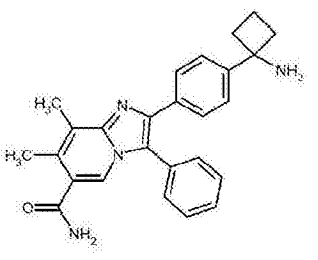
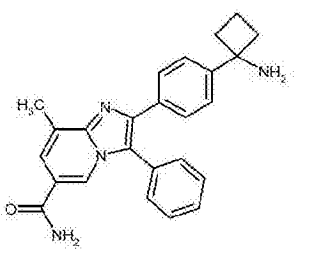
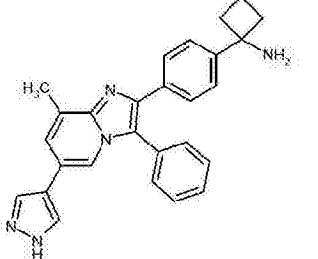
[1234]

2-91	 1-{4-[8-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 9.00 (d, 1H), 8.28-8.39 (m, 2H), 7.80 (1H), 7.45-7.68 (m, 8H), 7.37 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.22-2.42 (m, 5H), 2.01-2.15 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.45 min; m/z = 444 (ES+, M-NH ₂)
2-92	 1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-(2H-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 13.09 and 13.43 (br., 1H), 7.43-7.92 (m, 11H), 7.38 (d, 2H), 2.20-2.41 (m, 5H), 1.82-2.19 (m, 5H), 1.50-1.68 (m, 1H) ppm.	
2-93	 1-{4-[6-甲基-3-苯基-8-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 13.08 (br., 1H), 8.82 (br., 1H), 8.48 (br., 1H), 7.40-7.65 (m, 9H), 7.38 (d, 2H), 2.29-2.41 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.51-1.69 (m, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.32 min; m/z = 403 (ES+, M-NH ₂)
2-94	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.45 (br., 2H), 8.25 (1H), 8.19 (1H), 7.79 (d, 2H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.12-2.28 (m, 1H), 1.85-2.01 (m, 1H) ppm.	RT = 0.88 min; m/z = 446 (ES+, M-NH ₂)

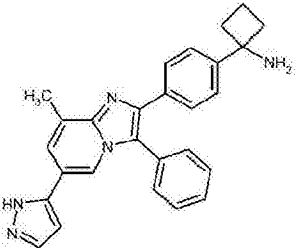
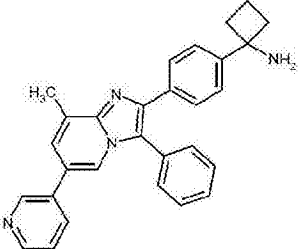
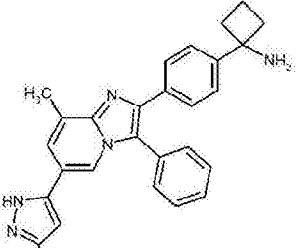
[1235]

2-95	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺	(400 MHz, CD₃OD): δ 8.63 (1H), 8.09 (1H), 7.52-7.66 (m, 5H), 7.45-7.53 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 2.45-2.59 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H) ppm.	RT = 0.75 min; m/z = 463 (ES⁺, M+1)
2-96	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-6-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺	(400 MHz, dDMSO): δ 9.65 (1H), 8.03 (1H), 7.94 (d, 2H), 7.46-7.68 (m, 7H), 7.39 (d, 2H), 2.21-2.40 (m, 5H), 1.82-2.21 (m, 5H), 1.51-1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 0.88 min; m/z = 397 (ES⁺, M+1)
2-97	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺	(300 MHz, dDMSO): δ 13.02 (br., 1H), 9.68 (1H), 8.28 (1H), 8.20 (1H), 8.11 (1H), 7.42-7.68 (m, 8H), 7.38 (d, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.82-2.20 (m, 5H), 1.49-1.69 (m, 1H) ppm.	RT = 0.79 min; m/z = 449 (ES⁺, M+1)
2-98	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺	(400 MHz, dDMSO): δ 13.00 (br., 1H), 9.65 (1H), 8.48 (1H), 8.41 (1H), 8.13 (1H), 7.78 (br., 1H), 7.49-7.69 (m, 7H), 7.39 (d, 2H), 6.72 (1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 1.85-2.20 (m, 5H), 1.51-1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 0.82 min; m/z = 449 (ES⁺, M+1)

[1236]

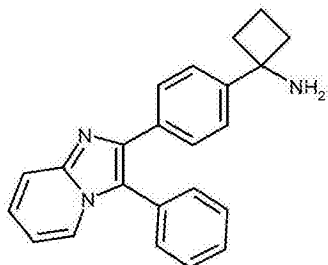
2-99  2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-6-吡啶-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺		(300 MHz, dDMSO): δ 9.62 (1H), 8.85 (1H), 8.59 (1H), 8.33 (1H), 8.30 (1H), 8.19 (1H), 7.99-8.12 (m, 1H), 7.49-7.69 (m, 7H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 2.25-2.39 (m, 2H), 1.82-2.15 (m, 5H), 1.49-1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 0.78 min; m/z = 460 (ES ⁺ , M+1)
2-100  2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-7,8-二甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺		(300 MHz, dDMSO): δ 7.88 (br., 1H), 7.83 (1H), 7.45-7.65 (m, 7H), 7.42 (br., 1H), 7.35 (d, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.25-2.40 (m, 5H), 1.85-2.12 (m, 5H), 1.49-1.69 (m, 1H) ppm.	RT = 0.65 min; m/z = 411 (ES ⁺ , M+1)
2-101  2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺		(300 MHz, dDMSO): δ 8.32 (1H), 8.08 (br., 1H), 7.45-7.68 (m, 8H), 7.43 (br., 1H), 7.39 (d, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.27-2.40 (m, 2H), 1.83-2.12 (m, 5H), 1.49-1.68 (m, 1H) ppm.	RT = 0.74 min; m/z = 397 (ES ⁺ , M+1)
2-102  1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(1H-吡啶-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		(300 MHz, dDMSO): δ 12.95 (br., 1H), 7.93 (1H), 7.70-8.20 (very br., 2H), 7.43-7.63 (m, 7H), 7.43 (1H), 7.34 (d, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.24-2.41 (m, 2H), 1.81-2.18 (m, 5H), 1.49-1.67 (m, 1H) ppm.	RT = 0.65 min; m/z = 418 (ES ⁻ , M-1)

[1237]

2-103	 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(400 MHz, dDMSO): δ 12.89 (br., 1H), 8.18 (1H), 7.72 (br., 1H), 7.48-7.65 (m, 8H), 7.38 (d, 2H), 6.66 (1H), 2.61 (s, 3H), 2.28-2.39 (m, 2H), 2.12 (br., 2H), 1.85-2.08 (m, 3H), 1.51-1.65 (m, 1H) ppm.	RT = 0.70 min; m/z = 418 (ES-, M-1)
2-104	 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, dDMSO): δ 8.81 (1H), 8.52 (1H), 7.94-8.08 (m, 2H), 7.48-7.62 (m, 8H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.26-2.39 (m, 2H), 1.85-2.15 (m, 5H), 1.49-1.69 (m, 1H) ppm	RT = 0.83 min; m/z = 431 (ES+, M+1)
2-105	 1-{4-[8-甲基-3-苯基-6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(300 MHz, CD ₃ OD): δ 8.28 (1H), 7.40-7.62 (m, 8H), 7.40 (d, 2H), 6.35 (1H), 2.70 (s, 3H), 2.45-2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14-2.40 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 1H) ppm.	RT = 0.78 min; m/z = 432 (ES-, M-1)

[1238] 实施例2-106:1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1239]



[1240] 向{1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol)在MeOH(0.45mL)和CH₂Cl₂(0.75mL)中的溶液加入HCl在二噁烷中的4摩尔溶液(0.57mL, 2.2mmol, 20equiv)。将所得的溶液在室温下搅拌12h,然后在减压下浓缩。利

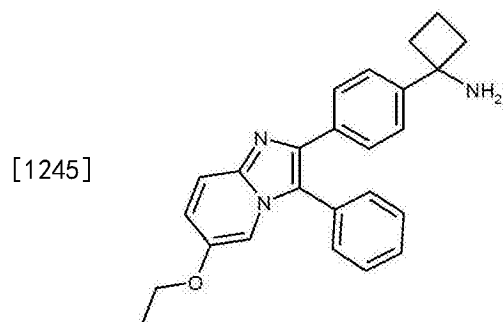
用MPLC(Biotage Isolera;10gSNAP柱筒:100%CH₂Cl₂4.0min.,梯度至95%CH₂Cl₂/5%MeOH9.5min.,梯度至90%CH₂Cl₂/10%MeOH6.1min.)纯化剩余的材料以给出1-[4-(3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(18mg,47%):

[1241] UPLC-MS(方法2):RT=1.23min;m/z(相对强度)340(100,(M+H)⁺).

[1242] MS:m/z(相对强度)340(15,(M+H)⁺).

[1243] ¹H-NMR(d₆-DMSO):δ1.59-1.67(m,1H),1.93-2.00(m,1H),2.23-2.28(m,2H),2.25(br s1.5H),2.34-2.40(m,2H),6.90,(td,J=6.8,1.1Hz,1H),7.32(ddd,J=7.9,6.8,1.1Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),7.51-7.53(m,2H),7.55-7.58(m,3H),7.62(app t,J=7.2,2H),7.67,(d,J=9.0,1H),8.00(d,J=7.2,1H)ppm.

[1244] 实施例2-107:1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

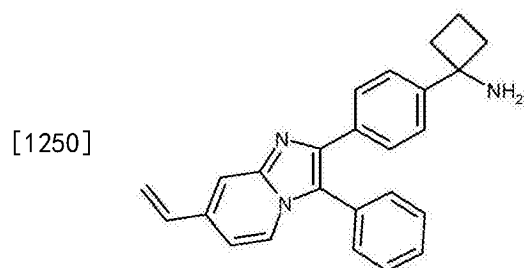


[1246] 向{1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(255mg,0.53mmol)在MeOH(2.1mL)和CH₂Cl₂(3.4mL)中的溶液加入HCl在二噁烷中的4摩尔溶液(2.6mL,10.5mmol,20equiv)。将所得的溶液在室温下搅拌12h,然后在减压下浓缩。利用MPLC(Isolute Flash NH₂反相柱;100%CH₂Cl₂保持5min.,在15分钟内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;在15min.内梯度至90%CH₂Cl₂:10%MeOH;在15min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH;并且在15min.内梯度至75%CH₂Cl₂:25%MeOH)纯化剩余的材料以给出1-[4-(6-乙氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(38mg,19%):

[1247] UPLC-MS(方法2):RT=1.34min;m/z(相对强度)384(100,(M+H)⁺).

[1248] ¹H-NMR(d₆-DMSO):δ1.34(t,J=7.2,3H),1.52-1.63(m,1H),1.85-2.50(m,5H),2.26-2.35(m,2H),4.10(q,J=7.0Hz,2H),6.53(dd,J=7.5,2.5Hz,1H),6.99(d,J=2.5Hz,1H),7.30(d,J=8.3,Hz,2H),7.41-7.58(m,7H),7.78(d,J=7.5,1H)ppm.

[1249] 实施例2-108:1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺



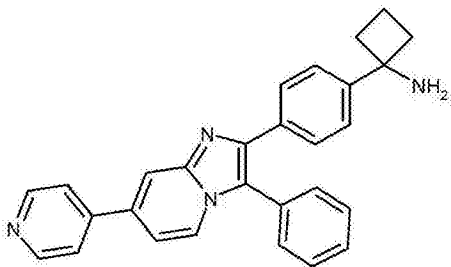
[1251] 向{1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(77mg,0.17mmol)在MeOH(0.7mL)和CH₂Cl₂(1.1mL)中的溶液加入HCl在二噁烷中的

4摩尔溶液(0.8mL, 3.3mmol, 20equiv), 并且将所得的溶液在室温下搅拌18h, 通过UPLC-MS监测。将所得的材料在减压下浓缩。利用MPLC(Isolute Flash NH₂反相柱; 100%CH₂Cl₂保持1min., 在10min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH; 95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持5.2min.)纯化剩余的材料(82mg)以给出部分纯化的材料, 利用制备HPLC(装备有泵254、Sample Manager2767、CF0、DAD2996、ELSD2424和SQD3001的Waters Autopurification System, 使用XBridge C185uM100x30mm柱; 70%含有0.2%NH₃的水/30%乙腈1min., 在7min.内梯度至30%含有0.2%NH₃的水/70%乙腈)将其进一步纯化以给出1-[4-(3-苯基-7-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(7mg, 11%):

[1252] UPLC-MS(方法2): RT=1.32min; m/z(相对强度)366(100, (M+H)⁺).

[1253] 实施例2-109: 1-[4-(3-苯基-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1254]



[1255] 向{1-[4-(3-苯基-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(60mg, 0.12mmol)在MeOH(0.5mL)和CH₂Cl₂(0.7mL)中的溶液加入HCl在二噁烷中的4摩尔溶液(0.6mL, 2.3mmol, 20equiv), 并且将所得的溶液在室温下搅拌12h。将所得的溶液加入冰水中, 并且将所得的混合物用CH₂Cl₂萃取(3x25mL)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱; 100%CH₂Cl₂保持4min., 在1min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH; 95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持2.5min., 在1min.内梯度至90%CH₂Cl₂:10%MeOH, 90%CH₂Cl₂:10%MeOH保持2.5min., 在1.5min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH, 80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持0.8min., 在2.2min.内梯度至74%CH₂Cl₂:26%MeOH, 在1.8min.内梯度至70%CH₂Cl₂:30%MeOH, 70%CH₂Cl₂:30%MeOH保持7.4min.)纯化剩余的材料以给出1-[4-(3-苯基-7-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(40mg, 83%):

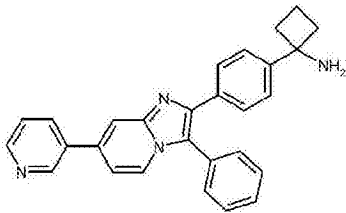
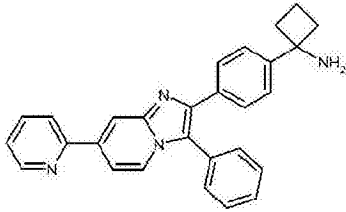
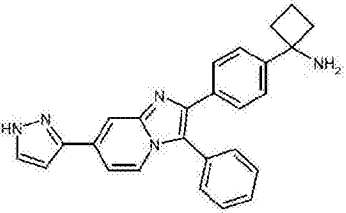
[1256] UPLC-MS(方法2): RT=1.22min; m/z(相对强度)417(700, (M+H)⁺), 833(40, (2M+H)⁺).

