(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112689637 B
(45)授权公告日 2023.11.10

(21)申请号 201980059004.8

(22)申请日 2019.09.12

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112689637 A

(43)申请公布日 2021.04.20

(30)优先权数据
2018-171839 2018.09.13 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2019/035792 2019.09.12

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/054788 JA 2020.03.19

(73)专利权人 橘生药品工业株式会社
地址 日本长野县

(72)发明人 森山彰博 泷川靖

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 刘慧 金海霞

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/4545(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)

(56)对比文件
US 2011077267 A1,2011.03.31
WO 2009137291 A2,2009.11.12
CN 1849319 A,2006.10.18
CN 101378807 A,2009.03.04
WO 2005116009 A1,2005.12.08
WO 2018053267 A1,2018.03.22
CN 1984901 A,2007.06.20
WO 2016148306 A1,2016.09.22
CN 106459049 A,2017.02.22
CN 101951777 A,2011.01.19
WO 2019141803 A1,2019.07.25
CN 101679412 A,2010.03.24

审查员 闫娟娟

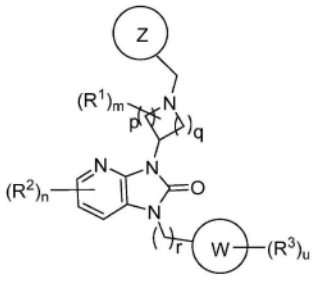
权利要求书6页 说明书80页

(54)发明名称

咪唑并吡啶酮化合物

(57)摘要

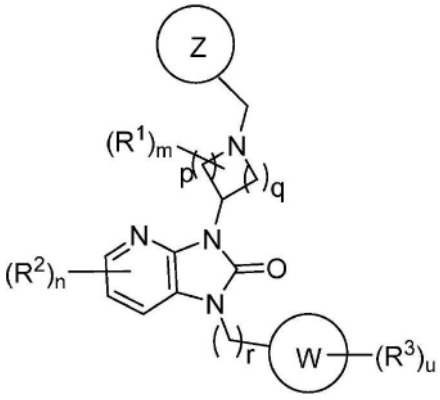
本发明旨在提供一种具有脯氨酰羟化酶(PHD)抑制作用并且可用于治疗炎症性肠病例如溃疡性结肠炎等的新化合物。本发明涉及由下式(I)表示的咪唑并吡啶酮化合物或其可药用盐。本发明的化合物或其可药用盐具有脯氨酰羟化酶抑制作用,并且可用作治疗炎症性肠病例如溃疡性结肠炎等的药剂。在一个实施方式中,本发明涉及一种治疗炎症性肠病的方法。



(I)

CN 112689637 B

1.一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐：



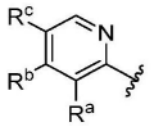
(I)

其中

环W是C_{6-10}芳基、5-或6-元杂芳基、9-或10-元杂芳基或C_{3-8}环烷基；

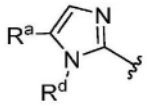
环Z是选自下述(a)至(c)的基团：

(a)



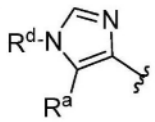
，

(b)



和

(c)



其中

R^a、R^b和R^c各自独立地是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、氰基、羟基或羧基；并且

R^d是氢原子或C_{1-6}烷基；

R^1是氢原子、卤素原子或C_{1-6}烷基；

R^2是氢原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、$-CO_2R^4$或$-CONR^5R^{5'}$；

R^4是氢原子或C_{1-6}烷基；并且

R^5和$R^{5'}$各自独立地是氢原子、羧基C_{1-6}烷基或3-至8-元杂环烷基；

R^3是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、硝基、$-NR^6R^{6'}$、$-CO_2R^7$、$-CONR^8R^{8'}$或下述基团A，其中当u是2时，两个R^3彼此相同或不同；

R^6和$R^{6'}$是C_{1-6}烷基；

R^7是氢原子或C_{1-6}烷基；

R^8和$R^{8'}$各自独立地是氢原子或羧基C_{1-6}烷基；

基团A是选自下述(a)至(f)的基团：

(a)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳基，

(b)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的5-或6-元杂芳基，

(c)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基，

(d)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳氧基，

(e)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{3-8}环烷基，和

(f)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的3-至8-元杂环烷基，

其中取代基组B是由卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟基、氰基、$-NR^9SO_2R^{10}$和$-CO_2R^{10}$构成的组；

其中R^9是氢原子；

R^{10}是氢原子或C_{1-6}烷基；并且

m是1；

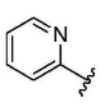
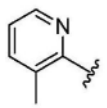
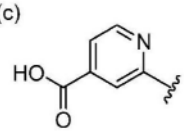
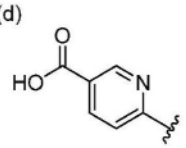
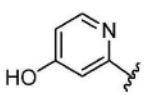
n是1；

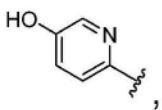
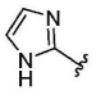
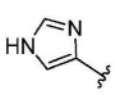
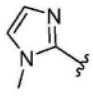
u是1或2；

p和q各自独立地是1或2；并且

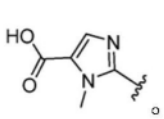
r是0或1。

2.根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，其中环Z是选自下述(a)至(j)的基团：

(a)  ，(b)  ，(c)  ，(d)  ，(e)  ，

(f)  ，(g)  ，(h)  ，(i)  ，

和

(j)  。

3.根据权利要求2所述的化合物或其可药用盐，其中环W是苯基或5-或6-元杂芳基。

4.根据权利要求3所述的化合物或其可药用盐，其中r是0。

5.根据权利要求4所述的化合物或其可药用盐，其中p是2并且q是1。

6.根据权利要求5所述的化合物或其可药用盐，其中R^1是氢原子或卤素原子。

7.根据权利要求6所述的化合物或其可药用盐，

其中R^2是氢原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羧基或$-CONR^5R^{5'}$；

其中R^5和$R^{5'}$如权利要求1所定义。

8.根据权利要求7所述的化合物或其可药用盐，

其中R^3是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、$-CO_2R^7$、$-CONR^8R^{8'}$或基团A；

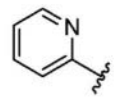
其中R^7、R^8、$R^{8'}$和u具有与权利要求1中所述相同的含义；

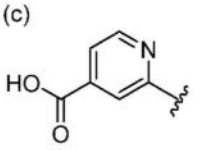
基团A是未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的苯基或未取代的5-或6-元

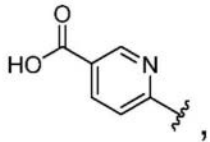
杂芳基；

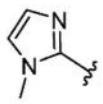
其中取代基组B是卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟基、氰基或羧基。

9.根据权利要求8所述的化合物或其可药用盐，其中环Z是选自下述(a)、(c)、(d)、(i)和(j)的基团：

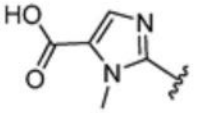
(a)  ，

(c)  ，

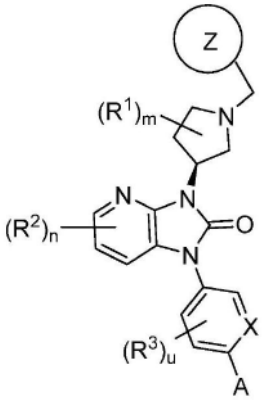
(d)  ，

(i) 

和

(j)  。

10.根据权利要求9所述的化合物或其可药用盐，所述化合物由下式表示：



其中

X是CH或N；

u是1；

R^1具有与权利要求6中所述相同的含义；

R^2具有与权利要求7中所述相同的含义；

R^3是氢原子、C_{1-6}烷基或羟基；

基团A具有与权利要求8中所述相同的含义；

环Z具有与权利要求9中所述相同的含义；并且

m和n具有与权利要求1中所述相同的含义。

11.根据权利要求1所述的化合物或其可药用盐，

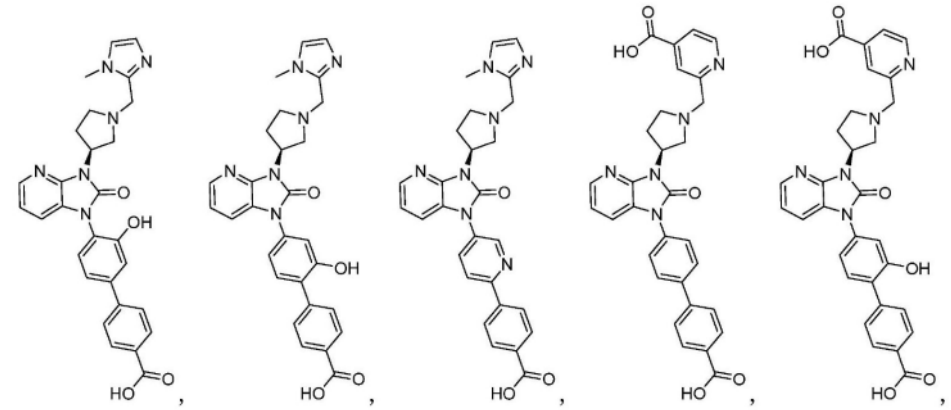
其中u是2；

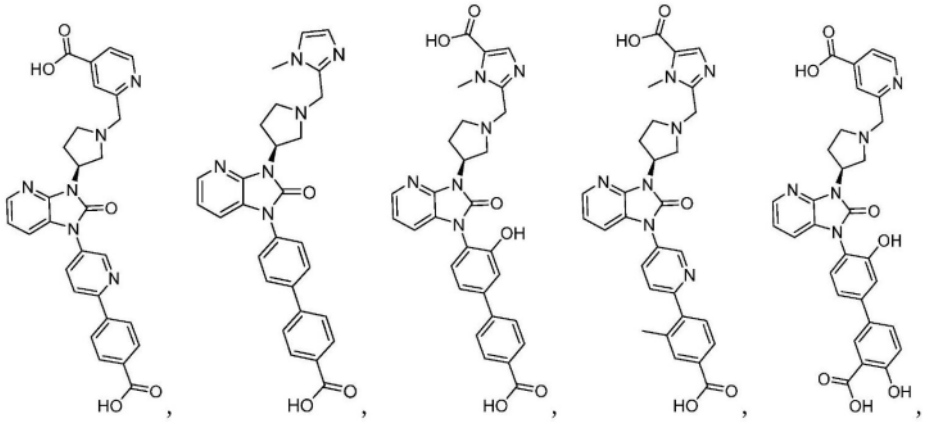
一个R^3是基团A；并且

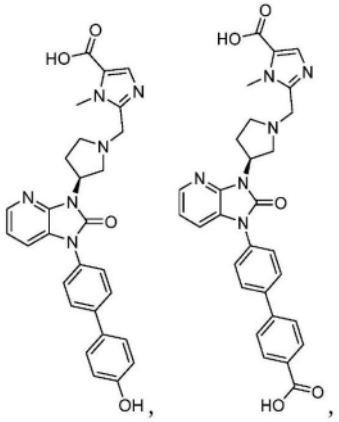
其他R^3是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、硝基、$-NR^6R^{6'}$、$-CO_2R^7$或$-CONR^8R^{8'}$；

其中基团A、R^6、$R^{6'}$、R^7、R^8和$R^{8'}$具有与权利要求1中所述相同的含义。

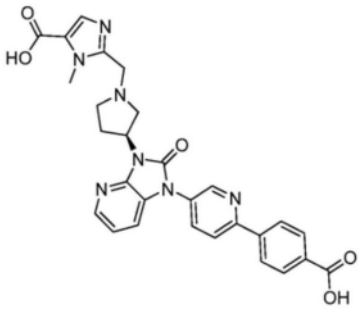
12.一种化合物或其可药用盐,所述化合物选自下述化合物:





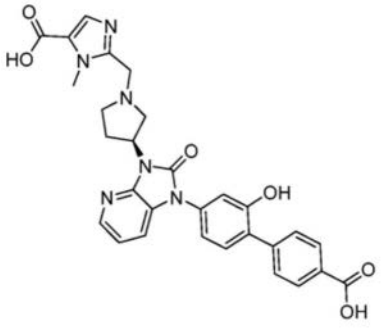


和



。

13.一种化合物或其可药用盐,所述化合物由下式表示:

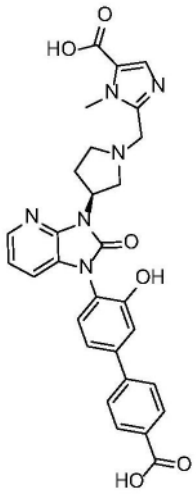


14.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13中的任一项所述的化合物或其可药用盐和药用添加剂。

15.根据权利要求14所述的药物组合物在制备用于治疗炎症性肠病的药物中的用途。

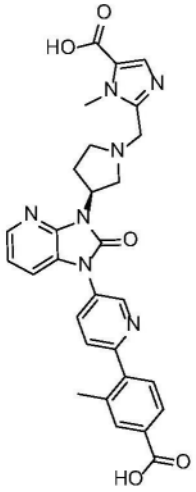
16.根据权利要求15所述的用途,其中所述炎症性肠病是溃疡性结肠炎或克罗恩病。

17.由下式表示的化合物:



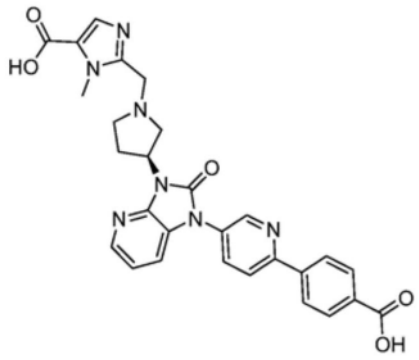
或其可药用盐。

18.由下式表示的化合物:



或其可药用盐。

19.由下式表示的化合物:



或其可药用盐。

咪唑并吡啶酮化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用作药物的咪唑并吡啶酮化合物。更具体来说，本发明涉及具有脯氨酰羟化酶抑制活性并且可用作治疗炎症性肠病例如溃疡性结肠炎的药剂的咪唑并吡啶酮化合物或其可药用盐。

背景技术

[0002] 炎症性肠病(IBD)是其中由于过度免疫应答而在肠黏膜中引起炎症和溃疡的慢性疾病。IBD包括例如溃疡性结肠炎和克罗恩病。

[0003] 溃疡性结肠炎是一种引起原因不明的弥漫性、非特异性炎症的大肠疾病。大肠黏膜溃烂，并且可能在黏膜中引起糜烂或溃疡。溃疡性结肠炎可以分为在其中观察到血便、糜烂、溃疡等的“活动期”和在其中所述活动期的观察消失的“缓解期”。由于在治疗过程中常常反复出现复发和缓解，因此需要长期治疗。

[0004] 为了治疗溃疡性结肠炎，首先使用5-氨基水杨酸制剂(5-ASA)作为标准药剂。然而，5-ASA的有效性为大约50至65％，并且通过给药5-ASA而缓解的患者约为30至45％。当未观察到5-ASA的效果时，使用甾类。除了这些药物之外，有时将免疫抑制剂、抗TNF-α抗体等用于溃疡性结肠炎的治疗。然而，所有所述药物都有问题，例如副作用和需要仔细给药。因此，需要具有新颖作用方式的用于溃疡性结肠炎的治疗剂。

[0005] 已知在IBD的病理状况下，与胃肠道上皮的屏障功能相关的基因的表达由低氧诱导因子1α(HIF-1α)诱导。HIF-1α是低氧诱导因子α(HIF-α)的亚型之一。HIF-α在低氧环境(低氧)中变得稳定，然后它对低氧做出响应而激活几个基因的转录。与此相反，在富氧环境(常氧)中HIF-α的脯氨酸残基被脯氨酰羟化酶(PHD)羟化，然后所述HIF-α通过蛋白酶体途径降解。

[0006] 已知PHD有3种亚型，即PHD1、PHD2和PHD3。已知AKB-4924是PHD2抑制剂。已报道AKB-4924在大肠组织中使HIF-1α稳定(非专利文献1)。此外，AKB-4924在三硝基苯磺酸(TNBS)诱导的结肠炎模型中具有改善效果。

[0007] 相比而言，PHD抑制剂例如罗沙司他和Daprodustat具有造血作用，并且已被开发作为贫血治疗剂(非专利文献2)。因此，当将PHD抑制剂用作IBD的治疗剂时，重要的是避免系统性作用例如造血作用。

[0008] 例如，在专利文献1和5和非专利文献3和4中描述了螺化合物作为PHD抑制剂。在专利文献2至4中描述或说明了包括咪唑并吡啶酮的化合物。然而，上述文献既没有描述也没有建议本发明的咪唑并吡啶酮化合物。

[0009] 引文列表

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:美国专利申请公开号2011/0152304

[0012] 专利文献2:WO 2009/029609

[0013] 专利文献3:WO 2003/037890

[0014] 专利文献4:WO 2017/066014

[0015] 专利文献5:美国专利申请公开号2010/0137297

[0016] 非专利文献

[0017] 非专利文献1:Ellen Marks等,"Inflamm.Bowel.Dis."2015,Vol.21,No.2,pp.267-275

[0018] 非专利文献2:Mun Chiang Chan等,"Molecular Aspects of Medicine"2016,Vol.47-48,pp.54-75

[0019] 非专利文献3:Guanghui Deng等,"Bioorganic&Medicinal Chemistry",2013,Vol.21,pp.6349-6358

[0020] 非专利文献4:Petr Vachal等,"Journal of Medicinal Chemistry",2012,Vol.55,pp.2945-2959

发明内容

[0021] 本发明待解决的问题

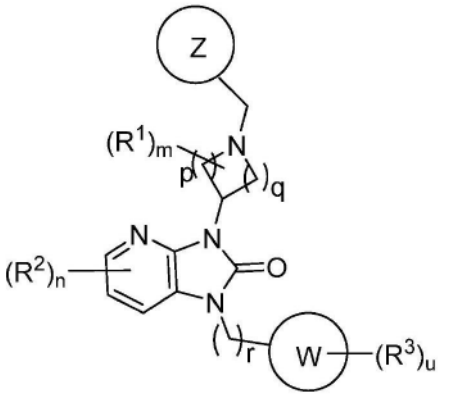
[0022] 本发明旨在提供一种具有PHD2抑制作用并且可用于治疗炎症性肠病的新化合物。

[0023] 解决所述问题的手段

[0024] 本发明涉及一种由下式(I)表示的化合物或其可药用盐。也就是说,本发明涉及下述[1]至[16]等。

[0025] [1]一种由式(I)表示的化合物或其可药用盐:

[0026] [化学式1]

[0027] 

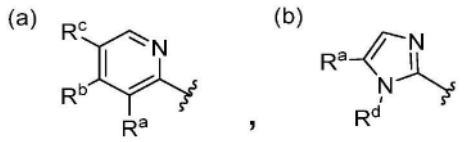
(I)

[0028] 其中

[0029] 环W是C_{6-10}芳基、5-或6-元杂芳基、9-或10-元杂芳基、C_{3-8}环烷基或3-至8-元杂环烷基;

[0030] 环Z是选自下述(a)至(c)的基团:

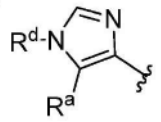
[0031] [化学式2]

[0032] 

[0033] 和

[0034] [化学式3]

[0035] (c)



[0036] 其中

[0037] R^a、R^b和R^c各自独立地是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、氰基、羟基或羧基;并且

[0038] R^d是氢原子或C_{1-6}烷基;

[0039] R^1是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、氰基、羟基或羧基,其中当m是2或3时,两个或更多个R^1可以彼此不同;

[0040] R^2是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羟基、$-CO_2R^4$或$-CONR^5R^{5'}$,其中当n是2或3时,两个或更多个R^2可以彼此不同;

[0041] R^4是氢原子或C_{1-6}烷基;并且

[0042] R^5和$R^{5'}$各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基或3-至8-元杂环烷基;

[0043] R^3是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基亚磺酰基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、硝基、$-NR^6R^{6'}$、$-CO_2R^7$、$-CONR^8R^{8'}$或下述基团A,其中当u是2或3时,两个或更多个R^3可以彼此不同;

[0044] R^6和$R^{6'}$各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

[0045] R^7是氢原子或C_{1-6}烷基;

[0046] R^8和$R^{8'}$各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基或3-至8-元杂环烷基;

[0047] 基团A是选自下述(a)至(h)的基团:

[0048] (a)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳基,

[0049] (b)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的5-或6-元杂芳基,

[0050] (c)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基,

[0051] (d)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{6-10}芳氧基,

[0052] (e)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的5-或6-元杂芳基C_{1-6}烷基,

[0053] (f)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的5-或6-元杂芳氧基,

[0054] (g)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的C_{3-8}环烷基,和

[0055] (h)未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的3-至8-元杂环烷基,

[0056] 其中取代基组B是由卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟基、氰基、$-NR^9R^{9'}$、$-NR^9SO_2R^{10}$、$-CO_2R^{10}$和$-CONR^{11}R^{11'}$构成的组;

[0057] 其中R^9和$R^{9'}$各自独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

[0058] R^{10}是氢原子或C_{1-6}烷基;并且

[0059] R^{11}和$R^{11'}$各自独立地是氢原子、C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基或3-至8-元杂环烷基;

[0060] m、n和u各自独立地是1至3的整数;

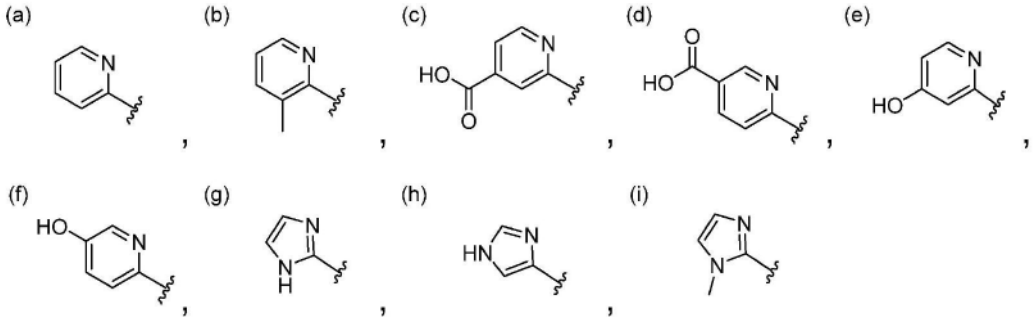
[0061] p和q各自独立地是1或2;并且

[0062] r是0至6的整数。

[0063] [2]根据上述[1]所述的化合物或其可药用盐,其中环Z是选自下述(a)至(J)的基

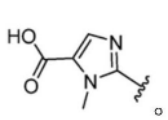
团：

[0064] [化学式4]

[0065] 

[0066] 和

[0067] [化学式5]

[0068] 

[0069] [3]根据上述[1]或[2]所述的化合物或其可药用盐，其中环W是苯基或5-或6-元杂芳基。

[0070] [4]根据上述[1]至[3]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，其中r是0。

[0071] [5]根据上述[1]至[4]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，其中p是2，并且q是1。

[0072] [6]根据上述[1]至[5]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，其中R^1是氢原子或卤素原子。

[0073] [7]根据上述[1]至[6]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，

[0074] 其中R^2是氢原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、羧基或$-CONR^5R^{5'}$；

[0075] 其中R^5和$R^{5'}$各自独立地是氢原子、羧基C_{1-6}烷基或3-至8-元杂环烷基。

[0076] [8]根据上述[1]至[7]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，

[0077] 其中R^3是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、$-CO_2R^7$、$-CONR^8R^{8'}$或基团A；

[0078] 其中R^7和u具有与上述[1]中所述相同的含义；

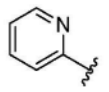
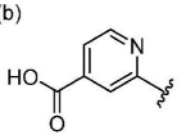
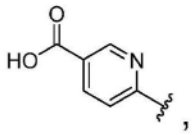
[0079] R^8和$R^{8'}$各自独立地是氢原子或羧基C_{1-6}烷基；并且