[1257] MS: m/z(相对强度)417(8, (M+H)⁺).

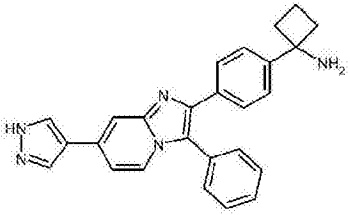
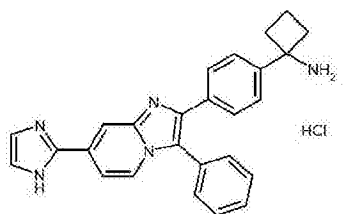
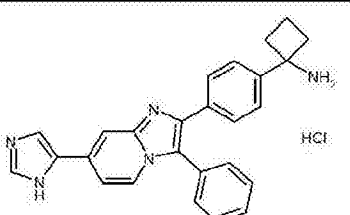
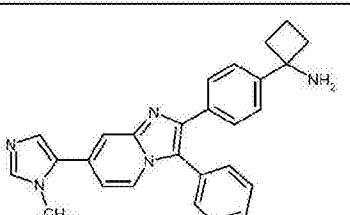
[1258] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ1.56-1.67(m, 1H), 1.91-2.00(m, 1H), 2.03-2.12(m, 2H), 2.31-2.39(m, 2H), 7.33-7.38(m, 3H), 7.50-7.62(m, 7H), 7.85(d, J=6.6Hz, 2H), 8.06(d, J=7.3Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.65(d, J=6.1Hz, 2H)ppm.

[1259] 以下实施例以与实施例2-109所述类似的方式制备: 在必要时取代适当的起始原料:

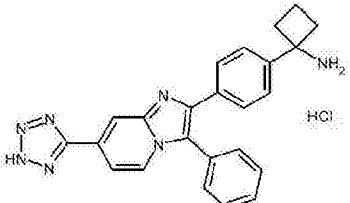
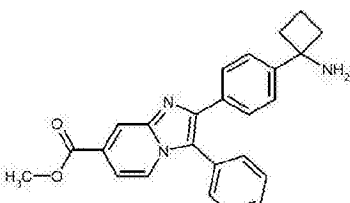
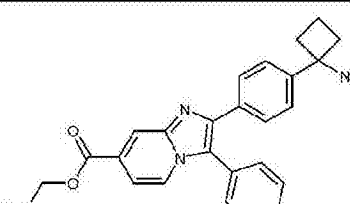
[1260]

实 施 例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
2-110	 1-[4-(3-苯基-7-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(d6-DMSO): δ 1.51-1.65 (m, 1H), 1.86-2.07 (m, 5H), 2.27-2.37 (m, 2H), 7.30 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47-7.63 (m, 8H), 8.04 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.22 (app dt, J=8.1, 1.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, J=4.1, 1.3 Hz, 1H), 9.04 (d, J=2.1 Hz, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.20 min; m/z (相对强度) 417 (100, (M+H) ⁺).
2-111	 1-[4-(3-苯基-7-吡啶-2-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(d6-DMSO): δ 1.58-1.68 (m, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 2.06-2.14 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.51-7.62 (m, 7H), 7.69 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (app dt, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.68 (dm, J=4.8, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.33 min; m/z (相对强度) 417 (40, (M+H) ⁺). MS: m/z (相对强度) 417 (16, (M+H) ⁺).
2-112	 1-[4-(3-苯基-7-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	(d6-DMSO): δ 1.55-1.63 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.13 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.48-7.60 (m, 7H), 7.80 (br s, 1H), 7.98 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.16 min; m/z (相对强度) 406 (90, (M+H) ⁺).

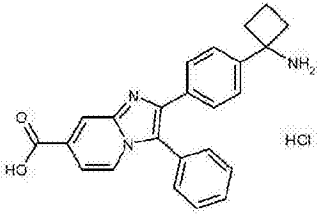
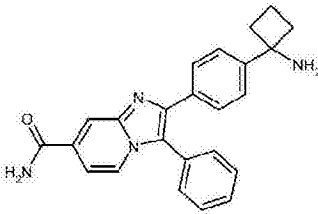
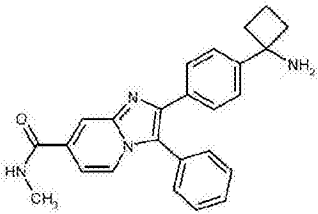
[1261]

2-113	 1-{4-[3-苯基-7-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(d6-DMSO): δ 1.51-1.65 (m, 1H), 1.85-2.06 (m, 3H), 2.27-2.37 (m, 2H), 7.16 (dd, $J=7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.46-7.60 (m, 7H), 7.89 (br s, 1H), 7.91 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.32, br s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.12 min; m/z (相对强度) 406 (100, (M+H) ⁺), 811 (20, (2M+H) ⁺).
2-114	 1-{4-[7-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺 HCl 盐	(d6-DMSO): δ 1.72-1.84 (m, 1H), 2.09-2.19 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 4H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 6H), 7.83 (s, 2H), 8.31 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.62-8.71 (br m, 3H) ppm.	方法 2: RT = 1.08 min; m/z (相对强度) 406 (100, (M+H) ⁺). MS: m/z (相对强度) 406 (3, (M+H) ⁺).
2-115	 1-{4-[7-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺 HCl 盐	(d6-DMSO): δ 1.68-1.81 (m, 1H), 2.08-2.21 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 4H), 7.52-7.67 (m, 11H), 8.26 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 8.76 (br s, 3H), 9.03 (br s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.08 min; m/z (相对强度) 406 (100, (M+H) ⁺).
2-116	 1-{4-[7-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺	(d6-DMSO): δ 1.54-1.65 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 7.04 (dd, $J=7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.49-7.61 (m, 7H), 7.75 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.96, (d, $J=6.3$ Hz, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.13 min; m/z (相对强度) 420 (100, (M+H) ⁺), 839 (50, (2M+H) ⁺).

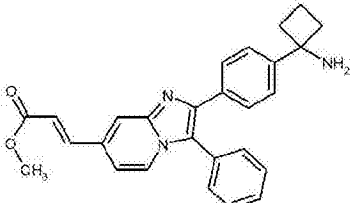
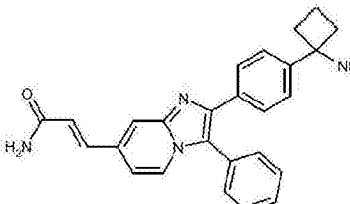
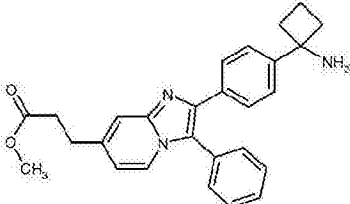
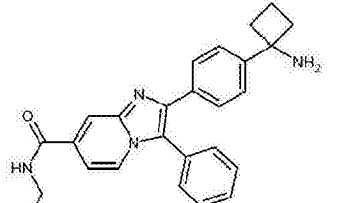
[1262]

2-117	 1-{4-[3-苯基-7-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺 HCl 盐	(d6-DMSO): δ 1.69-1.82 (m, 1H), 2.07-2.19 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 4H), 7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 5H), 7.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.72 (br s, 3H) ppm.	方法 2: RT = 0.75 min; m/z (相对强度) 408 (40, (M+H)⁺), 815 (10, (2M+H)⁺). MS (ES⁻): m/z (相对强度) 442 (5, (M-H)⁻).
2-118	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧酸甲酯	(d6-DMSO): δ 1.55-1.64 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 3H), 2.28-2.34 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 7.29 (dd, $J=7.53$ (d, $J=7.1$, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.49-7.62 (m, 7H), 8.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.25 min; m/z (相对强度) 398 (100, (M+H)⁺). MS: m/z (相对强度) 398 (19, (M+H)⁺).
2-119	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧酸乙酯	(d6-DMSO): δ 1.33 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.85-2.10 (m, 5H), 2.26-2.34 (m, 2H), 4.33 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J=7.2$, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.48-7.63 (m, 7H), 8.06 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.36 min; m/z (相对强度) 412 (20, (M+H)⁺). MS: m/z (相对强度) 412 (10, (M+H)⁺).

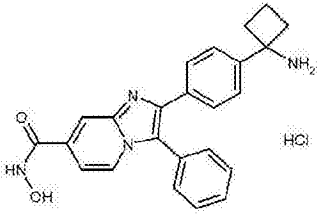
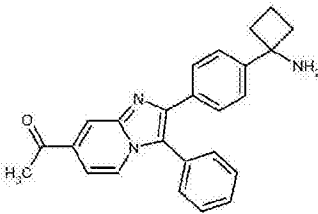
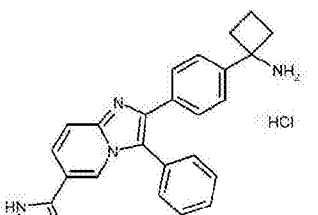
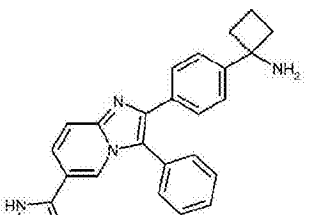
[1263]

2-120	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧酸 HCl 盐		方法 2: RT = 0.75 min; m/z (相对强度) 384 (100, (M+H)⁺), 767 (40, (2M+H)⁺); ES⁻: m/z (相对强度) 382 (100, (M-H)⁻), 765 (10, (2M-H)⁻). MS: m/z (相对强度) 384 (20, (M+H)⁺); ES⁻: m/z (相对强度) 382 (100, (M-H)⁻)
2-121	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧酰胺	(d6-DMSO): δ 1.53-1.64 (m, 1H), 1.86-2.06 (m, 3H), 2.25-2.36 (m, 2H), 7.29 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 1H) 7.34 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47-7.62 (m, 8H), 8.00 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.03 min; m/z (相对强度) 383 (70, (M+H)⁺).
2-122	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧甲酰胺		方法 2: RT = 1.09 min; m/z (相对强度) 397 (100, (M+H)⁺), 793 (40, (2M+H)⁺).

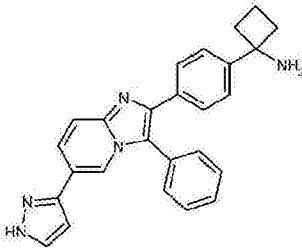
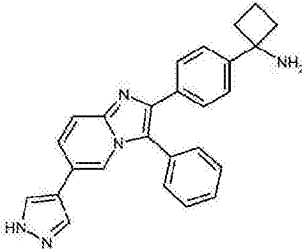
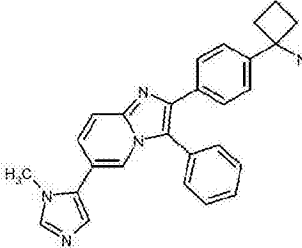
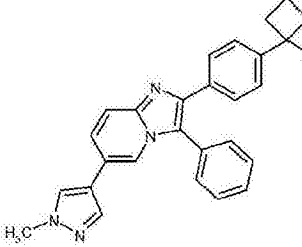
[1264]

2-123	 (E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酸甲酯	(d6-DMSO): δ 1.53-1.63 (m, 1H), 1.88-2.05 (m, 3H), 2.08 (br s, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.69 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.60 (m, 7H), 7.73 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm.	方法 2: RT = 1.31 min; m/z (相对强度) 423 (30, (M+H) ⁺); 847 (60, (2M+H) ⁺).
2-124	 (E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酰胺	(d6-DMSO): δ 1.76-1.82 (m, 1H), 2.05-2.21 (m, 1H), 2.49-2.59 (m, 4H), 6.83 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.37 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.52-7.72 (m, 11H), 8.02 (s, 1H), 8.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 8.73 (br s, 2H) ppm.	方法 2: RT = 1.06 min; m/z (相对强度) 408 (60, (M+H) ⁺); 877 (30, (2M+H) ⁺).
2-125	 3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酸甲酯		方法 2: RT = 1.30 min; m/z (相对强度) 426 (100, (M+H) ⁺); 851 (20, (2M+H) ⁺).
2-126	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-羧酸乙酰胺		方法 2: RT = 1.13 min; m/z (相对强度) 411 (100, (M+H) ⁺); 821 (5, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 409 (100, (M-H) ⁻); 819 (50, (M-H) ⁻).

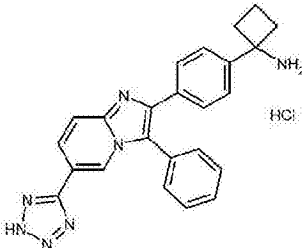
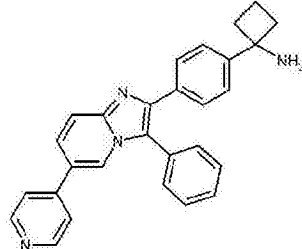
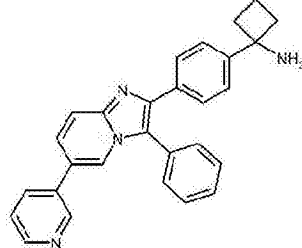
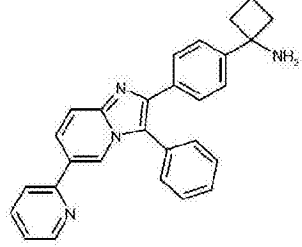
[1265]

2-127	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-羧酸羟基酰胺		
2-128	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]-吡啶-7-基}-乙酮		方法 2: RT = 1.02 min; m/z (相对强度) 382 (100, (M+H) ⁺); 763 (70, (2M+H) ⁺).
2-129	 1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺 HCl 盐		方法 2: RT = 1.17 min; m/z (相对强度) 406 (70, (M+H) ⁺); 811 (20, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 404 (100, (M-H) ⁻), 809 (80, (M-H) ⁻).
2-130	 1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-3-苯基-咪唑并[1,2a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.01 min; m/z (相对强度) 406 (70, (M+H) ⁺); 811 (30, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 404 (100, (M-H) ⁻), 809 (10, (M-H) ⁻).