[0080] 基团A是未取代的或被1至3个选自取代基组B的基团取代的苯基或未取代的5-或6-元杂芳基；

[0081] 其中取代基组B是卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、羟基、氰基或羧基。

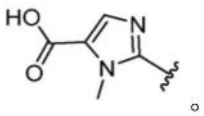
[0082] [9]根据上述[3]至[8]中的任一项所述的化合物或其可药用盐，其中环Z是选自下述(a)至(e)的基团：

[0083] [化学式6]

[0084] (a)  , (b)  , (c)  , (d)

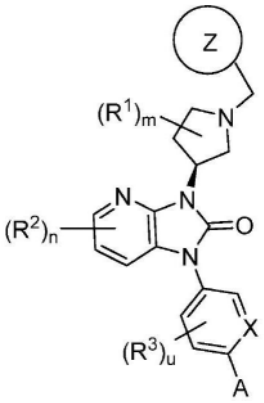
[0085] 和

[0086] [化学式7]

[0087] (e)  。

[0088] [10]一种由下式表示的化合物或其可药用盐：

[0089] [化学式8]

[0090] 

[0091] 其中

[0092] X是CR^3或N；

[0093] u是1或2；

[0094] R^1具有与上述[6]中所述相同的含义；

[0095] R^2具有与上述[7]中所述相同的含义；

[0096] R^3是氢原子、C_{1-6}烷基或羟基；

[0097] 基团A具有与上述[8]中所述相同的含义；

[0098] 环Z具有与上述[9]中所述相同的含义；并且

[0099] m和n具有与上述[1]中所述相同的含义。

[0100] [11]根据上述[1]所述的化合物或其可药用盐，

[0101] 其中u是2或3；

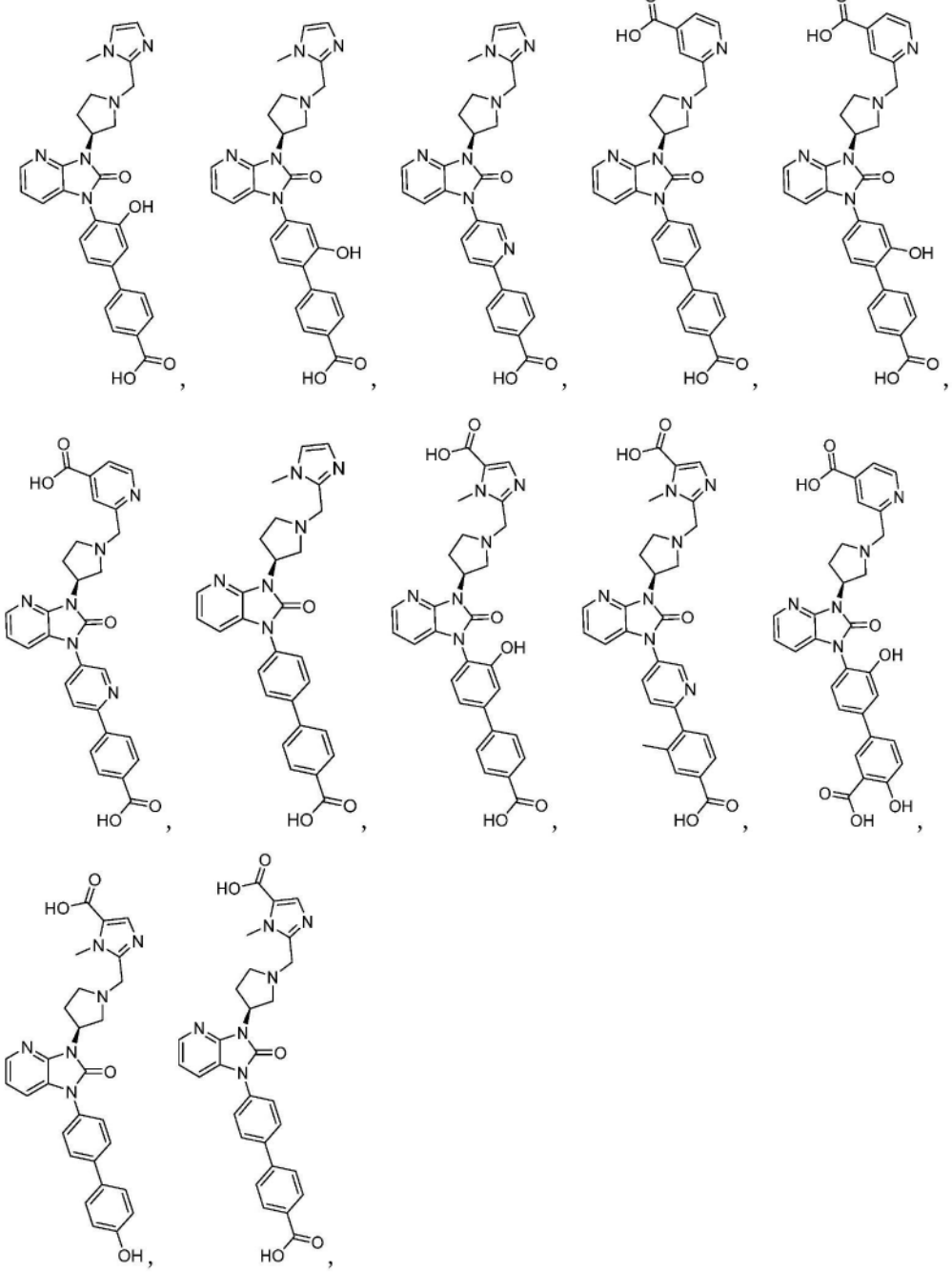
[0102] 一个R^3是基团A；并且

[0103] 其他R^3各自独立地是氢原子、卤素原子、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基氢硫基、C_{1-6}烷基磺酰基、羟基、氰基、硝基、$-NR^6R^{6'}$、$-CO_2R^7$或$-CONR^8R^{8'}$；

[0104] 其中基团A、R^6、$R^{6'}$、R^7、R^8和$R^{8'}$具有与上述[1]中所述相同的含义。

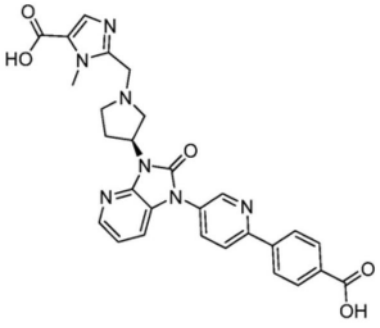
[0105] [12]根据上述[1]所述的化合物或其可药用盐，所述化合物选自下述化合物：

[0106] [化学式9]

[0107] 

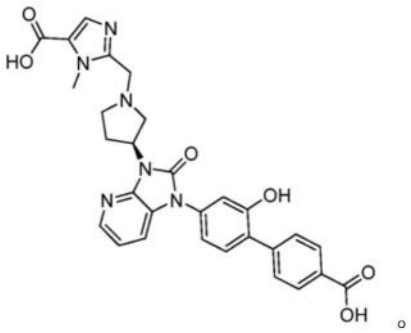
[0108] 和

[0109] [化学式10]

[0110]  。

[0111] [13]根据上述[1]所述的化合物或其可药用盐，所述化合物由下式表示：

[0112] [化学式11]

[0113]  。

[0114] [14]一种药物组合物，其包含根据上述[1]至[13]中的任一项所述的化合物或其可药用盐和药用添加剂。

[0115] [15]根据上述[14]所述的药物组合物，其是用于治疗炎症性肠病的药物组合物。

[0116] [16]根据上述[15]所述的药物组合物，其中所述炎症性肠病是溃疡性结肠炎或克罗恩病。

[0117] 在一个实施方式中，本发明涉及一种治疗炎症性肠病的方法，所述方法包括向患者给药必需量的根据上述[14]所述的药物组合物。

[0118] 在一个实施方式中，本发明涉及根据上述[1]至[13]中的任一项所述的化合物或其可药用盐的用途，其用于制造在炎症性肠病的治疗中使用的药物组合物。

[0119] 本发明的效果

[0120] 本发明的化合物具有出色的PHD2抑制作用，并因此本发明的化合物或其可药用盐可用作治疗炎症性肠病的药剂。

[0121] 发明详述

[0122] 在下文中，本发明的实施方式被更详细地描述。

[0123] 在本发明中，除非另有指明，否则每个术语具有下述含义。

[0124] 术语“卤素原子”意味着氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。作为R^1、R^2和R^3，氟原子是优选的。

[0125] 术语“C_{1-6}烷基”意味着具有1至6个碳原子的直链或支链烷基。例如，可以示例的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0126] 术语“C_{2-6}烯基”意味着具有2至6个碳原子的直链或支链烯基。例如，可以示例的是乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基等。

[0127] 术语“C_{2-6}炔基”意味着具有2至6个碳原子的直链或支链炔基。例如，可以示例的是乙炔基、2-丙炔基等。

[0128] 术语“C_{1-6}烷氧基”意味着具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基。例如，可以示例的是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基等。

[0129] 术语“羧基C_{1-6}烷基”意味着被一个羧基取代的C_{1-6}烷基。例如，可以示例的是羧甲基等。

[0130] 术语“羟基C_{1-6}烷基”意味着被一个羟基取代的C_{1-6}烷基。例如，可以示例的是羟甲基、1-羟基乙基、1-羟基-1,1-二甲基甲基、2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基丙基等。

[0131] 术语“卤代C_{1-6}烷基”意味着被1至3个相同或不同的卤素原子取代的C_{1-6}烷基。例如,可以示例的是单氟甲基、2-氟乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基等。

[0132] 术语“卤代C_{1-6}烷氧基”意味着被1至3个相同或不同的卤素原子取代的C_{1-6}烷氧基。例如,可以示例的是单氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基等。

[0133] 术语“C_{1-6}烷基氢硫基”意味着由(C_{1-6}烷基)-S-表示的基团。

[0134] 术语“C_{1-6}烷基亚磺酰基”意味着由(C_{1-6}烷基)-S(=O)-表示的基团。

[0135] 术语“C_{1-6}烷基磺酰基”意味着由(C_{1-6}烷基)-SO_2-表示的基团。例如,可以示例的是甲磺酰基、乙磺酰基等。

[0136] 术语“C_{6-10}芳基”意味着苯基或萘基。作为基团A,苯基是优选的。

[0137] 术语“5-或6-元杂芳基”意味着在环中具有1至4个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的5-或6-元芳香族杂环基团。例如,可以示例的是呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、1,2,4-三唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基等。作为环W,噻吩基、吡啶基等是优选的,并且吡啶基是更加优选的。作为基团A,吡啶基等是优选的。

[0138] 术语“9-或10-元杂芳基”意味着在环中具有1至4个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的双环芳香族杂环基团。例如,可以示例的是吲哚基、异吲哚基、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并咪唑基、嘌呤基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、色烯基、异色烯基等。作为环W,喹啉基等是优选的。

[0139] 术语“C_{3-8}环烷基”意味着3-至8-元饱和烃基。例如,可以示例的是环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0140] 术语“3-至8-元杂环烷基”意味着在环中具有1或2个选自氧原子、氮原子和硫原子的杂原子的3-至8-元杂环烷基。例如,可以示例的是氮杂环丙基、氮杂环丁基、吗啉基、硫代吗啉基、1-吡咯烷基、哌啶基、4-哌啶基、1-哌嗪基、1-吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基等。作为R^5和$R^{5'}$,四氢吡喃基等是优选的。

[0141] 术语“C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基”意味着被一个C_{6-10}芳基取代的C_{1-6}烷基。例如,可以示例的是苯甲基。

[0142] 术语“C_{6-10}芳氧基”意味着由(C_{6-10}芳基)-O-表示的基团。例如,可以示例的是苯氧基。

[0143] 术语“5-或6-元杂芳基C_{1-6}烷基“意味着被一个5-或6-元杂芳基取代的C_{1-6}烷基。

[0144] 术语“5-或6-元杂芳氧基”意味着由(5-或6-元杂芳基)-O-表示的基团。

[0145] 当一个基团被2或3个选自取代基组B的基团取代时,这些基团可以彼此相同或不同。

[0146] 在说明书和表中的下述缩略语分别具有下述含义:

[0147] CDI:羰基二咪唑

[0148] CPME:环戊基甲基醚

[0149] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯

[0150] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0151] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0152] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0153] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0154] DMSO:二甲基亚砜

[0155] DMTMM:4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐

[0156] EDC-HCl:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0157] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0158] HOBt-H_2O:1-羟基苯并三唑单水合物

[0159] LAH:氢化铝锂

[0160] LDA:二异丙基酰胺锂

[0161] $NaBH(OAc)_3$:三乙酰氧基硼氢化钠

[0162] NMP:1-甲基-2-吡咯烷酮

[0163] $Pd(amphos)Cl_2$:双[二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦]二氯化钯(II)

[0164] THF:四氢呋喃

[0165] TsCl:对甲苯磺酰氯

[0166] T3P(注册商标):丙基膦酸酐(环三聚体)

[0167] 9-BBN:9-硼双环[3.3.1]壬烷

[0168] 氨基-硅胶:氨基丙基化的硅胶

[0169] ODS柱层析:十八烷基-甲硅烷基化的硅胶柱层析

[0170] 过程:过程

[0171] 反应路线:反应路线

[0172] Ref.No.:参考例编号

[0173] Ex.No.:实施例编号

[0174] 结构:结构式

[0175] 物理数据:物理数据

[0176] IC_{50}:50％抑制所需的浓度

[0177] (表中带有“*”的数字意味着在100μM化合物浓度下的抑制率。)

[0178] FITC:荧光素异硫氰酸酯

[0179] ^1H-NMR:氢核磁共振谱

[0180] DMSO-d6:二甲基亚砜-d6

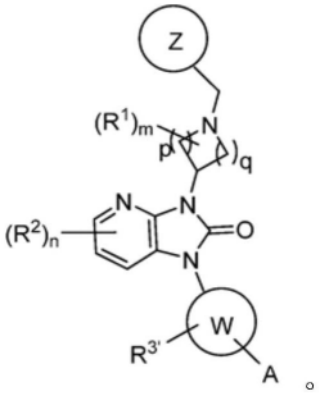
[0181] $CDCl_3$:氯仿-d1

[0182] MS:质谱

[0183] ESI_APCI:使用电喷雾电离-常压化学电离的多重电离

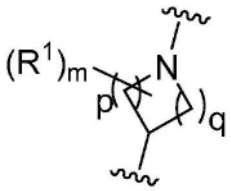
[0184] 在一个实施方式中,所述由式(I)表示的化合物是例如由下式表示的化合物。在所述式中,$R^{3'}$具有与上述[1]中的R^3相同的含义,前提是$R^{3'}$不是基团A。其他符号具有与上述[1]中所述相同的含义。

[0185] [化学式12]

[0186] 

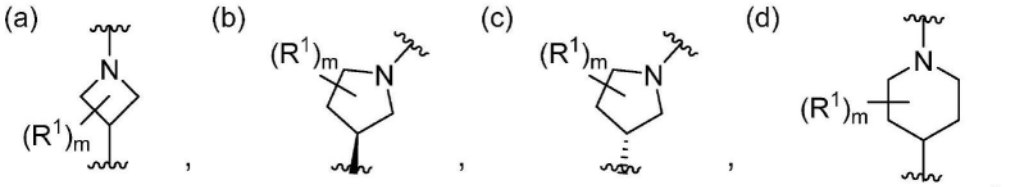
[0187] 在一个实施方式中，所述由式(I)表示的化合物是其中由下式表示的基团是选自下述(a)至(d)的基团的化合物。

[0188] [化学式13]

[0189] 

[0190] 所述式中的符号具有与上述[1]中所述相同的含义。

[0191] [化学式14]

[0192] 

[0193] 在一个实施方式中，所述由式(I)表示的化合物优选为根据上述[1]所述的化合物，其中所述基团是选自下述[A]至[I]的基团或其任何组合。

[0194] [A]环W是苯基、萘基、噻吩基、吡啶基、喹啉基或环己基。

[0195] [B]R^a、R^b和R^c各自独立地是氢原子、卤素原子、甲基、氰基、羟基或羧基。

[0196] [C]R^d是氢原子或甲基。

[0197] [D]R^1是氢原子、卤素原子或甲基。

[0198] [E]R^2是氢原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、$-CO_2H$或$-CONR^5R^{5'}$；其中R^5和$R^{5'}$各自独立地是氢原子、羧甲基或四氢吡喃基。

[0199] [F]R^3是氢原子、卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙烯基、甲硫基、乙磺酰基、羟基、氰基、硝基、二甲基氨基、$-CO_2R^7$、$-CONR^8R^{8'}$或基团A，其中当u是2时，两个R^3可以彼此不同；

[0200] 基团A是选自下述(a)至(f)的基团：

[0201] (a)未取代的或被1或2个选自取代基组B的基团取代的苯基，

[0202] (b)吡啶基，

[0203] (c)苯甲基，

[0204] (d)苯氧基，

[0205] (e)环丙基,和

[0206] (f)吗啉基;

[0207] 其中取代基组B是由卤素原子、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、羟基、氰基、-$NHSO_2R^{10}$和-$CO_2R^{10'}$构成的组;

[0208] 其中R^{10}和$R^{10'}$各自独立地是氢原子或甲基;

[0209] R^7是氢原子或甲基;并且

[0210] R^8和$R^{8'}$各自独立地是氢原子或羧甲基。

[0211] [G]m、n和u各自独立地是1或2。

[0212] [H]p和q各自独立地是1或2,

[0213] [I]r是0或1。

[0214] 在所述由式(I)表示的化合物含有一个或多个不对称碳原子的情况下,在每个所述不对称碳原子处采取R-或S-构型的立体异构体及其任何组合的混合物,被包括在本发明中。在此类情况下,消旋化合物、外消旋混合物、单个对映异构体以及非对映异构体的混合物,也包括在本发明的范围之内。

[0215] 在所述由式(I)表示的化合物具有顺反异构体的情况下,所有所述顺反异构体都被包括在本发明中。

[0216] 在所述由式(I)表示的化合物存在互变异构体的情况下,本发明包括所有所述互变异构体。

[0217] 在本发明中,立体化学确定也可以按照本领域中公知的方法进行。

[0218] 如果需要,由式(I)表示的化合物也可以按照通用方法转变成其可药用盐。作为此类盐,可以示例的是酸加成盐和与碱形成的盐。

[0219] 作为所述酸加成盐,可以示例的是使用无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸的酸加成盐,和使用有机酸例如甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、丙酸、柠檬酸、琥珀酸、酒石酸、延胡索酸、丁酸、草酸、丙二酸、马来酸、乳酸、苹果酸、碳酸、苯甲酸、谷氨酸和天冬氨酸的酸加成盐。

[0220] 作为与碱形成的盐,可以示例的是与无机碱例如锂、钠、钾、钙和镁形成的盐,和与有机碱例如N-甲基-D-葡萄糖胺、N,N'-二苯甲基乙二胺、三乙胺、哌啶、吗啉、吡咯烷、精氨酸、赖氨酸和胆碱形成的盐。

[0221] 在由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为例如晶体存在的情况下,本发明包括所有结晶形式。例如,可药用盐也包括其与可药用溶剂例如水或乙醇的溶剂化物、其与适合的共晶形成体(辅助形成体)的共晶体等。

[0222] 在所述由式(I)表示的化合物中,部分原子可以被相应的同位素代替。本发明包括其中原子被这些同位素代替的化合物。所述同位素的实例包括由^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{36}Cl、^{18}F、^{123}I、^{125}I、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{32}P和^{35}S表示的氢原子、碳原子、氯原子、氟原子、碘原子、氮原子、氧原子、磷原子和硫原子的同位素。在一个实施方式中,可以示例的是其中部分氢原子被^{2}H(D:氘原子)代替的由式(I)表示的化合物。

[0223] 所述其中部分原子被同位素代替的由式(I)表示的化合物可以通过与下文描述的制造方法相似的方法,使用引入有同位素的商品化构件来制备。例如,其中部分氢原子被氘原子代替的由式(I)表示的化合物也可以通过上述方法和文献中描述的方法来制备(参见

例如Yukigosei-kagaku kyokaishi,Vol.65,No.12,pp.1179-1190,2007)。例如,其中部分碳原子被^{13}C代替的由式(I)表示的化合物也可以通过上述方法和文献中描述的方法来制备(参见例如RADIOISOTOPES 2007,Vol.56,No.11,pp.35-44)。

[0224] 由式(I)表示的化合物可以例如通过反应路线1至5中描述的方法、与其相似的方法、文献中描述的方法或与其相似的方法来制备。

[0225] 对于每个过程中的反应来说,当起始原料和试剂可商购时,可以使用商业化产品。

[0226] 对于每个过程中的反应来说,除非另有说明,否则反应时间通常为30分钟至3天,随着所使用的起始原料、溶剂、反应温度等而变。

[0227] 对于每个过程中的反应来说,除非另有说明,否则反应温度通常为-78℃至回流温度,随着所使用的起始原料、溶剂等而变。

[0228] 对于每个过程中的反应来说,除非另有说明,否则压力通常为1atm.至20atm.,随着所使用的起始原料、溶剂、反应温度等而变。

[0229] 对于每个过程中的反应来说,也可以使用微波反应器例如Biotage's引发器。当所述反应使用微波反应器进行时,所述反应可以在下述条件下进行:压力范围:1至30巴,功率范围:1至400W,反应温度:室温至300℃,和反应时间:1分钟至1天,其随着所使用的起始原料、溶剂、模型等而变。

[0230] 对于每个过程中的反应来说,除非另有说明,否则所述反应在没有任何溶剂的情况下或使用适合的溶剂来进行。作为所述适合的溶剂的实例,可以示例的是对所述反应来说惰性的溶剂。作为所述溶剂的具体实例,可以示例的是在对应于每个过程的参考例或实施例中描述的溶剂或下述溶剂:

[0231] 醇类:甲醇,乙醇,叔丁醇,2-丙醇等;

[0232] 醚类:二乙醚,THF,1,2-二甲氧基乙烷,1,4-二噁烷,2-甲基氧杂环戊烷,CPME等;

[0233] 芳香族烃类:氯苯,1,2-二氯苯,甲苯,二甲苯等;

[0234] 饱和烃类:环己烷,正己烷等;

[0235] 酰胺类:DMF,DMA,NMP等;

[0236] 卤代烃类:二氯甲烷,1,2-二氯乙烷,四氯化碳等;

[0237] 腈类:乙腈等;

[0238] 亚砜类:二甲基亚砜等;

[0239] 芳香族有机碱:吡啶等;

[0240] 酸酐:乙酸酐等;

[0241] 有机酸:甲酸,乙酸,三氟乙酸等;

[0242] 酯类:乙酸乙酯,乙酸甲酯,乙酸异丙酯等;

[0243] 酮类:丙酮,甲乙酮等;和

[0244] 水。

[0245] 上述溶剂可以作为其中的两者或更多者以适合比例的混合物使用。

[0246] 当将碱用于每个过程中的反应时,所述反应使用适合于所述反应的碱来进行。作为所述碱的具体实例,可以示例的是在对应于每个过程的参考例或实施例中描述的碱或下述碱:

[0247] 无机碱:氢氧化钠,氢氧化锂,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸氢钠,碳酸钾,碳酸铯等;

[0248] 有机碱:三乙胺,DIPEA,二乙胺,吡啶,DMAP,2,6-二甲基吡啶,哌啶等;

[0249] 金属醇盐:乙醇钠,甲醇钠,叔丁醇钾等;

[0250] 碱金属氢化物:氢化钠等;

[0251] 金属酰胺盐:氨基钠,LDA,双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂,双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠,双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾等;