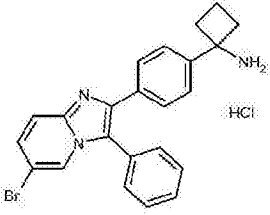
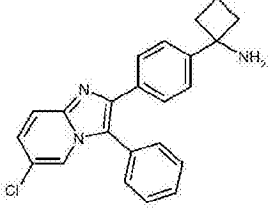
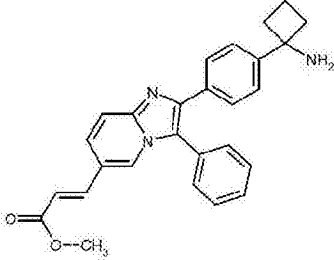
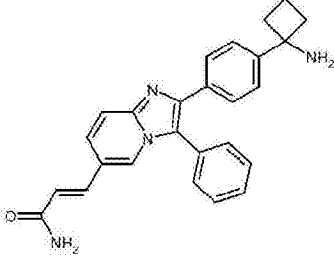
[1266]

2-131	 1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.12 min; m/z (相对强度) 406 (100, (M+H) ⁺); 811 (70, (2M+H) ⁺).
2-132	 1-{4-[3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.05 min; m/z (相对强度) 406 (100, (M+H) ⁺); 811 (20, (2M+H) ⁺).
2-133	 1-{4-[6-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.07 min; m/z (相对强度) 420 (100, (M+H) ⁺); 839 (5, (2M+H) ⁺).
2-134	 1-{4-[6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.15 min; m/z (相对强度) 420 (100, (M+H) ⁺); 839 (20, (2M+H) ⁺).

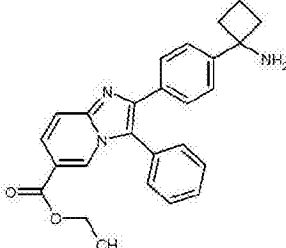
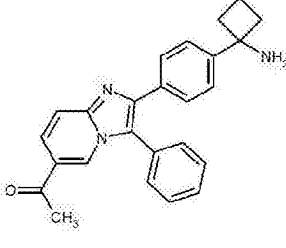
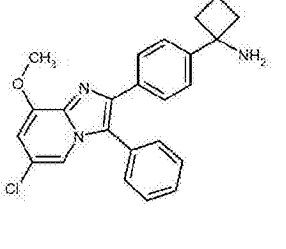
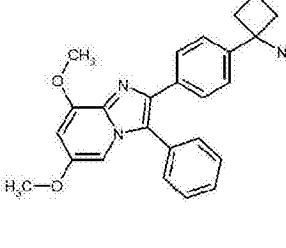
[1267]

2-135	 1-{4-[3-苯基-6-(2H-四唑-5-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺 HCl 盐		方法 2: RT = 0.71 min; m/z (相对强度) 408 (70, (M+H) ⁺); 815 (30, (2M+H) ⁺).
2-136	 1-[4-(3-苯基-6-吡啶-4-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.15 min; m/z (相对强度) 417 (100, (M+H) ⁺); 833 (20, (2M+H) ⁺).
2-137	 1-[4-(3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.19 min; m/z (相对强度) 417 (90, (M+H) ⁺); 833 (100, (2M+H) ⁺).
2-138	 1-[4-(3-苯基-6-吡啶-3-基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.19 min; m/z (相对强度) 417 (20, (M+H) ⁺); 833 (100, (2M+H) ⁺).

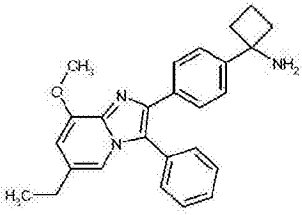
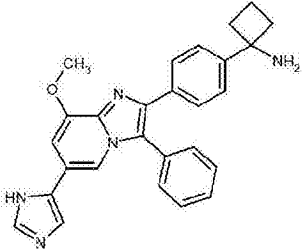
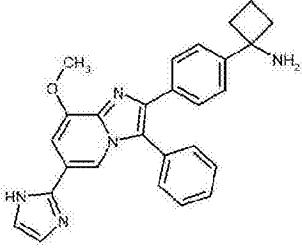
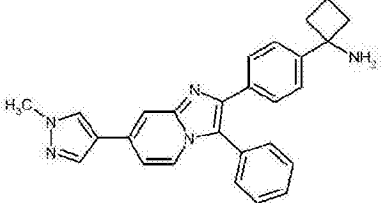
[1268]

2-139	 1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.36 min; m/z (相对强度) 418 (100, (M+H) ⁺); 835 (20, (2M+H) ⁺).
2-140	 1-[4-(6-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.36 min; m/z (相对强度) 373 (10, (M+H) ⁺); 747 (30, (2M+H) ⁺).
2-141	 (E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-丙烯酸甲酯		方法 2: RT = 1.29 min; m/z (相对强度) 424 (30, (M+H) ⁺); 847 (30, (2M+H) ⁺).
2-142	 (E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-丙烯酰胺		方法 2: RT = 1.00 min; m/z (相对强度) 409 (70, (M+H) ⁺); 817 (30, (2M+H) ⁺).

[1269]

2-143	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸 乙酯		方法 2: RT = 1.34 min; m/z (相对强度) 412 (100, (M+H) ⁺); 823 (10, (2M+H) ⁺).
2-144	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-乙酮		方法 2: RT = 1.14 min; m/z (相对强度) 382 (100, (M+H) ⁺); 763 (40, (2M+H) ⁺).
2-145	 1-[4-(6-氯-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.39 min; m/z (相对强度) 404 (50, (M+H) ⁺); 807 (30, (2M+H) ⁺).
2-146	 1-[4-(6,8-二甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.25 min; m/z (相对强度) 400 (70, (M+H) ⁺); 799 (60, (2M+H) ⁺).

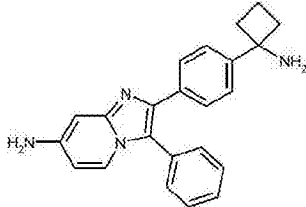
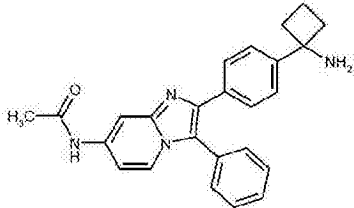
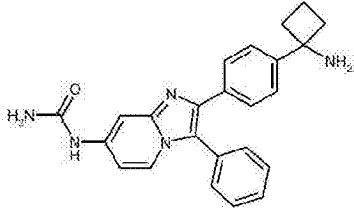
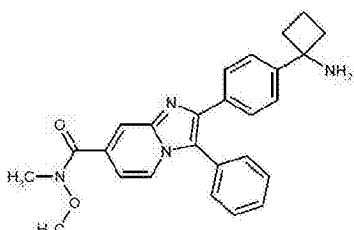
[1270]

2-147	 1-[4-(6-乙基-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺		方法 2: RT = 1.40 min; m/z (相对强度) 398 (100, (M+H) ⁺); 795 (20, (2M+H) ⁺).
2-148	 1-{4-[6-(3H-咪唑-4-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.03 min; m/z (相对强度) 436 (100, (M+H) ⁺); 871 (5, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 434 (100, (M-H) ⁻); 869 (40, (2M-H) ⁻).
2-149	 1-{4-[6-(1H-咪唑-2-基)-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.06 min; m/z (相对强度) 436 (100, (M+H) ⁺); 871 (5, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 434 (100, (M-H) ⁻); 869 (40, (2M-H) ⁻).
2-150	 1-{4-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺		方法 2: RT = 1.19 min; m/z (相对强度) 420 (100, (M+H) ⁺); 839 (60, (2M+H) ⁺).

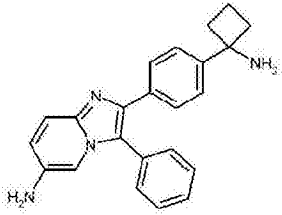
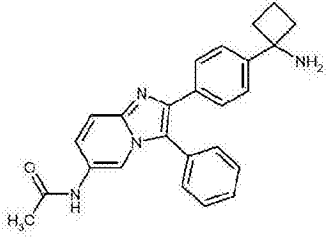
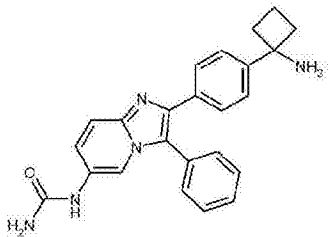
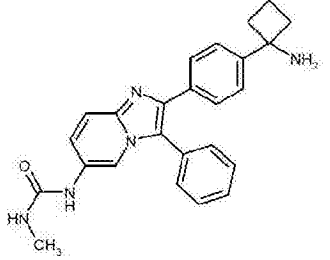
[1271] 以下实施例以与实施例2-109所述类似的方式制备:使用二噁烷中的三氟甲磺酸

代替二噁烷中的HCl,并且在需要时取代适当的起始原料:

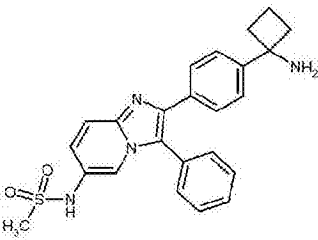
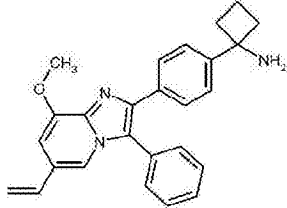
[1272]

实 施 例	结构/名称	UPLC-MS
2-151	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-7-基胺	方法 2: RT = 1.07 min; m/z (相对强度) 355 (100, (M+H) ⁺).
2-152	 N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-7-基}-乙酰胺	方法 2: RT = 1.03 min; m/z (相对强度) 397 (70, (M+H) ⁺).
2-153	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-7-基}-脲	方法 2: RT = 0.97 min; m/z (相对强度) 398 (100, (M+H) ⁺), 795 (60, (2M+H) ⁺); ES-: m/z (相对强度) 396 (100, (M-H) ⁻), 793 (30, (2M-H) ⁻).
2-154	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-7-羧酸 甲氧基-甲基-酰胺	方法 2: RT = 1.11 min; m/z (相对强度) 427 (50, (M+H) ⁺).

[1273]

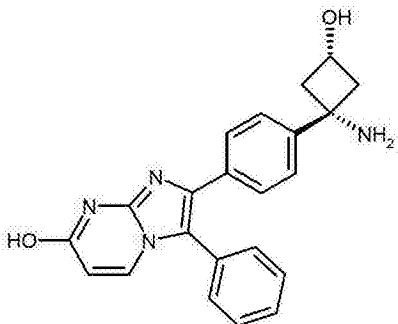
2-155	 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-6-基胺	方法 2: RT = 1.02 min; m/z (相对强度) 355 (100, (M+H) ⁺).
2-156	 N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-6-基}-乙酰胺	方法 2: RT = 1.04 min; m/z (相对强度) 397 (100, (M+H) ⁺).
2-157	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-6-基}-脲	方法 2: RT = 0.94 min; m/z (相对强度) 398 (100, (M+H) ⁺).
2-158	 1-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并 [1,2-a]吡啶-6-基}-3-甲基-脲	方法 2: RT = 1.00 min; m/z (相对强度) 412 (100, (M+H) ⁺), 823 (5, (M+H) ⁺).

[1274]

2-159	 N-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-甲磺酰胺	方法 2: RT = 0.70 min; m/z (相对强度) 433 (100, (M+H) ⁺).
2-160	 1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-6-乙烯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺	方法 2: RT = 1.35 min; m/z (相对强度) 396 (20, (M+H) ⁺), 791 (30, (2M+H) ⁺).

[1275] 实施例3-02-[4-(顺式-1-氨基-3-羟基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-醇

[1276]



[1277] 将5-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基)-苯基]-2-氧杂-4-氮杂-二环[3.1.1]庚烷-3-酮(54mg)、氢氧化钾水溶液(4M, 1.95mL)和异丙醇(1.95mL)的混合物在100°C下加热过夜。在冷却时将反应浓缩,加入水中并用DCM萃取。将水相浓缩,将残余物用热THF萃取、过滤并将滤液浓缩以给出粗标题化合物。通过制备反相HPLC实现纯化以给出标题化合物。

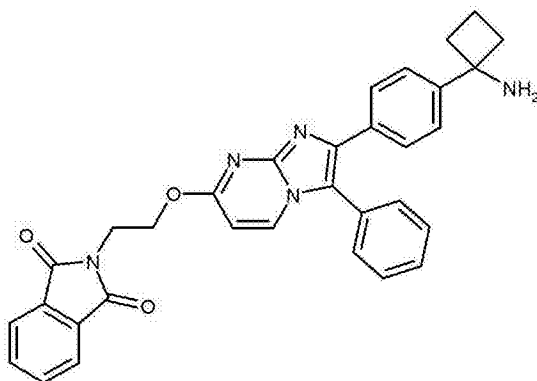
[1278] UPLC-MS:RT=0.66min;m/z=356.10(M-NH₂), 373.32(M+1)

[1279] ¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO):δ7.71(d, 1H), 7.43-7.53(m, 5H), 7.38(d, 2H), 7.31(d, 2H), 5.93(d, 1H), 3.73(m, 1H), 2.65-2.71(m, 2H), 1.99-2.05(m, 2H)ppm.

[1280] 实施例4-0:1-{4-[7-(2-氨基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺

[1281] 步骤1:2-(2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基氧基}-乙基)-异吲哚-1,3-二酮

[1282]



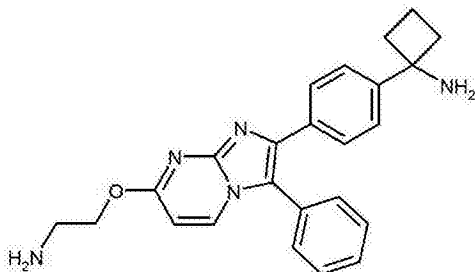
[1283] 将[1-(4-{7-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙氧基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基}-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯(530mg)溶于甲醇/DCM(1.3mL/2.1mL),用二噁烷中的HCl(4.08mL的4M溶液)处理,并且将混合物在rt下搅拌过夜。将反应混合物倒在冰上,用2N氢氧化钠水溶液使其成为碱性并用EtOAc萃取。将合并的有机相用饱和的氯化钠水溶液洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出黄色油状粗标题产物。通过在0°C下用二异丙基醚研制来实现纯化。将所得的沉淀过滤并干燥以给出固体状标题化合物(390mg)。

[1284] UPLC-MS(方法2):RT=1.32min;m/z=530.30(M+H).

[1285] ¹H NMR(300MHz,d₆-DMSO,未修正的):δ8.14(d,1H),7.76-7.86(m,4H),7.43-7.54(m,7H),7.31(d,2H),6.39(d,1H),4.62(t,2H),4.03(t,2H),2.27-2.35(m,2H),1.84-2.04(m,3H+NH₂),1.53-1.63(m,1H)ppm.