[0252] 有机镁:甲基溴化镁,异丙基氯化镁,烯丙基溴化镁,苯基溴化镁等;和

[0253] 有机锂:正丁基锂,仲丁基锂,叔丁基锂等。

[0254] 当将酸或酸性催化剂用于每个过程中的反应时,所述反应使用适合于所述反应的酸或酸性催化剂进行。作为所述酸或酸性催化剂的具体实例,可以示例的是在对应于每个过程的参考例或实施例中描述的酸或酸性催化剂或下述酸或酸性催化剂:

[0255] 无机酸:盐酸,硫酸,硝酸,氢溴酸,磷酸等;

[0256] 有机酸:乙酸,三氟乙酸,柠檬酸,对甲苯磺酸,10-樟脑磺酸等;和

[0257] 路易斯酸:三氟化硼-二乙醚络合物,碘化锌,氯化铝,氯化锌,氯化钛(IV)等。

[0258] 当将缩合试剂用于每个过程中的反应时,所述反应使用适合于所述反应的缩合试剂进行。作为所述缩合试剂的具体实例,可以示例的是在对应于每个过程的参考例或实施例中描述的缩合试剂或下述缩合试剂:

[0259] 碳二亚胺类:EDC-HCl,N,N'-二环己基碳二亚胺等;

[0260] 羰基二咪唑类:CDI等;

[0261] 脲鎓和鏻盐:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲鎓,1H-苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)六氟磷酸鏻等;

[0262] 三嗪类:DMTMM等;和

[0263] 其他:T3P等。

[0264] 当将还原剂用于每个过程中的反应时,所述反应使用适合于所述反应的还原剂进行。作为所述还原剂的具体实例,可以示例的是在对应于每个过程的参考例或实施例中描述的还原剂或下述还原剂:

[0265] 金属氢化物:LAH,硼氢化锂,硼氢化钠,$NaBH(OAc)_3$,氰基硼氢化钠,二异丁基氢化铝等;和

[0266] 硼烷类:硼烷-四氢呋喃络合物,9-BBN,甲基吡啶硼烷等。

[0267] 在每个过程中,当基于官能团的种类需要保护基团时,引入和移除的操作也可以任选地按照通用方法组合进行。关于所述保护基团的类型、保护和去保护的实例,包括在Theodora W.Greene&Peter G.M.Wuts主编,《Greene的有机合成中的保护基团》(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis),第四版,Wiley-Interscience,2006中描述的方法。

[0268] 在每个过程中,在进行保护基团的移除时,所述反应可以通过水解反应等来进行。

[0269] 在每个过程中,在进行水解反应时,所述反应可以在酸或碱存在下进行。作为所述酸和碱,可以示例的是上面提到的实例。

[0270] 在每个过程中,在进行催化还原反应时,所述反应可以在催化剂存在下在氢气气氛下进行。作为所述催化剂,可以示例的是碳载钯粉、碳载铂粉、雷尼镍等。

[0271] 在每个过程中,在进行还原反应时,所述反应可以在还原剂存在下进行。作为所述

还原剂,可以示例的是上面提到的实例。

[0272] 在每个过程中,在进行酰胺化反应时,所述反应可以在缩合试剂和碱存在下或在缩合试剂存在下进行。作为所述缩合试剂和碱的实例,可以示例的是上面提到的实例。在使用碳二亚胺作为缩合试剂时,如果需要,可以添加添加剂例如HOBt或DMAP。所述酰胺化反应也可以使用酰卤或酸酐来进行。

[0273] 在每个过程中,在进行还原胺化反应时,所述反应可以在还原剂存在下进行。作为所述还原剂,可以示例的是上面提到的实例。作为所述还原剂,可以优选地示例的是$NaBH(OAc)_3$等。

[0274] 在每个过程中,在进行芳香亲核取代反应时,所述反应可以在碱存在下进行。作为所述碱,可以示例的是上面提到的实例。

[0275] 在每个过程中,在进行分子内羰基化反应时,所述反应可以在缩合试剂存在下进行。作为所述缩合试剂,可以示例的是上面提到的实例。

[0276] 在每个过程中,在进行Ullmann缩合反应时,所述反应可以在铜催化剂、配体和碱存在下进行。作为所述铜催化剂,可以示例的是碘化铜等。作为所述配体,可以示例的是N,N'-二甲基乙二胺等。作为所述碱,可以示例的是上面提到的实例。

[0277] 在每个过程中,在进行Chan-Lam-Evans偶联反应时,所述反应可以在铜催化剂和碱存在下进行。作为所述铜催化剂,可以示例的是乙酸铜(II)等。作为所述碱,可以示例的是上面提到的实例。

[0278] 在每个过程中,在进行Mitsunobu反应时,所述反应可以在偶氮二甲酸酯和膦存在下进行。作为所述偶氮二甲酸酯,可以示例的是DEAD等。作为所述膦,可以示例的是三苯基膦等。

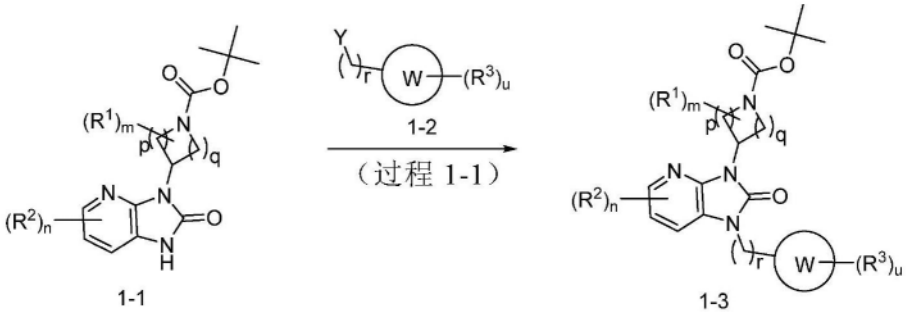
[0279] 在每个过程中,在进行Suzuki-Miyaura交联反应时,所述反应可以在钯催化剂和碱存在下进行。作为所述钯催化剂,可以示例的是$Pd(amphos)Cl_2$等。作为所述碱,可以示例的是上面提到的实例。

[0280] 在每个过程中,除非另有指明,否则结构式中的符号具有与上文[1]中所述相同的含义。Y是溴原子、碘原子、硼酸或羟基。Y'是氟原子或氯原子。Y"是硼酸或硼酸酯。X是CR^3或N。

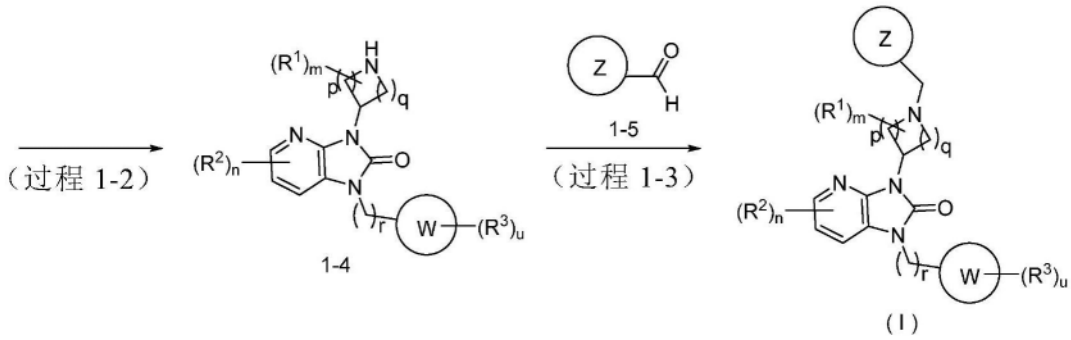
[0281] 由式(I)表示的化合物可以例如通过在反应路线1中的过程1-1至1-3中描述的方法来制备。

[0282] [化学式15]

[0283] 反应路线1



[0284]



[0285] 过程1-1

[0286] 化合物(1-3)也可以通过化合物(1-1)和化合物(1-2)的Ullmann缩合反应、Chan-Lam-Evans偶联反应或Mitsunobu反应来制备。

[0287] 当Y是溴原子或碘原子,r是0,并且W芳基或杂芳基时,Ullmann缩合反应是优选的。当Y是硼酸,r是0,并且W是芳基或杂芳基时,Chan-Lam-Evans偶联反应是优选的。当Y是羟基,r是0,并且W是环烷基或杂环烷基时,Mitsunobu反应是优选的。当Y是羟基并且r是1至6的整数时,Mitsunobu反应是优选的。

[0288] 过程1-2

[0289] 化合物(1-4)也可以通过除去化合物(1-3)的保护基团来制备。

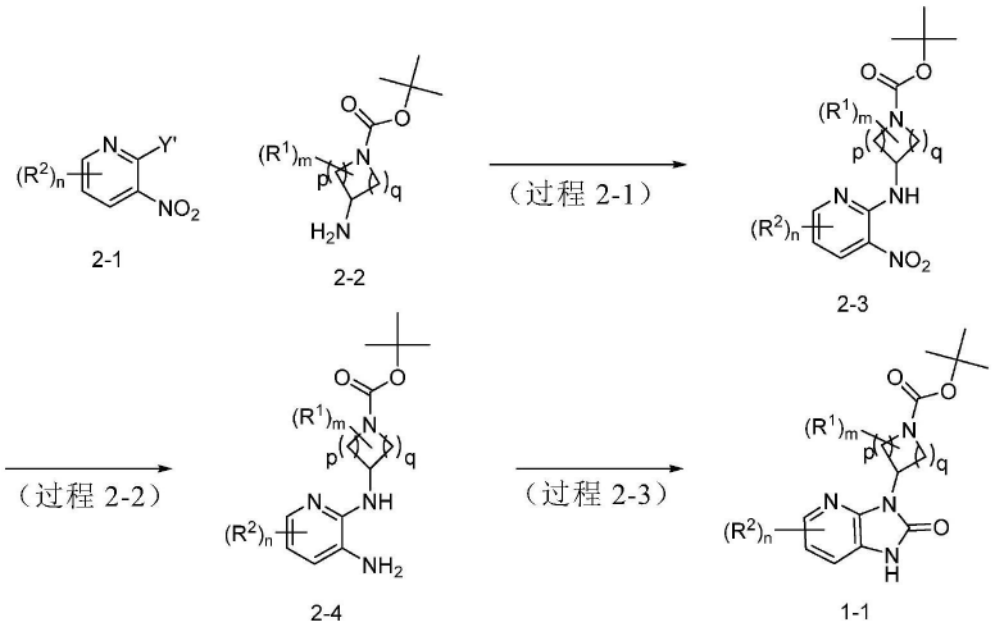
[0290] 过程1-3

[0291] 化合物(I)也可以通过化合物(1-4)和化合物(1-5)的还原胺化反应来制备。如果需要,也可以进行保护基团的去除。

[0292] 化合物(1-1)可以例如通过在反应路线2中的过程2-1至2-3中描述的方法来制备。

[0293] [化学式16]

[0294] 反应路线2

[0295] 

[0296] 过程2-1

[0297] 化合物(2-3)也可以通过化合物(2-1)和化合物(2-2)的芳香亲核取代反应来制备。

[0298] 过程2-2

[0299] 化合物(2-4)也可以通过化合物(2-3)的催化还原反应来制备。

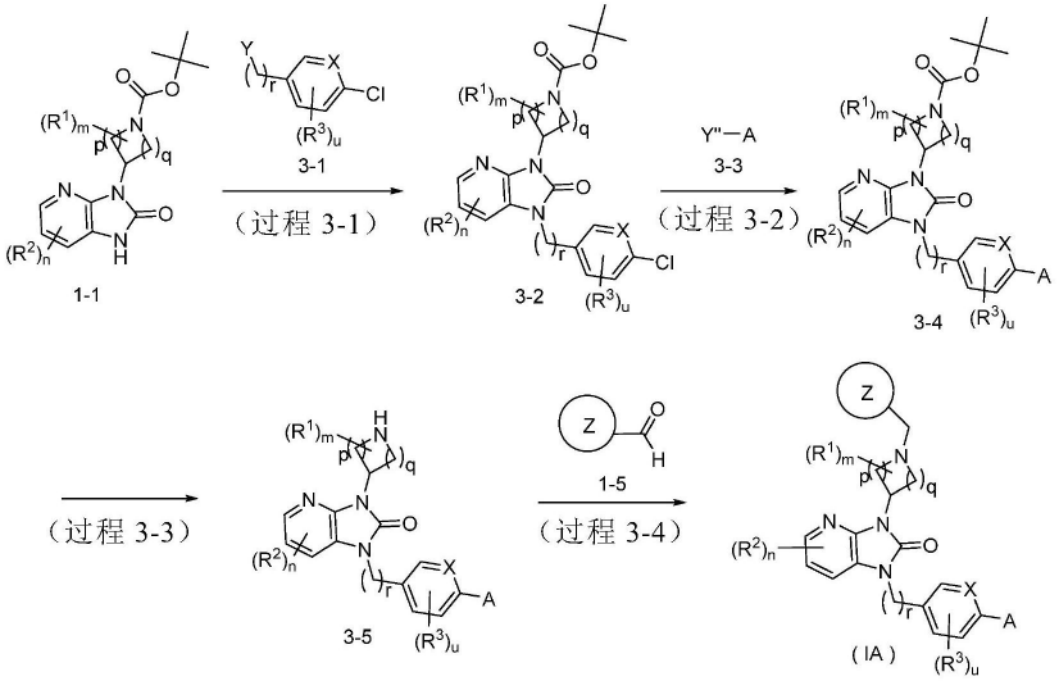
[0300] 过程2-3

[0301] 化合物(1-1)也可以通过化合物(2-4)的分子内羰基化反应来制备。

[0302] 化合物(IA)可以例如通过在反应路线3中的过程3-1至3-4中描述的方法来制备。

[0303] [化学式17]

[0304] 反应路线3

[0305] 

[0306] 过程3-1

[0307] 化合物(3-2)也可以通过化合物(1-1)和化合物(3-1)的Ullmann缩合反应、Chan-Lam-Evans偶联反应或Mitsunobu反应来制备。

[0308] 当Y是溴原子或碘原子并且r是0时,Ullmann缩合反应是优选的。当Y是硼酸并且r是0时,Chan-Lam-Evans偶联反应是优选的。当Y是羟基并且r是1至6的整数时,Mitsunobu反应是优选的。

[0309] 过程3-2

[0310] 化合物(3-4)也可以通过化合物(3-2)和化合物(3-3)的Suzuki-Miyaura交联反应来制备。

[0311] 过程3-3

[0312] 化合物(3-5)也可以通过除去化合物(3-4)的保护基团来制备。

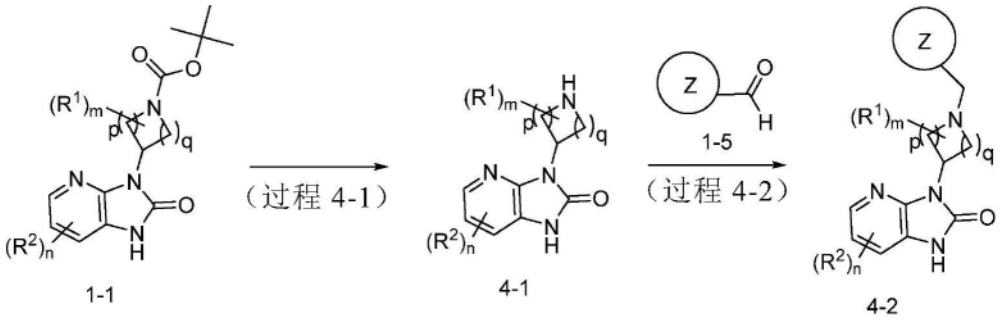
[0313] 过程3-4

[0314] 化合物(IA)也可以通过化合物(3-5)和化合物(1-5)的还原胺化反应来制备。如果需要,也可以进行保护基团的去除。

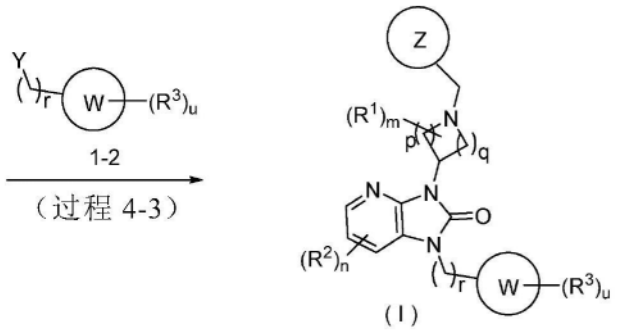
[0315] 化合物(I)可以例如通过在反应路线4中的过程4-1至4-3中描述的方法来制备。

[0316] [化学式18]

[0317] 反应路线4



[0318]



[0319] 过程4-1

[0320] 化合物(4-1)也可以通过除去化合物(1-1)的保护基团来制备。

[0321] 过程4-2

[0322] 化合物(4-2)也可以通过化合物(4-1)和化合物(1-5)的还原胺化反应来制备。

[0323] 过程4-3

[0324] 化合物(I)也可以通过化合物(4-2)和化合物(1-2)的Ullmann缩合反应、Chan-Lam-Evans偶联反应或Mitsunobu反应来制备。如果需要,也可以进行保护基团的去除。

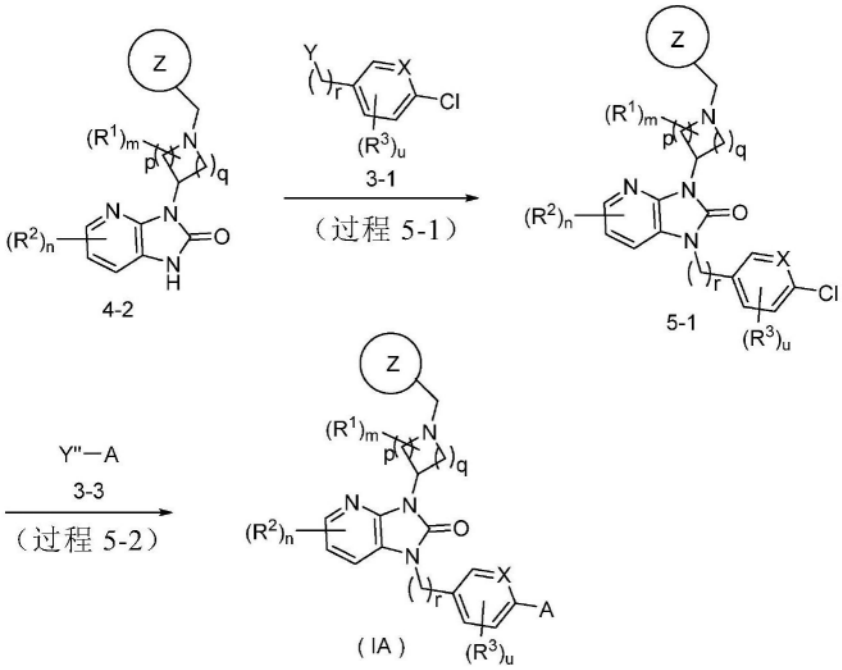
[0325] 当Y是溴原子或碘原子,r是0,并且W是芳基或杂芳基时,Ullmann缩合反应是优选

的。当Y是硼酸，r是0，并且W是芳基或杂芳基时，Chan-Lam-Evans偶联反应是优选的。当Y是羟基，r是0，并且W是环烷基或杂环烷基时，Mitsunobu反应是优选的。当Y是羟基并且r是1至6的整数时，Mitsunobu反应是优选的。

[0326] 化合物(IA)可以例如通过在反应路线5中的过程5-1至5-2中描述的方法来制备。

[0327] [化学式19]

[0328] 反应路线5

[0329] 

[0330] 过程5-1

[0331] 化合物(5-1)也可以通过化合物(4-2)和化合物(3-1)的Ullmann缩合反应、Chan-Lam-Evans偶联反应或Mitsunobu反应来制备。

[0332] 当Y是溴原子或碘原子并且r是0时，Ullmann缩合反应是优选的。当Y是硼酸并且r是0时，Chan-Lam-Evans偶联反应是优选的。当Y是羟基并且r是1至6的整数时，Mitsunobu反应是优选的。

[0333] 过程5-2

[0334] 化合物(IA)也可以通过化合物(5-1)和化合物(3-3)的Suzuki-Miyaura交联反应来制备。如果需要，也可以进行保护基团的去除。

[0335] 上述反应路线是用于制备所述由式(I)表示的化合物或其合成中间体的示例性方法。上述反应路线可以被改变或修改成本领域普通技术人员可以容易地理解的反应路线。

[0336] 如果需要，所述由式(I)表示的化合物及其合成中间体也可以按照本领域普通技术人员公知的分离和纯化技术来分离和纯化，所述技术例如溶剂萃取、结晶、重结晶、层析或制备型高效液相色谱。

[0337] 作为在硅胶上的柱层析和在氨基-硅胶上的柱层析，可以示例的是使用例如SNAP Ultra和SNAP Isolute NH2(Biotage)、Hi-Flash柱(Yamazen)等的快速层析。

[0338] 作为ODS柱层析，可以示例的是使用例如制备型纯化LC系统(Gilson，流速：30mL/min，检测：225nm处的UV)和柱CAPCELL PAK C18 UG80(5μm 20x50mm)的制备型分离。

[0339] 本发明的化合物具有出色的PHD2抑制作用，并因此可用作IBD的治疗剂(参见

Nature Reviews Drug Discovery,2014,13,pp.852-869)。在本发明中,短语“IBD”包括例如溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠型白塞病、传染性肠炎、放射性肠炎、药物引发的肠炎、缺血性肠炎、肠系膜静脉硬化(静脉硬化性结肠炎)、阻塞性结肠炎和由胶原蛋白病造成的肠炎。优选地,本发明的化合物可用作溃疡性结肠炎或克罗恩病的治疗剂(参见Inflamm.Bowel.Dis.,2015,21(2),pp.267-275)。

[0340] 在本发明中,短语“治疗”包括“预防”的含义。溃疡性结肠炎的治疗包括包括例如“预防复发”和“维持缓解”的含义。

[0341] 本发明的化合物对结肠炎的治疗效果可以按照在试验例2中描述的方法或本领域中公知的方法来确定。例如,可以示例的是在Biol.Pharm.Bull.,2004,27(10),pp.1599-1603等中描述的方法或与其相似的方法。

[0342] 在一个实施方式中,本发明的化合物是特异性作用于大肠组织以限制HIF-α的稳定化的脱靶效应的PHD2抑制剂。术语“特异性作用于大肠组织”意味着例如所述化合物在大肠组织中的浓度高于在血液中的浓度,并且所述化合物对大肠组织发挥治疗作用而没有系统性作用(例如造血作用)(参见试验例2和3)。

[0343] 取决于用法,本发明的药物组合物以各种不同的剂型使用。作为此类剂型,可以示例的是例如粉剂、颗粒剂、细颗粒剂、干糖浆、片剂、胶囊、注射剂、液体、软膏、栓剂、膏药和灌肠剂。

[0344] 本发明的药物组合物包含由式(I)表示的化合物或其可药用盐作为活性成分。

[0345] 本发明的药物组合物可以使用由式(I)表示的化合物或其可药用盐和至少一种药用添加剂来制备。所述药物组合物可以根据剂型,按照公知的制剂程序,通过用适合的药用添加剂例如赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、稀释剂、缓冲剂、等渗剂、防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂和增溶剂进行适合的混合、稀释或溶解来配制。

[0346] 当将本发明的药物组合物用于治疗时,所述由式(I)表示的化合物或其可药用盐的剂量根据每位患者的年龄、性别、体重、障碍的程度和治疗适合地决定。每日剂量可以被分成每日1、2、3或4次并给药。优选地,本发明的药物组合物口服给药。

[0347] 在口服给药的情况下,用于成年人的剂量可以在例如每天0.1至1000mg的范围内确定。在一个实施方式中,所述口服给药剂量可以在每天1至500mg、优选地每天10至200mg的范围内确定。