[1286] 步骤2:1-{4-[7-(2-氨基-乙氧基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-2-基]-苯基}-环丁基胺

[1287]

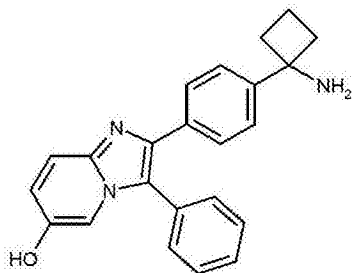


[1288] 将2-(2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基氧基}-乙基)-异吲哚-1,3-二酮(340mg,来自步骤1)溶于乙醇(6.8mL),用水合肼(98%,0.045mL)处理并在80°C下加热22h。在冷却时,将反应混合物用二异丙基醚稀释并过滤。将滤液在真空中浓缩以给出标题化合物(225mg)。

[1289] UPLC-MS(方法2):RT=1.01min;m/z=400.21(M+H);m/z(ES⁻)398.15(M-H).

[1290] 实施例5-0:2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-醇

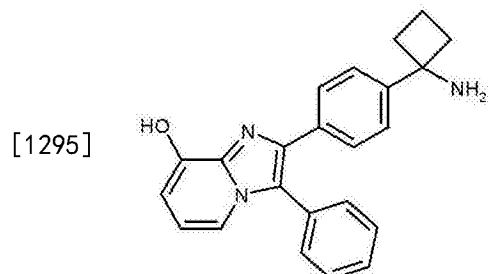
[1291]



[1292] 在氩气下将实施例2-17, 180mg在N-甲基-吡咯烷酮(6.9mL)中的溶液加热至100°C并用硫化钠(0.211g)处理。将反应混合物在160°C下再加热30分钟。在冷却时将反应混合物在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱然后在0°C下用二异丙基醚研制来实现纯化以给出米色固体状标题化合物。

[1293] UPLC-MS(方法2): RT=0.91min; m/z=356.18(M+H).

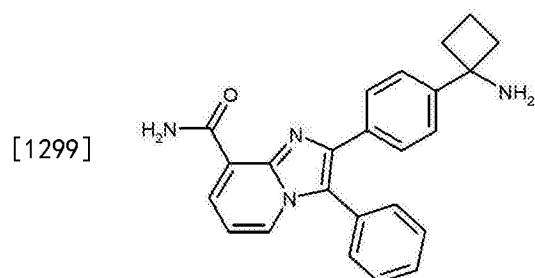
[1294] 实施例5-1: 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-醇



[1296] 与实施例5-0类似地制备该化合物,除了{1-[4-(8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯用作起始原料。在反应条件下切除Boc保护基团。

[1297] UPLC-MS(方法3): RT=0.68min; m/z=356.0(M+H).

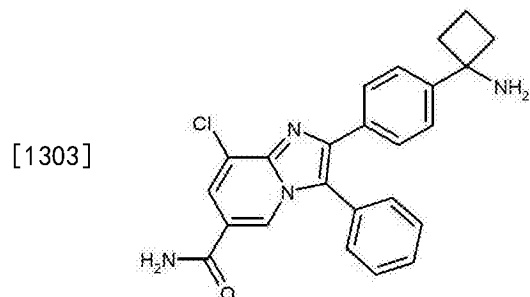
[1298] 实施例6-0: 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸酰胺



[1300] 将2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-8-羧酸甲酯(实施例2-23, 128mg)和氨(2.23mL的7M水溶液)的混合物在微波辐照下于130°C下加热90分钟。在冷却时,将反应混合物浓缩以给出标题化合物。

[1301] UPLC-MS(方法2): RT=1.18min; m/z=366.15(M-NH₂).

[1302] 实施例6-1: 2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸酰胺



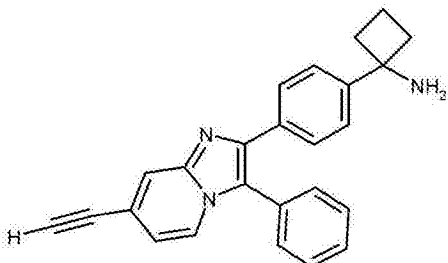
[1304] 与实施例6-0类似地从2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-8-氯-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酸甲酯制备标题化合物。

[1305] RT=0.75min; m/z =400.10(M-NH₂);

[1306] ¹H-NMR(400MHz, d₆-DMSO, 未修正的): δ 8.40(d, 1H), 8.18(br s), 7.94(d, 1H), 7.52-7.64(m, 7H), 7.36(d, 2H), 2.29-2.35(m, 2H), 1.87-2.06(m, 3H), 1.54-1.64(m, 1H) ppm.

[1307] 实施例7-0:1-[4-(7-乙炔基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺

[1308]



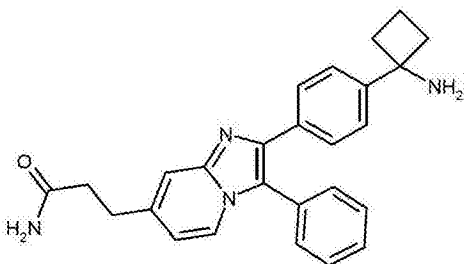
[1309] 向1-[4-(3-苯基-7-三甲基硅烷基乙炔基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(31mg, 0.07mmol)在THF(0.5mL)中的溶液加入四正丁基氟化铵在THF中的1M溶液(0.2mL, 0.2mmol, 3.0equiv)。将所得的溶液在室温下搅拌18h,然后在水(15mL)和EtOAc(15mL)之间分离。将水层用EtOAc萃取(2x15mL)。将合并的有机相用水(15mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。将剩余的材料用三乙胺(0.03mL, 0.21mmol, 3.0equiv)处理,并且利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持8.5min.,在7min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持9min.)纯化剩余的材料以给出1-[4-(7-乙炔基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(12mg, 39%):

[1310] UPLC-MS(方法2):RT=1.32min; m/z (相对强度)364(25, (M+H)⁺), 727(40, (2M+H)⁺).

[1311] ¹H-NMR(d₆-DMSO): δ 1.18-1.33(m, 1H), 1.48-1.63(m, 1H), 1.87-2.05(m, 2H), 2.26-2.39(m, 2H), 4.41(s, 1H), 6.84, (dd, J=7.2, 1.5Hz, 1H), 7.33(d, J=8.3Hz, 2H), 7.24-7.61(m, 7H), 7.80(s, 1H), 7.93(d, J=7.0Hz, 1H)ppm.

[1312] 实施例8-0:3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酰胺

[1313]



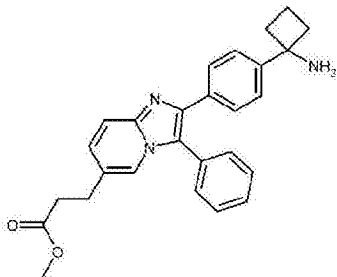
[1314] 将(E)-3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙烯酰胺(111mg, 0.27mmol)和碳上的10%钯(14mg)在MeOH(10mL)中的混合物在氢气气氛下搅拌23h,加入额外的碳上的钯(14mg),并且将反应在氢气气氛下搅拌6h。将所得的混合物过滤。将所得的溶液在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持8min.,在5min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持4min.,在5min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH,80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持6.2min.)纯化剩余的材料以给出3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基}-丙酰胺(24mg,

17%):

[1315] UPLC-MS(方法2):RT=1.02min;m/z(相对强度)411(100,(M+H)⁺),821(10,(2M+H)⁺);ES⁻:m/z(相对强度)409(100,(M-H)⁻),819(30,(2M-H)⁻).

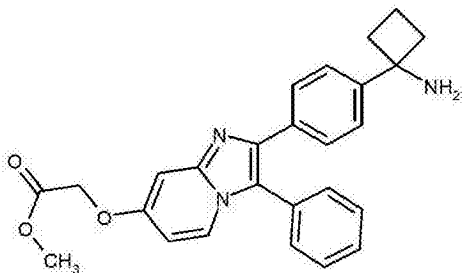
[1316] 以下实施例以与实施例8-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1317]

实施例	结构/名称	¹ H-NMR	UPLC-MS
8-1	 3-(3-(2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-丙基)-丙酸甲酯		RT = 1.25 min; m/z (相对强度) 425 (100, (M+H) ⁺); 851 (30, (M+H) ⁺).

[1318] 实施例9-0: {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙酸甲酯

[1319]

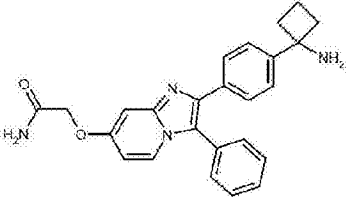
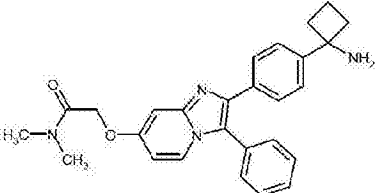


[1320] 将2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇(75mg, 0.21mmol)、溴乙酸甲酯(0.02mL, 0.21mmol, 1.0equiv)和Cs₂CO₃(138mg, 0.422mmol, 2equiv)在DMF(2.5mL)中的溶液在室温下搅拌12h。将所得的混合物加入水(10mL)中。将所得的混合物用EtOAc萃取(3x10mL)。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄anh)并在减压下浓缩。利用MPLC(Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱;100%CH₂Cl₂保持8min.,在5min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH;95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持4min.,在5min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH,80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持6.2min.,在2.0min.内梯度至75%CH₂Cl₂:25%MeOH,75%CH₂Cl₂:25%MeOH保持18.2min.)纯化剩余的材料以给出{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙酸甲酯(31mg, 34%):

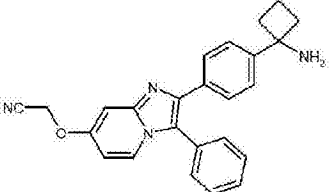
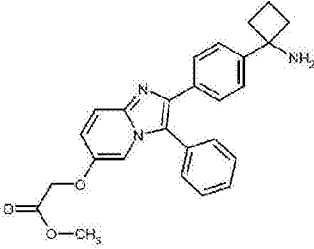
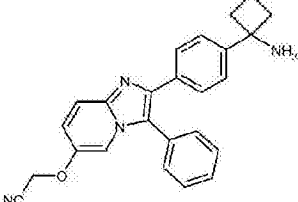
[1321] UPLC-MS(方法2):RT=01.21min;m/z(相对强度)428(100,(M+H)⁺),855(50,(2M+H)⁺).

[1322] 以下实施例以与实施例9-0所述类似的方式制备:在必要时取代适当的起始原料:

[1323]

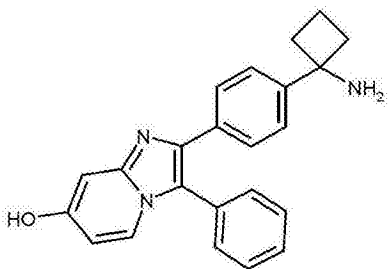
实施 例	结构/名称	UPLC-MS
9-1	 2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙酰胺	方法 2: RT = 1.06 min; m/z (相对强度) 413 (100, (M+H) ⁺), 825 (20, (2M+H) ⁺).
9-2	 2-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-N,N-二甲基-乙酰胺	方法 2: RT = 1.12 min; m/z (相对强度) 441 (100, (M+H) ⁺), 881 (10, (2M+H) ⁺).

[1324]

9-3	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基氧基}-乙腈	方法 2: RT = 1.27 min; m/z (相对强度) 434 (100, (M+H) ⁺), 867 (60, (2M+H) ⁺).
9-4	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氧基}-乙酸甲酯	方法 2: RT = 1.19 min; m/z (相对强度) 428 (100, (M+H) ⁺), 855 (90, (2M+H) ⁺).
9-5	 {2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氧基}-乙腈	方法 2: RT = 1.46 min; m/z (相对强度) 395 (100, (M+H) ⁺), 789 (100, (2M+H) ⁺).

[1325] 实施例10-0:2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-7-醇

[1326]

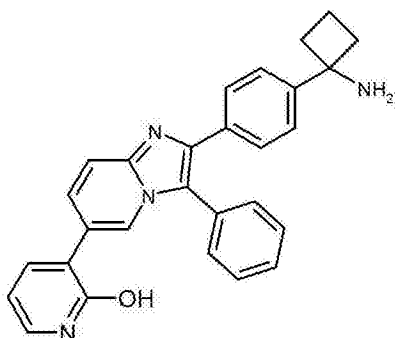


[1327] 在100°C下向1-[4-(7-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(408mg, 1.10mmol)在N-甲基吡咯烷酮(16mL)中的溶液分批加入Na₂S(431mg, 5.52mmol, 5equiv)。将所得的混合物在160°C下加热30min, 冷却至室温, 并且在减压下浓缩。利用MPLC (Biotage Isolera Flash NH₂Snap10反相柱; 100%CH₂Cl₂保持8min., 在5min.内梯度至95%CH₂Cl₂:5%MeOH; 95%CH₂Cl₂:5%MeOH保持4min., 在5min.内梯度至80%CH₂Cl₂:20%MeOH, 80%CH₂Cl₂:20%MeOH保持6.2min., 在2.0min.内梯度至75%CH₂Cl₂:25%MeOH, 75%CH₂Cl₂:25%MeOH保持18.2min.)纯化剩余的材料以给出2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1, 2-a]吡啶-7-醇(315mg, 81%):

[1328] UPLC-MS(方法2): RT=0.97min; m/z(相对强度) 356(100, (M+H)⁺), 711(20, (2M+H)⁺).

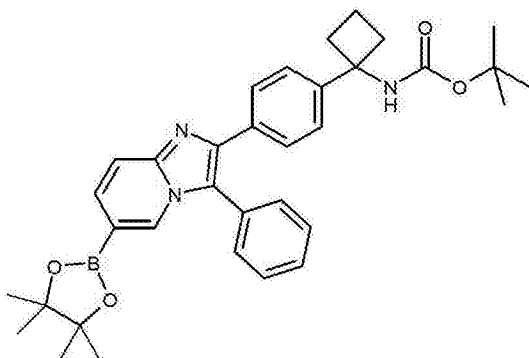
[1329] 实施例11-0: 3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-吡啶-2-醇

[1330]



[1331] 步骤1: (1-{4-[3-苯基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1332]

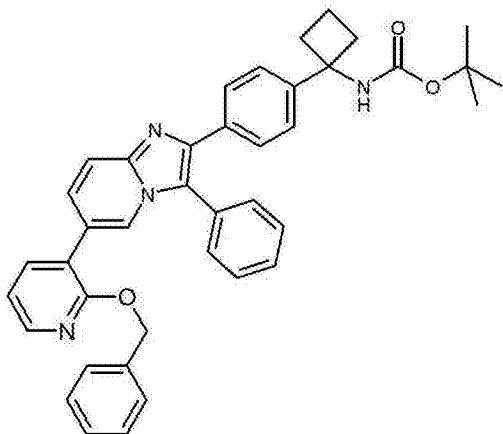


[1333] 在氩气下将{1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(0.89g)、双-频哪醇二硼烷(0.52g)、乙酸钾(0.505g)和[1,1-双-(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯钯-二氯甲烷-配合物(0.14g)在DMF(18mL)中的混合物在微波辐照下于100°C下加热3.5h。将粗反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将溶液分为两部分, 其中一部分

用于下一反应。

[1334] 步骤2: (1-{4-[6-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基)-氨基甲酸叔丁酯

[1335]

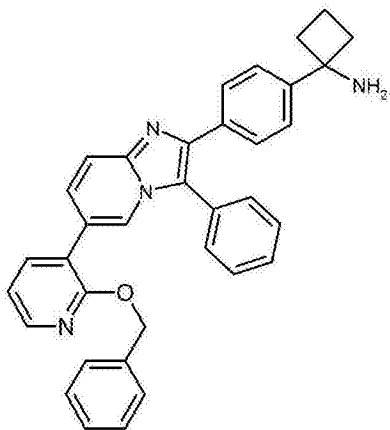


[1336] 向来自步骤1的硼酸盐(boronate)的粗DMF溶液加入2-苄氧基-3-溴吡啶(0.25g)、碳酸钠水溶液(2M, 2.8mL)和二噁烷(4mL), 并且将混合物放置在氩气下。加入[1,1-双-(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯钯-二氯甲烷-配合物(0.070mg), 并且将混合物在微波辐照下于110°C下加热30分钟。在冷却时将混合物在DCM和水之间分配并萃取。将有机部分用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物(138mg)。

[1337] UPLC-MS(方法1): RT=1.53min; m/z=623.27(ES⁺; M+H).

[1338] 步骤3: 1-{4-[6-(2-苄氧基-吡啶-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺

[1339]

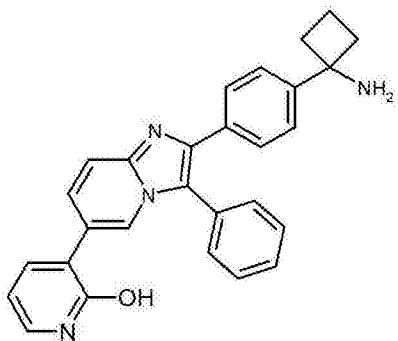


[1340] 将来自步骤2的粗产物(240mg)溶于DCM/MeOH(1.2mL/0.76mL), 冷却至0°C并用HCl(二噁烷中的4M soln, 0.94mL)处理。使反应升温至rt并搅拌2小时。将反应倒在冰上并用DCM萃取(3x)。将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物。

[1341] UPLC-MS(方法2): RT=1.62min; m/z=523.26(ES⁺; M+H)

[1342] 步骤4: 3-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-吡啶-2-醇

[1343]

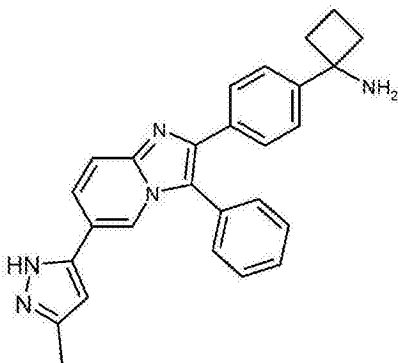


[1344] 将来自步骤3的粗产物(167mg)溶于EtOH(7mL),将随之形成的沉淀过滤。利用H-Cube流动反应器(Pd/C柱筒,烤箱温度50°C)将滤液氢化。从流动反应器收集两个级分的洗脱液。将第二级分在真空中浓缩并用DCM研制以给出固体,将该固体过滤并干燥以给出另一部分的标题化合物(16mg)。

[1345] UPLC-MS(方法1):RT=0.66min;m/z=431.13(ES⁻;M-H).

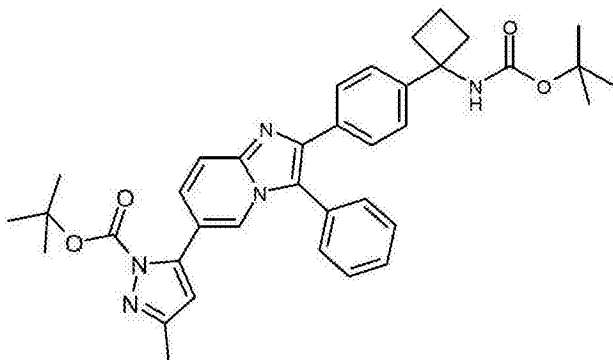
[1346] 实施例12-0:1-{4-[6(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺

[1347]



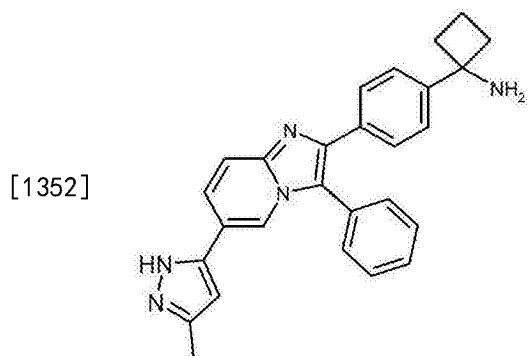
[1348] 步骤1:5-{2-[4-(1-叔丁氧基羰基氨基-环丁基)-苯基]-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-3-甲基-吡唑-1-羧酸叔丁酯

[1349]



[1350] 将{1-[4-(6-溴-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基}-氨基甲酸叔丁酯(50mg)和1-叔丁氧基羰基-3-甲基吡唑-5-硼酸(44mg)在二噁烷(1mL)和水(0.43mL)中的混合物放置在氩气下,并且加入[1,1-双-(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯钯-二氯甲烷-配合物(7.9mg)。将混合物在微波辐照下于110°C下加热60分钟。在冷却时将混合物在DCM和水之间分配并萃取。将有机部分干燥并在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

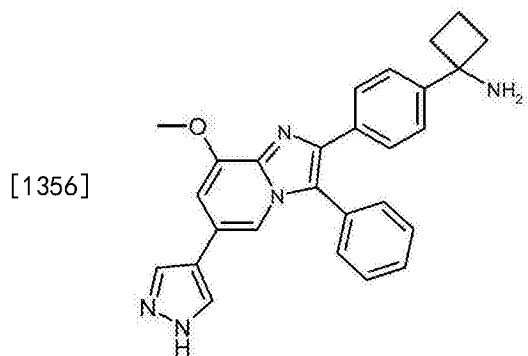
[1351] 步骤2: 1-{4-[6-(5-甲基-2H-吡唑-3-基)-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺



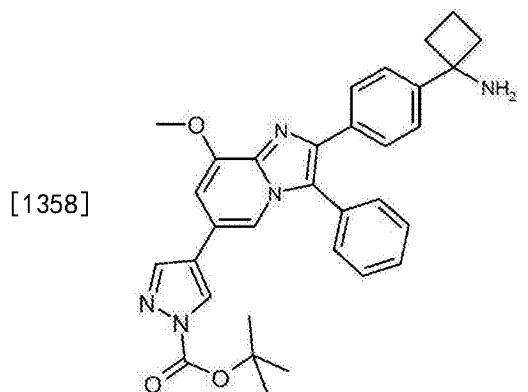
[1353] 将来自步骤1的粗产物(79mg)溶于DCM/MeOH(2mL/1mL)并用HCl(二噁烷中的4M soln, 0.96mL)处理。将反应搅拌2小时, 然后将其倒在冰上, 用稀氢氧化钠水溶液(2M)使其成为碱性并用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物(10mg)。

[1354] UPLC-MS(方法2): RT=1.16min; m/z=420.38(ES⁺; M+H).

[1355] 实施例13-0: 1-{4-[8-甲氧基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺



[1357] 步骤1: 4-{2-[4-(1-氨基-环丁基)-苯基]-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}-吡唑-1-羧酸叔丁酯



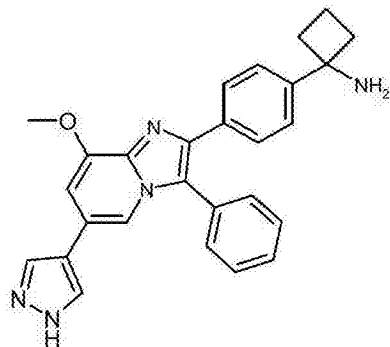
[1359] 将1-[4-(6-溴-8-甲氧基-3-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-苯基]-环丁基胺(120mg)、[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-4-基]硼酸(170mg)和磷酸钾(170mg)在甲苯(0.9mL)、EtOH(1.86mL)和水(0.93mL)中的混合物放置在氩气下, 并且加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(13.7mg)。将混合物在微波辐照下于120°C下加热30分钟。在冷却时将混合物在

DCM和水之间分配并分离相。将有机部分在真空中浓缩以给出粗标题化合物,其无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1360] UPLC-MS(方法2):RT=1.32min;m/z=536.27(ES⁺;M+H).

[1361] 步骤2:1-{4-[8-甲氧基-3-苯基-6-(1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-苯基}-环丁基胺

[1362]



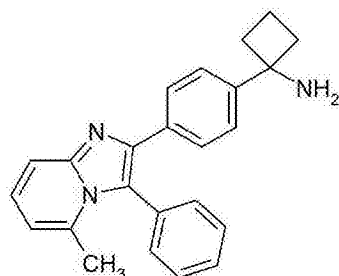
[1363] 将来自步骤1的粗产物溶于DCM/MeOH(1.2mL/0.74mL)并用HCl(二噁烷中的4M溶液,0.9mL)处理。将反应在rt下搅拌过夜,然后将其倒在冰上,用稀氢氧化钠水溶液(2M)使其成为碱性并用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩。通过在硅胶上色谱来实现纯化以给出标题化合物(18mg)。

[1364] UPLC-MS(方法2):RT=1.08min;m/z=436.19(ES⁺;M+H).

[1365] ¹H-NMR(300MHz,d₆-DMSO,未修正的): δ 12.97(br s,1H),7.97(br s,2H),7.66(m,1H),7.46-7.61(m,7H),7.31(d,2H),6.96(m,1H),4.03(s,3H),2.30-2.39(m,2H),1.86-2.11(m,3H),1.53-1.66(m,1H)ppm.

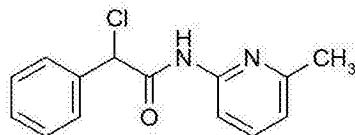
[1366] 实施例

[1367]



[1368] 步骤1:2-氯-N-(6-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙酰胺

[1369]

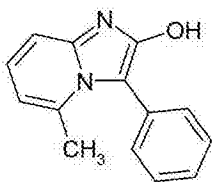


[1370] 向冰冷的6-甲基吡啶-2-胺[CAS1824-81-3](5.22g,44.08mmol)在350mL无水THF中的溶液加入二异丙基乙胺(15.36mL,88.16mmol)。逐滴加入氯(苯基)乙酰氯[CAS2912-62-1](10.0g,52.9mmol),并且将所得的混合物搅拌1h,同时保持冷却。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配并将有机相用盐水洗涤。将有机相通过Whatman滤器过滤,并且通过使用旋转式汽化器去除挥发性组分以给出~80%纯度(LC-MS)的标题化合物(14.3g)。将粗材料继续直接用于下一步。

[1371] UPLC-MS:RT=1.26min;m/z[ES⁻]=261(M-1)⁻.

[1372] 步骤2:5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-醇

[1373]

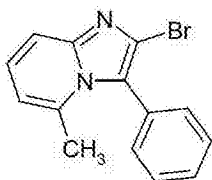


[1374] 将2-氯-N-(6-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙酰胺(11.5g, ~80%, 参见步骤1)溶于167mL无水THF。加入四-正丁基碘化铵(700mg, 1.90mmol)后,用冰水冷却反应混合物。逐滴加入作为THF中的0.5M溶液(95mL, 47.4mmol)的2.5当量双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾。将反应混合物在室温下搅拌10min,并且在回流下再搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯和柠檬酸的1M水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。LC-MS分析显示标题化合物的主要部分仍保留在水相中。因此用1M氢氧化钠溶液中和水相。用二氯甲烷萃取(2x)后,将合并的有机相用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。将残余物用热乙酸乙酯研制并在热时过滤。将滤液在真空中浓缩。在高真空下干燥后,观察到2.70g(26%)标题化合物。

[1375] UPLC-MS:RT=0.56min;m/z[ES⁻]=223(M-1)⁻.

[1376] 步骤3:2-溴-5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶

[1377]

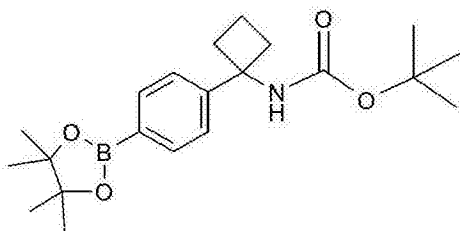


[1378] 在氩气氛下将来自步骤2的5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-醇(1.30g, 5.22mmol)溶于41mL的1,2-二氯乙烷。加入5当量的磷酰溴(7.48g, 26.1mmol),并且将反应混合物在回流温度下搅拌过夜。LC/MS分析显示转化不完全,因此加入另外的5当量磷酰溴。在回流温度下搅拌4h后,LC/MS分析再次显示转化不完全,因此再次加入5当量。在回流温度下搅拌过夜后,使反应混合物冷却至室温。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液中和然后用二氯甲烷萃取。将有机相用盐水洗涤并通过Whatman-滤器过滤。在高真空下干燥给出801mg(44%)的83%纯度(LC/MS,面积-%)的标题化合物。

[1379] UPLC-MS:RT=1.19min;m/z[ES⁺]=287(M)⁺.