[0348] 在肠胃外给药的情况下,用于成年人的剂量可以在例如每天0.1至1000mg的范围内确定。在一个实施方式中,所述肠胃外给药剂量可以在每天0.5至200mg、优选地每天1至20mg的范围内确定。

[0349] 在一个实施方式中,本发明的药物组合物也可以与PHD抑制剂之外的任何其他药物相组合使用。作为相组合用于治疗炎症性肠病的此类其他药物,可以示例的是例如5-ASA、甾类、免疫抑制剂、抗TNF-α抗体、Janus激酶抑制剂和$\alpha_4\beta_7$整合蛋白抗体。

[0350] 当由式(I)表示的化合物或其可药用盐与所述其他药物组合使用时,它们可以作为包含这些活性成分的制剂或作为从每种活性成分各自分开地配制的制剂给药。在分开配制时,这些制剂可以分开或同时给药。此外,所述由式(I)表示的化合物或其可药用盐的剂量可以根据所述组合使用的其他药物的剂量适当的减少。

[0351] 所述由式(I)表示的化合物可以各自被适合地转变成前体药物并使用。例如,由式

(I)表示的化合物的前体药物也可以通过使用用于前体药物制备的相应试剂例如卤化物来引入形成前体药物的基团并纯化来制备。作为所述形成前体药物的基团,可以示例的是例如在Hirokawa Shoten出版的《药物开发》(Development of medicine)1990,Vol.7,pp.163-198中描述的基团。

具体实施方式

[0352] 实施例

[0353] 本发明通过下述实施例进一步更详细地说明。然而,本发明不限于此。

[0354] 除了可商购的试剂之外,在下述实施例中描述的化合物名称使用ChemDraw Professional(PerkinElmer)、MarvinSketch(ChemAxon)等来命名。

[0355] 参考例A-1

[0356] (S)-3-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0357] 在冰冷却下向NMP(100mL)添加2-氟-3-硝基吡啶(10.00g)、(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(13.10g)和碳酸钾(11.67g)。将所述反应混合物在150℃搅拌1小时。允许所述反应混合物冷却至室温。向所述反应混合物添加乙酸乙酯和水,并将所述混合物搅拌。将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,以给出标题化合物(21.70g)。

[0358] 参考例A-2

[0359] (R)-3-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0360] 将2-氟-3-硝基吡啶(2.00g)、(R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.62g)、碳酸钾(2.33g)和NMP(15mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土(注册商标)过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=95/5-70/30),以给出标题化合物(3.61g)。

[0361] 参考例A-3

[0362] 4-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0363] 将2-氟-3-硝基吡啶(1.00g)、4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.41g)、碳酸钾(1.94g)和DMF(10mL)的混合物在微波辐射下在120℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,以给出标题化合物(2.25g)。

[0364] 参考例A-4

[0365] 3-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0366] 所述标题化合物以与参考例A-3中所述相似的方式,使用3-氨基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯来制备。

[0367] 参考例A-5

[0368] (3R,4R)-3-氟-4-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0369] 将2-氟-3-硝基吡啶(0.69g)、(3R,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

(1.00g)、碳酸钾(1.35g)和DMF(10mL)的混合物在微波辐射下在80℃搅拌1小时。向所述反应混合物添加乙酸乙酯和水,并将所述混合物搅拌。将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),以给出标题化合物(1.40g)。

[0370] 参考例A-6

[0371] (S)-3-((3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯将2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶(1.00g)、(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.82g)、碳酸钾(1.22g)和DMF(10mL)的混合物在微波辐射下在80℃搅拌1小时。向所述反应混合物添加乙酸乙酯和水,并将所述混合物搅拌。将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),以给出标题化合物(1.66g)。

[0372] 参考例A-7

[0373] 4-甲基-4-((3-硝基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0374] 所述标题化合物以与参考例A-5中所述相似的方式,使用4-氨基-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4R)-3-氨基-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯来制备。

[0375] 参考例A-8

[0376] (S)-6-((1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氨基)-5-硝基吡啶甲酸甲酯

[0377] 将6-氯-5-硝基吡啶甲酸甲酯(1.00g)、(S)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.86g)、碳酸钾(1.27g)和DMF(10mL)的混合物在微波辐射下在120℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,以给出标题化合物(1.47g)。

[0378] 参考例A-9

[0379] (S)-3-((5-甲基-3-硝基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0380] 所述标题化合物以与参考例A-6中所述相似的方式,使用2-氯-5-甲基-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶来制备。

[0381] 参考例A-10

[0382] (S)-3-((5-甲氧基-3-硝基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0383] 所述标题化合物以与参考例A-6中所述相似的方式,使用2-氯-5-甲氧基-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶来制备。

[0384] 参考例B-1

[0385] (S)-3-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0386] 在氩气气氛下向参考例A-1(21.70g)和乙醇(300mL)的混合物添加10%碳载钯(2.17g,湿重)。将所述混合物在氢气气氛下在室温搅拌6小时。将所述反应混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩,以给出标题化合物(19.74g)。

[0387] 参考例B-2

[0388] (R)-3-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0389] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-2代替参考例A-1来制备。

[0390] 参考例B-3

[0391] 4-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0392] 在氩气气氛下向参考例A-3(2.25g)、乙醇(20mL)和THF(10mL)的混合物添加10％碳载钯(0.22g,湿重)。将所述混合物在氢气气氛下在室温搅拌7小时。将所述反应混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩,以给出标题化合物(2.06g)。

[0393] 参考例B-4

[0394] 3-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0395] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-4代替参考例A-1来制备。

[0396] 参考例B-5

[0397] (3R,4R)-3-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)-4-氟吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0398] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-5代替参考例A-1来制备。

[0399] 参考例B-6

[0400] (S)-3-((3-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0401] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-6代替参考例A-1来制备。

[0402] 参考例B-7

[0403] 4-((3-氨基吡啶-2-基)氨基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0404] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-7代替参考例A-1来制备。

[0405] 参考例B-8

[0406] (S)-5-氨基-6-((1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)氨基)吡啶甲酸甲酯

[0407] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-8代替参考例A-1来制备。

[0408] 参考例B-9

[0409] (S)-3-((3-氨基-5-甲基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0410] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-9代替参考例A-1来制备。

[0411] 参考例B-10

[0412] (S)-3-((3-氨基-5-甲氧基吡啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0413] 所述标题化合物以与参考例B-1中所述相似的方式,使用参考例A-10代替参考例A-1来制备。

[0414] 参考例C-1

[0415] (S)-3-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0416] 在冰冷却和搅拌下向参考例B-1(19.59g)和THF(200mL)的混合物添加CDI(22.82g)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,30mL),并将得到的混合物搅拌10分钟。向所述反应混合物添加盐酸(2mol/L,75mL)。在搅拌后,将所述混合物在减压下浓缩。向得到的混合物添加水,并将所述混合物用

乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝50/50-0/100)，以给出标题化合物(17.61g)。MS(ESI_APCI,m/z):303(M-H)⁻

[0417] 参考例C-2

[0418] (R)-3-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0419] 向参考例B-2(3.68g)和THF(20mL)的化合物添加CDI(4.28g)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,4mL)，并将得到的混合物搅拌5分钟。向所述反应混合物添加盐酸(2mol/L,10mL)，并将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝50/50-0/100)，以给出标题化合物(4.00g)。MS(ESI_APCI,m/z):303(M-H)⁻

[0420] 参考例C-3

[0421] 4-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0422] 向参考例B-3(2.06g)和THF(30mL)的化合物添加CDI(2.29g)。将所述反应混合物在室温搅拌1小时。向所述反应混合物添加水，并将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(1.96g)。MS(ESI_APCI,m/z):317(M-H)⁻

[0423] 参考例C-4

[0424] 3-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0425] 所述标题化合物以与参考例C-1中所述相似的方式，使用参考例B-4代替参考例B-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):289(M-H)⁻

[0426] 参考例C-5

[0427] (3R,4R)-3-氟-4-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0428] 所述标题化合物以与参考例C-2中所述相似的方式，使用参考例B-5代替参考例B-2来制备。MS(ESI_APCI,m/z):321(M-H)⁻

[0429] 参考例C-6

[0430] (S)-3-(2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0431] 所述标题化合物以与参考例C-2中所述相似的方式，使用参考例B-6代替参考例B-2来制备。MS(ESI_APCI,m/z):371(M-H)⁻

[0432] 参考例C-7

[0433] 4-甲基-4-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0434] 所述标题化合物以与参考例C-2中所述相似的方式，使用参考例B-7代替参考例B-2来制备。MS(ESI_APCI,m/z):331(M-H)⁻

[0435] 参考例C-8

[0436] (S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0437] 所述标题化合物以与参考例C-3中所述相似的方式，使用参考例B-8代替参考例B-3来制备。MS(ESI_APCI,m/z):361(M-H)⁻

[0438] 参考例C-9

[0439] (S)-3-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0440] 所述标题化合物以与参考例C-2中所述相似的方式，使用参考例B-9代替参考例B-2来制备。MS(ESI_APCI,m/z):317(M-H)⁻

[0441] 参考例C-10

[0442] (S)-3-(6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0443] 所述标题化合物以与参考例C-2中所述相似的方式，使用参考例B-10代替参考例B-2来制备。MS(ESI_APCI,m/z):333(M-H)⁻

[0444] 参考例D-1

[0445] (S)-3-(1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0446] 将参考例C-1(168mg)、(4-氯-2-甲基苯基)硼酸(282mg)、乙酸铜(II)(201mg)、三乙胺(0.383mL)和二氯甲烷(3mL)的混合物在室温搅拌3小时。向所述反应混合物添加水和盐酸(1mol/L)。在搅拌后，将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-50/50)，以给出标题化合物(114mg)。

[0447] 参考例D-2

[0448] (S)-3-(1-(4-氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0449] 将参考例C-1(500mg)、1-氯-4-碘苯(431mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.212mL)、碘化亚铜(I)(375mg)、碳酸钾(681mg)和乙腈(10mL)的混合物在微波辐射下在90℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后，将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-50/50)，以给出标题化合物(583mg)。

[0450] 参考例D-3

[0451] (R)-3-(1-(4-氯-2-甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0452] 所述标题化合物以与参考例D-1中所述相似的方式，使用参考例C-2代替参考例C-1来制备。

[0453] 参考例D-4

[0454] (S)-3-(1-(4-氯-2-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0455] 将参考例C-1(100mg)、5-氯-2-碘苯酚(125mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.042mL)、碘化亚铜(I)(75mg)、碳酸钾(136mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌2小时。

将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=35/65),以给出标题化合物(61mg)。

[0456] 参考例D-5

[0457] (S)-3-(1-(4-氯-3-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0458] 将参考例C-1(100mg)、2-氯-5-碘苯酚(100mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.042mL)、碘化亚铜(I)(75mg)、碳酸钾(136mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=35/65),以给出标题化合物(135mg)。

[0459] 参考例D-6

[0460] (S)-3-(1-(6-氯吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0461] 将参考例C-1(100mg)、2-氯-5-碘吡啶(94mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.042mL)、碘化亚铜(I)(75mg)、碳酸钾(136mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=35/65),以给出标题化合物(117mg)。

[0462] 参考例D-7

[0463] (R)-3-(1-(6-氯吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0464] 将参考例C-2(500mg)、2-氯-5-碘吡啶(433mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.212mL)、碘化亚铜(I)(375mg)、碳酸钾(681mg)和乙腈(10mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-45/55),以给出标题化合物(420mg)。

[0465] 参考例E-1

[0466] (S)-3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0467] 将参考例C-1(113mg)、4-碘-1,1'-联苯(125mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.048mL)、碘化亚铜(I)(85mg)、碳酸钾(154mg)和乙腈(4mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(138mg)。

[0468] 参考例E-2

[0469] (R)-3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-

基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0470] 所述标题化合物以与参考例E-1中所述相似的方式,使用参考例C-2代替参考例C-1来制备。

[0471] 参考例E-3

[0472] (S)-3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0473] 所述标题化合物以与参考例E-1中所述相似的方式,使用碘苯代替4-碘-1,1'-联苯来制备。