[1380] 步骤4:{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯

[1381]

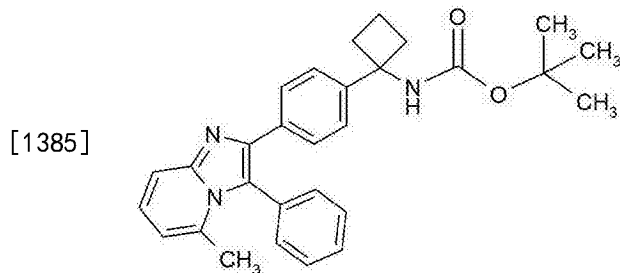


[1382] 将500mL脱气的THF中的27.75g(55mmol)[1-(4-溴-苯基)-环丁基]-氨基甲酸叔丁酯、23.76mmol(93.6mmol)双-(频哪醇)二硼、25g(255mmol)乙酸钾和2.08g(2.55mmol)1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯-钯(II)在回流下加热3小时。反应混合物的颜色从暗红色变为黑色。由于反应不完全,继续再加热2小时。将反应混合物倒在水(400mL)上并用乙酸乙

酯(700mL)稀释。搅拌30'后,分离有机相,并且将水相用乙酸乙酯重新萃取2次(400和200mL)。将合并的有机萃取物用盐水(200mL)洗涤并干燥(硫酸钠)。蒸发溶剂后,通过色谱(Biotage)纯化残余物,产生28.99g(91.3%)标题化合物。

[1383] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ 7.51-7.67(m, 3H), 7.38(d, 2H), 2.22-2.42(m, 4H), 1.88-2.02(m, 1H), 1.63-1.80(m, 1H), 1.00-1.38(m, 21H)ppm.

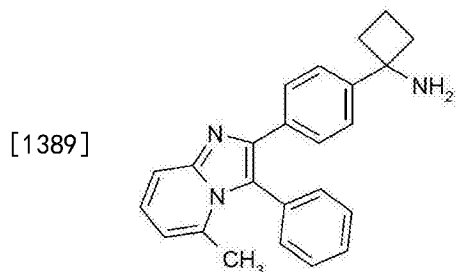
[1384] 步骤5: {1-[4-(5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯



[1386] 将2-溴-5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶(38mg, 0.13mmol)、{1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯(参见步骤4, 64mg, 0.17mmol)和磷酸钾(84.3mg, 0.40mmol)在1.2ml甲苯/乙醇/水(1/2/1)中的混合物在单一模式微波反应器(Biotage)中加热至120°C。重复这个实验,采用相同方案。将两个反应混合物合并,并且在二氯甲烷和水之间分配。将混合物通过相分离器过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱(Snap柱筒, 己烷/乙酸乙酯95/5→己烷/乙酸乙酯1/1)纯化粗材料以给出49mg标题化合物(34%总收率)。

[1387] UPLC-MS: RT=1.12min; m/z [ES^+]=454($\text{M}+1$) $^+$.

[1388] 步骤6: 1-[4-(5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]环丁烷胺



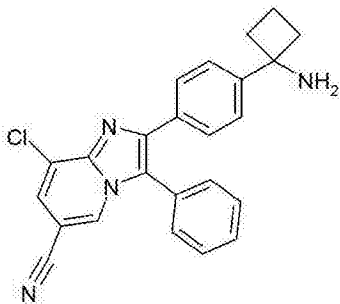
[1390] 向粗{1-[4-(5-甲基-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯基]环丁基}氨基甲酸叔丁酯(49mg)在DCM(0.42mL)和甲醇(0.26mL)中的混合物加入4M氯化氢在二噁烷中的溶液(0.54mL),并且将混合物在rt下搅拌过夜。将混合物倒在冰上,用氢氧化钠水溶液(2N)使其成为碱性并用DCM混合物萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤、干燥并在真空中浓缩以给出16mg标题化合物,总收率42%。

[1391] LC-MS: RT=0.70min; m/z (ES^+)=354($\text{M}+1$) $^+$;

[1392] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO): δ 7.43-7.56(m, 6H), 7.38(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.15(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 2.23-2.33(m, 2H), 2.05(br s, 2H) 1.85-2.01(m, 6H), 1.55(m, 1H) ppm.

[1393] 实施例15-0: 2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-8-氯-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-腈

[1394]



[1395] 将2-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-8-氯-3-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-羧酰胺(参见实施例6-1, 100mg, 0.17mmol, 72%纯度)和作为乙酸乙酯中的50%-溶液的1-丙基膦酸环酐(0.21ml, 0.35mmol)在1.35ml乙酸乙酯中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水水解并用乙酸乙酯萃取。将有机相通过Whatman滤器过滤, 并且通过旋转蒸发去除挥发性组分。通过柱色谱(Snap柱筒, 二氯甲烷/乙醇95/5→二氯甲烷/乙醇7/3)纯化粗材料以给出11mg标题化合物(16%总收率)。

[1396] LC-MS(方法2): RT=0.97min; m/z(ES⁺)=382(M-NH₂)⁺.

[1397] 生物学研究

[1398] 以下测定可以用来说明本发明的化合物的商业用途。

[1399] 将实施例在所选的生物学测定中测试一次或多次。当测试超过一次时, 数据报道为平均值或中值, 其中

[1400] • 平均值, 也称为算术平均值, 代表获得的值的总和除以测试的次数, 以及

[1401] • 中值代表当以升序或降序排列时值的组的中间数。如果数据集中的值的数目为奇数, 则中值为中间的值。如果数据集中的值的数目为偶数, 则中值为两个中间值的算术平均值。

[1402] 实施例合成一次或多次。当合成超过一次时, 来自生物学测定的数据代表利用获得自一个或多个合成批次测试的数据集计算的平均值或中值。

[1403] 生物学测定1.0: Akt1激酶测定

[1404] 本发明的化合物的Akt1抑制活性采用如以下段落所述的Akt1TR-FRET测定来定量。

[1405] 昆虫细胞中表达的His-标记的人重组激酶全长Akt1购自Invitrogen(部件号PV3599)。作为激酶反应的底物, 使用生物素化的肽生物素-Ahx-KKLNRTL SFAEPG(酰胺形式的C端), 其可以购自例如公司Biosynthan GmbH(Berlin-Buch, Germany)。

[1406] 为了测定, 将50nl的100倍浓缩的测试化合物在DMSO中的溶液移液至黑色低体积384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中, 加入2μl的Akt1在测定缓冲液[50mM TRIS/HCl pH7.5, 5mM MgCl₂, 1mM二硫苏糖醇, 0.02%(v/v) Triton X-100(Sigma)]中的溶液, 并且将混合物在22°C下温育15min以允许测试化合物在激酶反应开始之前预结合至酶。然后通过加入3μl的腺苷三磷酸(ATP, 16.7μM=>5μl测定体积中的终浓度为10μM)和底物(1.67μM=>5μl测定体积中的终浓度为1μM)在测定缓冲液中的溶液来起始激酶反应, 并且将所得的混合物在22°C下温育60min的反应时间。测定中Akt1的浓度根据酶批次的活性来调整, 并且适当选择以具有线性范围中的测定, 典型的酶浓度在约0.05ng/μl(5μl测定体积中的终浓度)的范围中。

[1407] 通过加入5 μ l的HTRF检测试剂(200nM链霉亲和素-XL665[Cisbio]和1.5nM抗磷酸-丝氨酸抗体[Millipore, cat.#35-001]和0.75nM LANCE Eu-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin Elmer])在EDTA水溶液(50mM HEPES/NaOH pH7.5中的100mM EDTA、0.1%(w/v)牛血清白蛋白)中的溶液来终止反应。

[1408] 将所得的混合物在22°C下温育1h以允许生物素化的磷酸化的肽结合至链霉亲和素-XL665和抗体。随后通过测量从抗小鼠IgG-Eu-Chelate至链霉亲和素-XL665的共振能量转移来评价磷酸化底物的量。因此,在HTRF读数器如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)中测量在350nm激发后在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射的比值用作磷酸化底物的量的测量。将数据归一化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常测试化合物在相同微量滴定板上以20 μ M-1nM范围中的10个不同浓度(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,稀释系列在测定之前通过系列1:3稀释100倍浓储存溶液的水平来制备)测试,每个浓度重复的值,并且利用内部软件通过4个参数拟合计算IC₅₀值。

[1409] 生物学测定2.0:Akt2激酶测定

[1410] 本发明的化合物的Akt2抑制活性采用如以下段落所述的Akt2TR-FRET测定来定量。

[1411] 昆虫细胞中表达并由PDK1激活的His-标记的人重组激酶全长Akt2购自Invitrogen(部件号PV3975)。作为激酶反应的底物,使用生物素化的肽生物素-Ahx-KKLNRTLSTFAEPG(酰胺形式的C端),其可以购自例如公司Biosynthan GmbH(Berlin-Buch, Germany)。

[1412] 为了测定,将50nL的100倍浓缩的测试化合物在DMSO中的溶液移液至黑色低体积384孔微量滴定板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中,加入2 μ l的Akt2在测定缓冲液[50mM TRIS/HCl pH7.5, 5mM MgCl₂, 1mM 二硫苏糖醇, 0.02%(v/v) Triton X-100 (Sigma)]中的溶液,并且将混合物在22°C下温育15min以允许测试化合物在激酶反应开始之前预结合至酶。然后通过加入3 μ l的腺苷三磷酸(ATP, 16.7 μ M=>5 μ l测定体积中的终浓度为10 μ M)和底物(1.67 μ M=>5 μ l测定体积中的终浓度为1 μ M)在测定缓冲液中的溶液来起始激酶反应,并且将所得的混合物在22°C下温育60min的反应时间。测定中Akt2的浓度根据酶批次的活性来调整,并且适当选择以具有线性范围中的测定,典型的酶浓度在约0.2ng/ μ l(5 μ l测定体积中的终浓度)的范围中。

[1413] 通过加入5 μ l的HTRF检测试剂(200nM链霉亲和素-XL665[Cisbio]和1.5nM抗磷酸-丝氨酸抗体[Millipore, cat.#35-001]和0.75nM LANCE Eu-W1024标记的抗小鼠IgG抗体[Perkin Elmer])在EDTA水溶液(50mM HEPES/NaOH pH7.5中的100mM EDTA、0.1%(w/v)牛血清白蛋白)中的溶液来终止反应。

[1414] 将所得的混合物在22°C下温育1h以允许生物素化的磷酸化的肽结合至链霉亲和素-XL665和抗体。随后通过测量从抗小鼠IgG-Eu-Chelate至链霉亲和素-XL665的共振能量转移来评价磷酸化底物的量。因此,在TR-FRET读数器如Rubystar(BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany)或Viewlux(Perkin-Elmer)中测量在350nm激发后在620nm和665nm的荧光发射。665nm和622nm的发射的比值用作磷酸化底物的量的测量。将数据归一化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他测定组分但没有酶=100%抑制)。通常测试化合物在相同微

量滴定板上以20 μ M-1nM范围中的10个不同浓度(20 μ M、6.7 μ M、2.2 μ M、0.74 μ M、0.25 μ M、82nM、27nM、9.2nM、3.1nM和1nM,稀释系列在测定之前通过系列1:3稀释100倍浓储存溶液的水平来制备)测试,每个浓度重复的值,并且利用内部软件通过4个参数拟合计算IC₅₀值。

[1415] 本发明的优选化合物显示在Akt1或Akt2激酶测定中:中值IC₅₀<5 μ M,更优选地,中值IC₅₀<0.5 μ M,甚至更优选地,中值IC₅₀≤0.1 μ M。

[1416] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[1417]

实施例	Akt1, 中值IC ₅₀ , μ M	Akt1, 中值IC ₅₀ , μ M
1-0	0.348	0.563
1-1	1.157	0.153
1-2	1.009	0.054
1-3	0.176	0.033
1-4	4.695	0.094
1-6	0.388	0.293
1-7	0.109	0.291
1-8	0.233	0.328
1-9	0.685	0.550
1-10	0.287	0.426
1-11	0.102	0.013
1-12	0.053	0.038
1-13	0.024	0.009
1-14	0.588	0.146
1-15	2.268	0.402
1-16	0.228	0.193
2-0	0.142	0.120
2-1	0.544	0.564
2-2	0.230	0.148
2-3	0.064	0.313
2-4	0.829	0.241
2-5	0.100	0.274
2-6	0.145	0.052
2-7	0.203	0.229
2-8	0.096	0.047
2-9	0.144	0.116
2-10	0.723	0.419
2-12	0.173	0.124
2-13	0.171	0.769
2-14	1.771	0.357

[1418]

2-15	0.168	0.263
2-16	未测试	未测试
2-17	0.036	0.163
2-18	0.067	0.066
2-19	0.130	0.106
2-21	1.657	0.053
2-22	0.188	0.022
2-23	0.047	0.204
2-24	5.643	1.958
2-25	0.504	0.385
2-26	0.221	0.038
2-27	1.186	0.416
2-28	0.179	0.165
2-29	0.190	未测试
2-30	1.225	0.139
2-31	1.315	0.138
2-32	1.385	0.085
2-33	0.379	0.161
2-34	0.989	0.050
2-35	0.226	0.064
2-36	0.061	0.198
2-37	1.636	0.101
2-38	0.260	0.192
2-39	0.033	0.162
2-40	未测试	0.046
2-41	0.204	0.050
2-42	19.417	0.519
2-43	0.062	0.233
2-44	0.142	0.277
2-45	0.043	0.216
2-46	0.101	0.385
2-47	0.140	0.253
2-48	0.300	0.422
2-49	0.180	1.592
2-50	0.099	0.231
2-51	0.091	0.067

[1419]

2-52	0.019	0.017
------	-------	-------

2-53	1.708	0.279
2-54	0.423	0.144
2-55	1.136	0.482
2-56	0.452	0.515
2-57	0.493	0.295
2-58	0.342	0.239
2-59	0.257	0.118
2-60	0.031	0.116
2-61	1.904	1.483
2-62	0.376	0.154
2-63	0.734	0.154
2-64	1.659	0.777
2-65	1.066	0.338
2-66	0.113	0.060
2-67	0.064	0.079
2-68	0.308	0.521
2-69	0.208	0.480
2-70	0.106	0.267
2-71	0.064	0.170
2-72	0.390	0.749
2-73	0.058	0.056
2-74	0.170	0.210
2-75	0.052	0.073
2-76	0.025	0.160
2-77	0.017	0.102
2-78	0.007	0.062
2-79	0.247	0.108
2-80	0.150	0.093
2-81	0.018	0.015
2-82	未测试	未测试
2-83	0.017	0.109
2-84	未测试	未测试
2-85	0.005	未测试
2-86	未测试	未测试
2-87	1.368	0.516

[1420]

2-88	0.187	0.392
2-89	0.330	0.055
2-90	0.150	0.410

2-91	0.371	未测试
2-92	0.229	0.736
2-93	0.081	0.203
2-94	未测试	0.041
2-95	0.011	0.024
2-96	0.893	1.375
2-97	0.067	0.050
2-98	0.069	0.119
2-99	0.177	0.112
2-100	0.201	0.091
2-101	0.014	0.036
2-102	0.106	0.100
2-103	0.099	0.190
2-104	0.175	0.129
2-105	0.217	0.475
2-106	0.151	0.435
2-107	0.204	0.070
2-108	1.951	0.621
2-109	0.181	0.008
2-110	0.129	0.007
2-111	0.204	0.019
2-112	0.153	0.023
2-114	0.071	0.008
2-115	0.212	0.022
2-116	0.236	0.013
2-117	0.026	0.009
2-119	0.086	0.022
2-120	0.550	0.029
2-122	0.409	0.053
2-123	0.345	0.052
2-124	0.174	0.044
2-125	3.436	0.075
2-126	0.601	0.046

[1421]

2-127	0.132	0.048
2-128	0.175	0.055
2-129	0.195	0.369
2-130	0.321	0.504
2-131	0.171	0.596

2-132	0.219	0.115
2-133	2.320	0.097
2-134	0.691	0.210
2-135	0.074	0.056
2-136	0.533	0.288
2-137	0.541	0.159
2-138	0.530	0.462
2-139	0.044	0.101
2-140	0.036	0.088
2-141	0.196	0.203
2-142	0.347	0.134
2-143	0.093	0.142
2-144	0.055	0.069
2-145	0.024	0.051
2-146	0.023	0.064
2-147	0.148	0.050
2-148	0.139	0.049
2-149	0.198	0.051
2-150	0.558	0.035
2-151	0.514	0.711
2-152	0.554	0.095
2-153	0.457	0.092
2-154	2.145	0.305
2-155	0.854	0.586
2-156	0.062	0.092
2-157	0.256	0.221
2-158	0.327	0.308
2-159	2.988	0.313
2-160	0.191	0.076
3-0	0.384	0.871
4-0	0.548	未测试

[1422]

5-0	0.303	0.459
5-1	0.590	0.704
6-0	0.058	0.154
6-1	0.012	0.028
7-0	1.658	0.703
7-1	0.772	0.188
8-0	12.688	0.417

8-1	未测试	1.318
9-0	0.158	0.082
9-1	0.397	0.132
9-2	0.258	0.097
9-3	0.655	0.135
9-4	0.179	0.486
9-5	0.096	0.134
10-0	1.273	2.026
11-0	1.510	0.616
12-0	0.688	0.686
13-0	0.081	0.030
14-0	1.505	1.093
15-0	0.141	0.397

[1423] 细胞测定3.0:p-AKT1/2/3-S473、-T308和p-4E-BP1-T70测定

[1424] 在一组实验中研究作用的分子机制以评价应答细胞系如KPL4乳腺肿瘤细胞系(PIK3CAH1047R、HER20/E和激素独立的)中PI3K-AKT-mTOR途径的抑制。PI3K-AKT-mTOR轴的磷酸-底物用作读出以反映途径抑制。将细胞以60-80%汇合/孔接种在96-孔细胞培养板中。在37°C 5%CO₂下培养过夜之后,将细胞用化合物和媒介物在37°C下处理2小时。此后,将细胞在150μl裂解缓冲液中裂解,并且如说明书所述用相应的 AlphaScreen® SureFire® 测定试剂盒(Perkin Elmer:4E-BP1测定试剂盒Cat#TRG4E2S10K;Akt1/2/3p-Ser473#TGRA4S500和Akt1/2/3p-Thr308#TGRA3S500以及IgG检测试剂盒#6760617M)确定在T308和S473位点的磷酸-AKT以及在T70位点的p-4E-BP1的水平。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。

[1425] 或者,利用MULTI-SPOT®测定系统(Fa.Meso Scale Discovery,Cat#N41100B-1)的“Akt Duplex”按照制造商的说明书测量pAKT-S473。每个测定使用20μg蛋白提取物,并且在一个孔中同时测量总AKT和p-AKT含量。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。P-AKT的值表示为P-AKT水平与提取物的总AKT含量相比的百分比。

[1426]

实施例	pAKT-S743中值IC ₅₀ ,μM	P4EBP1-T70中值IC ₅₀ ,μM
1-0	未测试	未测试
1-1	未测试	未测试
1-2	未测试	未测试
1-3	未测试	未测试
1-4	未测试	未测试
1-6	未测试	未测试
1-7	0.038	未测试
1-8	未测试	未测试
1-9	0.770	未测试
1-10	0.138	2.031

1-11	0.037	未测试
1-12	0.276	未测试
1-13	0.035	1.018
1-14	1.173	未测试
1-15	1.647	未测试
1-16	0.359	未测试
2-0	0.030	未测试
2-1	未测试	未测试
2-2	0.250	未测试
2-3	0.032	未测试
2-4	0.292	未测试
2-5	0.209	未测试
2-6	0.333	未测试
2-7	0.487	3.960
2-8	0.237	未测试
2-9	0.062	未测试
2-10	0.428	未测试
2-12	0.159	未测试
2-13	0.758	未测试

[1427]

2-14	0.510	未测试
2-15	0.163	未测试
2-16	0.477	未测试
2-17	0.035	未测试
2-18	0.033	未测试
2-19	0.093	未测试
2-21	0.537	未测试
2-22	0.142	未测试
2-23	1.006	未测试
2-24	3.317	未测试
2-25	0.213	未测试
2-26	0.090	未测试
2-27	0.111	未测试
2-28	0.114	未测试
2-29	未测试	未测试
2-30	0.464	未测试
2-31	未测试	未测试
2-32	未测试	未测试
2-33	0.187	未测试

2-34	1.945	未测试
2-35	0.975	未测试
2-36	1.018	未测试
2-37	0.441	未测试
2-38	0.467	未测试
2-39	0.032	未测试
2-40	0.237	未测试
2-41	0.033	未测试
2-42	1.236	未测试
2-43	1.344	未测试
2-44	0.048	未测试
2-45	0.028	未测试
2-46	0.059	未测试
2-47	0.339	未测试
2-48	1.029	未测试
2-49	0.303	未测试
2-50	0.297	未测试

[1428]

2-51	4.749	未测试
2-52	0.049	未测试
2-53	0.276	未测试
2-54	0.083	未测试
2-55	0.308	未测试
2-56	0.200	未测试
2-57	0.147	未测试
2-58	0.193	未测试
2-59	0.236	未测试
2-60	0.655	未测试
2-61	0.781	未测试
2-62	0.093	未测试
2-63	0.256	未测试
2-64	0.203	未测试
2-65	3.835	未测试
2-66	0.134	未测试
2-67	0.195	1.998
2-68	0.748	未测试
2-69	0.796	未测试
2-70	0.298	未测试
2-71	0.153	未测试

2-72	0.814	未测试
2-73	0.235	3.979
2-74	0.251	1.397
2-75	0.079	1.600
2-76	0.582	1.962
2-77	0.474	1.715
2-78	0.100	1.581
2-79	0.048	0.370
2-80	0.912	1.855
2-81	1.103	3.481
2-82	1.017	3.279
2-83	0.189	0.615
2-84	1.337	3.140
2-85	0.161	1.803
2-86	1.199	2.508

[1429]

2-87	7.527	10.000
2-88	2.566	8.517
2-89	0.380	1.403
2-90	0.337	1.560
2-91	0.678	1.614
2-92	1.399	1.566
2-93	0.528	1.416
2-94	0.058	0.292
2-95	0.003	0.013
2-96	1.611	1.840
2-97	0.377	1.590
2-98	0.225	1.124
2-99	0.093	0.090
2-100	0.067	0.054
2-101	0.019	0.089
2-102	0.033	0.158
2-103	0.230	0.719
2-104	0.112	0.348
2-105	0.669	0.573
2-106	0.202	未测试
2-107	0.253	未测试
2-108	3.100	未测试
2-109	0.028	未测试

2-110	0.041	未测试
2-111	0.140	未测试
2-112	0.066	未测试
2-114	0.025	未测试
2-115	0.192	未测试
2-116	0.063	未测试
2-117	10.000	未测试
2-119	0.725	未测试
2-120	8.116	未测试
2-122	0.046	未测试
2-123	0.268	未测试
2-124	0.101	未测试
2-125	3.070	未测试

[1430]

2-126	0.125	未测试
2-127	1.679	4.867
2-128	0.471	未测试
2-129	0.180	2.182
2-130	0.731	未测试
2-131	0.088	未测试
2-132	0.040	未测试
2-133	0.244	未测试
2-134	0.132	未测试
2-135	9.814	未测试
2-136	0.150	未测试
2-137	0.149	未测试
2-138	0.541	未测试
2-139	0.181	未测试
2-140	0.115	2.660
2-141	0.361	未测试
2-142	0.114	未测试
2-143	0.901	1.212
2-144	0.091	1.314
2-145	0.105	1.208
2-146	0.043	0.636
2-147	0.248	1.343
2-148	0.397	1.814
2-149	0.576	1.961
2-150	0.066	未测试

2-151	0.482	4.810
2-152	0.185	未测试
2-153	1.640	未测试
2-154	0.720	未测试
2-155	0.374	2.218
2-156	0.190	1.206
2-157	0.965	未测试
2-158	0.384	未测试
2-159	0.907	3.285
2-160	0.349	1.376
3-0	未测试	未测试

[1431]

4-0	1.460	未测试
5-0	0.103	未测试
5-1	3.482	未测试
6-0	0.016	0.620
6-1	0.005	未测试
7-0	1.769	未测试
7-1	0.493	未测试
8-0	1.270	未测试
8-1	3.352	未测试
9-0	0.923	未测试
9-1	0.090	未测试
9-2	0.025	未测试
9-3	0.141	未测试
9-4	6.467	未测试
9-5	0.051	未测试
10-0	0.308	未测试
11-0	0.588	未测试
12-0	0.339	未测试
13-0	0.089	未测试
14-0	1.121	8.152
15-0	0.030	未测试

[1432] 生物学测定4.0:肿瘤细胞增殖测定

[1433] 在基于细胞的测定中测试化合物,所述测定测量化合物在72h药物暴露后抑制肿瘤细胞增殖的能力。利用CellTiter-Glow® (CTG, Promega, cat#G7571/2/3)确定细胞成活力。CellTiter-Glo®发光细胞成活力测定是确定培养物中活细胞数量的均相方法。检测是基于使用荧光素酶反应来测量来自活细胞的ATP的量。细胞中ATP的量与细胞成活力相关。在丧失膜完整性的几分钟内,细胞丧失合成ATP的能力,并且内源性ATP酶破坏任何剩余的

ATP,因此ATP的水平急剧下降。

[1434] 将细胞以3000-5000个细胞/孔(取决于细胞系)平板接种在MTP(Corning;#3603,黑色板,透明的平底)上的90 μ L生长培养基中。对于测定的每个细胞系,将细胞平板接种在单独的板上用于在t=0小时和t=72小时时间点确定荧光。在37°C下温育过夜后,根据制造方案加入10 μ L培养基和100 μ L CTG溶液后确定t=0样品的化学发光值。将t=72小时时间点的平板用10倍终浓度稀释于生长培养基中的化合物处理,将10 μ L加入细胞培养板中。然后将细胞在37°C下温育72小时。确定t=72小时样品的化学发光值。对于数据分析,简单地说,利用MTS软件包分析来自用来反映生长的100%抑制(“Ci”)的24h平板和未抑制的生长的DMSO对照(“C0”)的数据的IC₅₀和Hill系数。利用参考化合物作为标准品控制实验。

[1435] 在这个测定中本发明的优选实施例显示抑制细胞系如KPL-4乳腺癌细胞系的细胞生长,具有<10 μ M的中值IC₅₀,更优选地,中值IC₅₀≤1 μ M。

[1436] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[1437]

实施例	KPL-4 增殖 IC ₅₀ , μ M	LnCAP 增殖 IC ₅₀ , μ M	MCF7 增殖 IC ₅₀ , μ M
1-0	1.5	未测试	未测试
1-1	2.0	未测试	未测试
1-2	1.8	未测试	未测试
1-3	1.7	未测试	未测试
1-4	未测试	未测试	未测试
1-6	1.0	未测试	未测试
1-7	1.0	未测试	未测试
1-8	2.3	未测试	未测试
1-9	2.0	未测试	未测试
1-10	1.6	未测试	未测试
1-11	1.5	未测试	未测试
1-12	8.3	未测试	0.8
1-13	0.9	1.1	0.4
1-14	9.8	未测试	未测试
1-15	10.0	未测试	未测试
1-16	2.0	未测试	1.8
2-0	0.8	未测试	未测试
2-1	5.4	未测试	未测试
2-2	1.7	未测试	未测试
2-3	2.4	未测试	未测试
2-4	2.0	未测试	未测试
2-5	4.3	未测试	未测试

[1438]

2-6	1.6	未测试	未测试
2-7	1.9	未测试	未测试
2-8	1.8	未测试	
2-9	0.9	未测试	
2-10	1.9	未测试	未测试
2-12	1.3	未测试	未测试
2-13	2.2	未测试	未测试
2-14	3.0	未测试	未测试
2-15	3.2	未测试	未测试
2-16	1.9	未测试	未测试
2-17	1.5	未测试	未测试
2-18	0.5	未测试	未测试
2-19	1.6	未测试	未测试
2-21	2.0	1.9	2.0
2-22	1.5	未测试	未测试
2-23	9.8	未测试	未测试
2-24	4.5	未测试	未测试
2-25	2.3	未测试	未测试
2-26	1.9	未测试	未测试
2-27	1.9	未测试	未测试
2-28	1.8	未测试	未测试
2-29	1.8	未测试	未测试
2-30	2.3	未测试	未测试
2-31	1.9	未测试	未测试
2-32	1.8	未测试	未测试
2-33	1.0	未测试	未测试
2-34	2.2	未测试	未测试
2-35	5.0	未测试	未测试
2-36	10.0	未测试	未测试
2-37	1.9	未测试	未测试
2-38	1.9	未测试	未测试
2-39	1.6	未测试	未测试
2-40	1.9	未测试	未测试
2-41	0.6	未测试	未测试
2-42	9.2	未测试	未测试
2-43	9.2		未测试

[1439]

2-44	1.5		未测试
2-45	1.8		未测试
2-46	1.8		未测试
2-47	2.0	未测试	未测试
2-48	2.5	未测试	未测试
2-49	8.7	未测试	未测试
2-50	1.9	未测试	未测试
2-51	10.0	未测试	未测试
2-52	1.5	未测试	1.1
2-53	2.0	未测试	未测试
2-54	1.3	未测试	未测试
2-55	5.5	未测试	未测试
2-56	3.4	未测试	未测试
2-57	3.1	未测试	未测试
2-58	1.9	未测试	未测试
2-59	3.8	未测试	未测试
2-60	7.7	未测试	未测试
2-61	9.4	未测试	未测试
2-62	1.7	未测试	未测试
2-63	2.0	未测试	未测试
2-64	3.2	未测试	未测试
2-65	10.0	未测试	未测试
2-66	1.8	未测试	未测试
2-67	1.7	未测试	1.3
2-68	3.1	未测试	1.9
2-69	2.9	未测试	1.8
2-70	2.0	未测试	1.6
2-71	1.9	未测试	1.6
2-72	2.1	未测试	1.7
2-73	1.8	未测试	1.7
2-74	1.4	未测试	1.6
2-75	1.1	未测试	0.6
2-76	2.1	未测试	1.7
2-77	8.1	未测试	1.7
2-78	1.9	未测试	1.1
2-79	0.9	未测试	0.5

[1440]

2-80	2.0	未测试	1.8
2-81	1.8	未测试	1.7
2-82	2.1	未测试	1.7
2-83	1.8	未测试	2.0
2-84	2.2	未测试	1.6
2-85	1.9	未测试	1.4
2-86	2.0	未测试	1.8
2-87	3.7	未测试	2.1
2-88	2.5	未测试	2.1
2-89	1.9	未测试	1.7
2-90	1.9	未测试	1.7
2-91	2.0	未测试	1.8
2-92	4.3	未测试	4.3
2-93	2.0	未测试	1.8
2-94	1.8	未测试	1.7
2-95	0.4	未测试	0.4
2-96	10.0	未测试	10.0
2-97	1.9	未测试	1.8
2-98	1.9	未测试	1.9
2-99	1.8	未测试	1.8
2-100	0.9	未测试	1.2
2-101	0.3	未测试	0.3
2-102	1.9	未测试	1.9
2-103	0.2	未测试	0.2
2-104	0.3	未测试	0.2
2-105	2.2	未测试	1.8
2-106	2.1	未测试	未测试
2-107	1.7	未测试	未测试
2-108	10.0	未测试	未测试
2-109	1.5	未测试	未测试
2-110	1.7	0.5	0.7
2-111	1.8	未测试	未测试
2-112	1.7	未测试	未测试
2-114	0.8	未测试	0.7
2-115	1.8	1.7	未测试
2-116	1.6	未测试	未测试

[1441]

2-117	10.0	未测试	
2-119	4.2	未测试	未测试
2-120	10.0	未测试	未测试
2-122	1.2	未测试	未测试
2-123	2.4	未测试	未测试
2-124	2.3	未测试	未测试
2-125	3.1	9.9	未测试
2-126	1.6	1.0	未测试
2-127	5.4	1.2	未测试
2-128	4.4	未测试	1.7
2-129	1.8	未测试	0.3
2-130	8.4	未测试	1.8
2-131	1.7	未测试	未测试
2-132	1.7	未测试	未测试
2-133	2.0	1.7	未测试
2-134	2.1	1.8	未测试
2-135	10.0	未测试	未测试
2-136	1.9	未测试	未测试
2-137	1.7	未测试	未测试
2-138	2.4	未测试	未测试
2-139	2.0	未测试	未测试
2-140	1.9	未测试	0.5
2-141	5.3	未测试	未测试
2-142	2.6	未测试	未测试
2-143	9.5	1.8	未测试
2-144	1.7	未测试	1.3
2-145	1.0	未测试	0.3
2-146	0.7	未测试	0.6
2-147	1.7	未测试	0.5
2-148	1.9	未测试	1.5
2-149	2.9	未测试	1.8
2-150	1.7	未测试	
2-151	1.7	未测试	0.2
2-152	1.8	未测试	1.7
2-153	10.0	未测试	0.4
2-154	7.5	未测试	1.7

[1442]

2-155	5.5	未测试	1.7
2-156	0.9	未测试	0.5
2-157	10.0	未测试	1.1
2-158	4.7	未测试	1.7
2-159	4.7	未测试	2.8
2-160	1.6	未测试	0.8
3-0	未测试	未测试	未测试
4-0	4.6	未测试	未测试
5-0	3.2	未测试	未测试
5-1	10.0	未测试	未测试
6-0	0.8	未测试	0.4
6-1	0.3	0.4	0.3
7-0	2.4	未测试	未测试
7-1	2.1	未测试	未测试
8-0	10.0	未测试	未测试
8-1	10.0	未测试	未测试
9-0	2.5	未测试	未测试
9-1	1.7	未测试	未测试
9-2	0.9	未测试	未测试
9-3	1.8	未测试	0.5
9-4	3.1	未测试	未测试
9-5	2.2	未测试	未测试
10-0	7.9	未测试	未测试
11-0	2.2	2.0	未测试
12-0	1.9	1.7	未测试
13-0	1.7	未测试	0.9
14-0	3.1	未测试	1.8
15-0	1.3	未测试	0.6

[1443] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

[1444]

用于增殖测定的 细胞系	肿瘤类 型	实施例 1-3 中值 IC ₅₀ , μ M	实施例 2-0 中值 IC ₅₀ , μ M
A2058	黑素瘤	2.2	2.1
A375	黑素瘤	2.2	8.6
H1993	NSCLC	0.6	0.5

[1445]

HMCB	黑素瘤	2.6	8.5
HT-144	黑素瘤	2.3	2.1
Malme-3M	黑素瘤	1.9	2.4
MeWo	黑素瘤	2.0	5.2
SK-Mel-28	黑素瘤	2.0	3.7
U87	脑	4.9	10.0
UACC-257	黑素瘤	1.1	2.0
UACC-62	黑素瘤	2.2	8.9

[1446] 实施例5.0-Caco2通透性测定

[1447] 将Caco-2细胞(购自DSMZ Braunschweig, Germany)以 4.5×10^4 个细胞/孔的密度接种在24孔插板上, 0.4 μ m孔径, 并且使其在补充了10%胎牛血清、1%GlutaMAX(100x, GIBCO)、100U/ml青霉素、100 μ g/ml链霉素(GIBCO)和1%非必需氨基酸(100x)的DMEM培养基中生长15天。将细胞维持在37°C下潮湿的5%CO₂气氛中。每2-3天更换培养基。在进行渗透测定之前, 用不含FCS的hepes-碳酸盐转运缓冲液(pH7.2)代替培养基。对于单层完整性的评价, 测量跨上皮电阻(TEER)。将测试化合物预溶于DMSO中并将其以2 μ M的终浓度加入顶端或基底外侧室。在37°C下温育2h之前和之后, 从两个室采集样品。用甲醇沉淀之后通过LC/MS/MS分析来进行化合物含量分析。以顶端至基底外侧(A→B)和基底外侧至顶端(B→A)方向计算通透性(P_{app})。使用以下方程式计算表观通透性:

$$[1448] \quad P_{app} = (V_r/P_o)(1/S)(P_2/t)$$

[1449] 其中V_r为接收室中培养基的体积, P_o为t=0时供体室中测试药物的测量的峰面积, S为单层的表面积, P₂为温育2h后接受室中测试药物的测量的峰面积, 并且t为温育时间。通过P_{app} B-A除以P_{app} A-B来计算流出率基底外侧(B)比顶端(A)。此外, 计算化合物回收率。作为测定对照, 平行分析参考化合物。

[1450] 实施例6.0-体内大鼠药物动力学

[1451] 对于体内药物动力学实验, 将测试化合物以0.3-1mg/kg的剂量静脉内给予雄性Wistar大鼠并以0.6-10mg/kg的剂量胃内(intragastral)给予雄性Wistar大鼠, 利用良好耐受量的增溶剂如PEG400将其配制为溶液。

[1452] 对于静脉内给药后的药物动力学, 测试化合物作为i.v.团给药, 并且在剂量给药后2min、8min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血液样品。根据预期的半衰期, 在较晚的时间点(例如48h、72h)采集额外的样品。对于胃内给药后的药物动力学, 将测试化合物胃内给予禁食大鼠, 并且在剂量给药后5min、15min、30min、45min、1h、2h、4h、6h、8h和24h采集血液样品。根据预期的半衰期, 在较晚的时间点(例如48h、72h)采集额外的样品。将血液收集入肝素锂试管(Monovetten[®], Sarstedt)并以3000rpm离心15min。采集来自上清(血浆)的100 μ L等份, 通过加入400 μ L冷乙腈来沉淀并在-20°C下冷冻过夜。随后将样品解冻并在3000rpm、4°C下离心20分钟。采集上清的等份用于分析测试, 使用具有LCMS/MS检测的Agilent1200HPLC-系统。利用PK计算软件通过非隔室分析计算PK参数。

[1453] 来源于i.v.后浓度-时间谱的PK参数: CL血浆: 测试化合物的总血浆清除率(以L/

kg/h计);CL血液:测试化合物的总血液清除率;CL血浆 $\times C_p/C_b$ (以L/kg/h计),其中 C_p/C_b 是血浆和血液中浓度的比值。计算自i.g.后浓度时间谱的PK参数: C_{max} :最大血浆浓度(以mg/L计); $C_{maxnorm}$: C_{max} 除以给药剂量(以kg/L计); T_{max} :观察到 C_{max} 的时间点(以h计)。计算自i.v.和i.g.浓度-时间谱的参数: AUC_{norm} :从 $t=0h$ 至无穷大(推算的)的浓度-时间曲线下面积除以给药剂量(以kg $\times$ h/L计); $AUC(0-t_{last})_{norm}$:从 $t=0h$ 至可以测量血浆浓度的最后时间点的浓度-时间曲线下面积除以给药剂量(以kg $\times$ h/L计); $t_{1/2}$:终端半衰期(以h计);F:口服生物利用度:胃内给药后的 AUC_{norm} 除以静脉内给药后的 AUC_{norm} (以%计)。

[1454] 本领域技术人员会知道显示抗癌化合物的体内效力的方法。通过说明的方式,以下实施例描述在小鼠异种移植模型中定量体内效力的方法。技术人员能够应用这类原理来从可选肿瘤材料衍生模型。

[1455] 实施例7.0作用研究的体内异种移植机制

[1456] 为了证实化合物在肿瘤中通过预期的作用模式作用,在用50mg/kg化合物处理一次的PC3前列腺肿瘤中研究AKT蛋白的磷酸化。

[1457] 在这个程度上,将PC3人前列腺肿瘤异种移植至无胸腺的裸鼠。根据ATCC方案将PC3肿瘤细胞在包含10%FCS的推荐培养基中培养并收获用于在亚汇合(70%)状态下移植。将悬浮于50%Matrigel中的 3×10^6 个肿瘤细胞皮下植入雄性小鼠的腹股沟区。允许肿瘤生长至60–80mm²的预定大小。当肿瘤大小近似时,将动物随机化为处理组和对照组(组大小:9只动物)并开始处理。将动物用50mg/kg化合物或媒介物每口服给药(p.o.)处理一次,通过胃管进行。每只动物的处理均基于个体体重。在处理2、5和24小时,将各3只动物处死并切除PC3肿瘤。将约5x5x5mm的肿瘤样品在冰上于MSD裂解缓冲液中在蛋白酶和磷酸酶抑制剂的存在下利用Tissue Lyzer(Qiagen,Germany)裂解。在基于ELISA的测定中分析来自肿瘤组织的提取物中的p-AKT S473水平。这个测定按照制造商的说明书基于MULTI-SPOT®测定系统(Fa.Meso Scale Discovery,Cat#N41100B-1)的“AktDuplex”。每个测定使用20 μ g蛋白提取物,并且在一个孔中同时测量总AKT和p-AKT含量。所有测量至少一式两份进行,并且通过独立的重复来证实。

[1458] P-AKT的值表示为P-AKT水平与提取物的总AKT含量相比的百分比。分析媒介物处理的肿瘤以确定这种模型中P-AKT的基础水平并用作归一化对照以确定相对于媒介物水平的%P-AKT。

[1459] 本发明的优选化合物在这个测定中显示:在处理2小时,更优选在处理5小时,甚至更优选在处理24小时,相对于媒介物水平P-AKT<30%。

[1460] 下表给出本发明的所选实施例的所选数据。

实施例	在 2 小时相对于对照的 P-AKT %		在 5 小时相对于对照的 P-AKT %	
[1461]	1-9	32.2	21.1	
	1-13	95.7	151.8	
	2-00	4.7	6.3	
	2-18	8.0	7.7	
	2-41	10.2	8.8	
	2-52	34.9	47.9	
	2-73	9.1	9.3	
	2-75	5.5	6.2	
	2-81	33.6	69.6	
[1462]	2-90	51.6	53.7	
	2-92	34.6	22.0	
	2-93	46.0	79.2	
	2-96	12.2	11.4	
	2-110	10.2	16.4	
	2-114	47.0	57.2	
	2-140	26.0	18.0	
	2-144	6.3	8.0	
	2-145	33.0	38.0	
	2-146	17.5	22.3	
	6-0	5.8	6.0	
	6-1	7.7	7.5	

[1463] 实施例7.1体内异种移植效力研究

[1464] 为了确定化合物的治疗效力和耐受性,可以观察异种移植至裸鼠的PC3前列腺肿瘤的肿瘤生长。将小鼠用媒介物或化合物处理。

[1465] 在这种程度上,如上所述建立PC3异种移植。允许肿瘤生长至25-35mm²的预定大小。当肿瘤大小近似时,将动物随机化为处理组和对照组(组大小:8只动物)并开始处理。每只动物的处理均基于个体体重,并且通过胃管进行口服给药(p.o.)。对于小鼠,口服施用体积为10ml/kg。将小鼠用50mg/kg化合物每天处理一次。

[1466] 通过利用卡尺确定肿瘤面积(最长的直径及其垂直线的乘积)来评价肿瘤应答。监测动物体重作为处理相关的毒性的测量。肿瘤面积和体重的测量每周进行2-3次。利用SigmaStat软件评价统计分析。进行方差的单向分析,并且通过成对比较法(Dunn's法)比较与对照的差异。用研究结束时的最终肿瘤重量计算T/C比例(处理/对照)。