[0474] 参考例E-4

[0475] 4-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0476] 所述标题化合物以与参考例E-1中所述相似的方式,使用参考例C-3代替参考例C-1来制备。

[0477] 参考例E-5

[0478] 3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0479] 将参考例C-4(100mg)、4-碘-1,1'-联苯(96mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.044mL)、碘化亚铜(I)(79mg)、碳酸钾(143mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(105mg)。

[0480] 参考例E-6

[0481] (S)-3-(1-(4-(甲氧基羰基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0482] 将参考例C-1(200mg)、4-碘苯甲酸甲酯(172mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.085mL)、碘化亚铜(I)(150mg)、碳酸钾(272mg)和乙腈(1mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-45/55),以给出标题化合物(271mg)。

[0483] 参考例E-7

[0484] (S)-3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0485] 将参考例C-1(100mg)、1-碘-4-甲氧基苯(85mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.042mL)、碘化亚铜(I)(75mg)、碳酸钾(136mg)和乙腈(1mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和盐酸(1mol/L)的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/

20-50/50)，以给出标题化合物(119mg)。

[0486] 参考例E-8

[0487] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0488] 将参考例C-8(100mg)、4-碘-1,1'-联苯(93mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.036mL)、碘化亚铜(I)(63mg)、碳酸钾(114mg)和乙腈(1mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后，将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-45/55)，以给出标题化合物(120mg)。

[0489] 参考例E-9

[0490] 4-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0491] 将参考例C-7(50mg)、4-碘-1,1'-联苯(51mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.019mL)、碘化亚铜(I)(34mg)、碳酸钾(50mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯中，并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤，并将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-40/60)，以给出标题化合物(70mg)。

[0492] 参考例E-10

[0493] (S)-3-(6-甲氧基-1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0494] 将参考例C-10(136mg)、4'-溴-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(131mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.053mL)、碘化亚铜(I)(94mg)、碳酸钾(136mg)和乙腈(1mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯中，并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤，并将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-25/75)，以给出标题化合物(128mg)。

[0495] 参考例E-11

[0496] (3R,4R)-3-氟-4-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0497] 所述标题化合物以与参考例E-10中所述相似的方式，使用参考例C-5代替参考例C-10来制备。

[0498] 参考例E-12

[0499] (S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0500] 所述标题化合物以与参考例E-10中所述相似的方式，使用参考例C-6代替参考例C-10来制备。

[0501] 参考例E-13

[0502] (S)-3-(1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0503] 将参考例D-1(114mg)、苯基硼酸(39mg)、Pd(amphos)Cl_2(19mg)、碳酸钠(68mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(87mg)。

[0504] 参考例E-14

[0505] (S)-3-(1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0506] 将参考例D-2(100mg)、邻甲苯基硼酸(39mg)、Pd(amphos)Cl_2(17mg)、碳酸钠(61mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(105mg)。

[0507] 参考例E-15

[0508] (R)-3-(1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0509] 所述标题化合物以与参考例E-13中所述相似的方式,使用参考例D-3代替参考例D-1来制备。

[0510] 参考例E-16

[0511] (S)-3-(1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0512] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用(4-氟苯基)硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0513] 参考例E-17

[0514] (S)-3-(1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0515] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用(4-甲氧基苯基)硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0516] 参考例E-18

[0517] (S)-3-(2-氧代-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0518] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用(2-(三氟甲基)苯基)硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0519] 参考例E-19

[0520] (S)-3-(1-(4'-氰基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0521] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用(4-氰基苯基)硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0522] 参考例E-20

[0523] (S)-3-(2-氧代-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0524] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用(4-(三氟甲氧基)苯基)硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0525] 参考例E-21

[0526] (S)-3-(1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0527] 所述标题化合物以与参考例E-1中所述相似的方式,使用4'-碘-[1,1'-联苯]-4-醇代替4-碘-1,1'-联苯来制备。

[0528] 参考例E-22

[0529] (S)-3-(2-氧代-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0530] 所述标题化合物以与参考例E-14中所述相似的方式,使用4-吡啶基硼酸代替邻甲苯基硼酸来制备。

[0531] 参考例E-23

[0532] (S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0533] 将参考例D-2(200mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(104mg)、Pd(amphos)Cl_2(34mg)、碳酸钠(123mg)、DMF(2mL)和水(0.2mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(212mg)。

[0534] 参考例E-24

[0535] (R)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0536] 所述标题化合物以与参考例E-23中所述相似的方式,使用参考例D-3代替参考例D-2来制备。

[0537] 参考例E-25

[0538] (S)-3-(1-(3-羟基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0539] 将参考例D-4(61mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(31mg)、Pd(amphos)Cl_2(10mg)、碳酸钠(36mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-35/65),以给出标题化合物(55mg)。

[0540] 参考例E-26

[0541] (S)-3-(1-(2-羟基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0542] 将参考例D-5(135mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(113mg)、Pd(amphos)Cl_2(22mg)、碳酸钠(80mg)、NMP(3mL)和水(0.3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌5小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-30/70),以给出标题化合物(122mg)。

[0543] 参考例E-27

[0544] (S)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0545] 将参考例D-6(117mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(61mg)、Pd(amphos)Cl_2(20mg)、碳酸钠(72mg)、DMF(3mL)和水(0.3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-30/70),以给出标题化合物(95mg)。

[0546] 参考例E-28

[0547] (S)-3-(1-(4'-羟基-3'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0548] 将参考例D-2(121mg)、2-羟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(98mg)、Pd(amphos)Cl_2(21mg)、碳酸钠(75mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-30/70),以给出标题化合物(71mg)。

[0549] 参考例E-29

[0550] (S)-3-(1-(2'-羟基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0551] 将参考例D-2(200mg)、3-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(147mg)、Pd(amphos)Cl_2(34mg)、碳酸钠(123mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-35/65),以给出标题化合物(165mg)。

[0552] 参考例E-30

[0553] (S)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0554] 将参考例D-6(353mg)、(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)硼酸(198mg)、Pd(amphos)Cl_2(60mg)、碳酸钠(216mg)、DMF(10mL)和水(1mL)的混合物在微波辐射下在120℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙

酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-35/65)，以给出标题化合物(406mg)。

[0555] 参考例K-19

[0556] (S)-3-(1-(4-氯-3-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0557] 向参考例D-5(1.29g)和THF(15mL)的混合物添加DIPEA(1.55mL)和氯甲基甲基醚(0.34mL)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-50/50)，以给出标题化合物(1.33g)。

[0558] 参考例E-31

[0559] (S)-3-(1-(3'-氰基-4'-羟基-2-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0560] 将参考例K-19(500mg)、2-羟基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲腈(387mg)、Pd(amphos)Cl_2(75mg)、碳酸钠(268mg)、DMF(10mL)和水(1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后，将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-40/60)，以给出标题化合物(332mg)。

[0561] 参考例E-32

[0562] (S)-3-(1-(6-(3-氰基-4-羟基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0563] 所述标题化合物以与参考例E-31中所述相似的方式，使用参考例D-6代替参考例K-19来制备。

[0564] 参考例K-20

[0565] (S)-3-(1-(4-氯-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0566] 所述标题化合物以与参考例K-19中所述相似的方式，使用参考例D-4代替参考例D-5来制备。

[0567] 参考例E-33

[0568] (S)-3-(1-(3'-氰基-4'-羟基-3-(甲氧基甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0569] 所述标题化合物以与参考例E-31中所述相似的方式，使用参考例K-20代替参考例K-19来制备。

[0570] 参考例K-2

[0571] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸

[0572] 向参考例E-8(251mg)、甲醇(0.5mL)、THF(0.5mL)和水(1mL)的混合物添加单水合氢氧化锂(103mg)。将所述反应混合物在室温搅拌3小时。向所述反应混合物添加盐酸

(2mol/L,1.2mL)。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,以给出标题化合物(227mg)。

[0573] 参考例E-34

[0574] (S)-3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨甲酰基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0575] 向参考例K-2(100mg)和DMF(1mL)的混合物添加EDC-HCl(77mg)、HOBt-H_2O(61mg)、三乙胺(0.139mL)和4-氨基四氢吡喃(24mg)。将所述反应混合物在室温搅拌4小时。向所述反应混合物添加水和乙酸乙酯。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),以给出标题化合物(19mg)。

[0576] 参考例E-35

[0577] (S)-3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0578] 所述标题化合物以与参考例E-34中所述相似的方式,使用甘氨酸甲酯盐酸盐代替4-氨基四氢吡喃来制备。

[0579] 参考例E-36

[0580] (R)-3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0581] 将参考例D-7(420mg)、(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(236mg)、Pd(amphos)Cl_2(72mg)、碳酸钠(257mg)、DMF(10mL)和水(1mL)的混合物在微波辐射下在120℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-40/60),以给出标题化合物(377mg)。

[0582] 参考例E-37

[0583] (S)-3-(1-(萘-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0584] 将参考例C-1(200mg)、2-溴萘(136mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.085mL)、碘化亚铜(I)(150mg)、碳酸钾(218mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中。在搅拌后,将所述混合物通过Celite硅藻土过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(250mg)。

[0585] 参考例E-38

[0586] (S)-3-(1-([1,1'-联苯]-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0587] 将参考例C-1(200mg)、3-溴-1,1'-联苯(153mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.085mL)、碘化亚铜(I)(150mg)、碳酸钾(218mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过

Celite硅藻土过滤，并将滤液在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-50/50)，以给出标题化合物(345mg)。

[0588] 参考例E-39

[0589] (S)-3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0590] 所述标题化合物以与参考例E-10中所述相似的方式，使用参考例C-9代替参考例C-10来制备。

[0591] 参考例F-1

[0592] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0593] 将参考例E-1(138mg)和氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液，1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩，以给出标题化合物(110mg)。MS(ESI_APCI,m/z):357$(M+H)^+$

[0594] 参考例F-2

[0595] (R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0596] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式，使用参考例E-2代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):357$(M+H)^+$

[0597] 参考例F-3

[0598] (S)-1-苯基-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0599] 将参考例E-3(360mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液，2mL)和甲醇(2mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩，以给出标题化合物(400mg)。MS(ESI_APCI,m/z):281$(M+H)^+$

[0600] 参考例F-4

[0601] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0602] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式，使用参考例E-4代替参考例E-3来制备。MS(ESI_APCI,m/z):371$(M+H)^+$

[0603] 参考例F-5

[0604] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(氮杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0605] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式，使用参考例E-5代替参考例E-3来制备。MS(ESI_APCI,m/z):343$(M+H)^+$

[0606] 参考例F-6

[0607] (S)-4-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0608] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式，使用参考例E-6代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):339$(M+H)^+$

[0609] 参考例F-7

[0610] (S)-1-(4-甲氧基苯基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0611] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-7代替参考例E-3来制备。

[0612] 参考例F-8

[0613] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯盐酸盐

[0614] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-8代替参考例E-3来制备。

[0615] 参考例F-9

[0616] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0617] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-9代替参考例E-3来制备。

[0618] 参考例F-10

[0619] (S)-4'-(6-甲氧基-2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0620] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-10代替参考例E-3来制备。

[0621] 参考例F-11

[0622] 4'-(3-((3R,4R)-4-氟吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0623] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-11代替参考例E-3来制备。

[0624] 参考例F-12

[0625] (S)-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0626] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-12代替参考例E-3来制备。

[0627] 参考例F-13

[0628] (S)-1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0629] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-13代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):371$(M+H)^+$

[0630] 参考例F-14

[0631] (S)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0632] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-14代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):371$(M+H)^+$

[0633] 参考例F-15

[0634] (R)-1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0635] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-15代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):371$(M+H)^+$

[0636] 参考例F-16

[0637] (S)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0638] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-16代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):375$(M+H)^+$

[0639] 参考例F-17

[0640] (S)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0641] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-17代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):387$(M+H)^+$

[0642] 参考例F-18

[0643] (S)-3-(吡咯烷-3-基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0644] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-18代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):425$(M+H)^+$

[0645] 参考例F-19

[0646] (S)-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈盐酸盐

[0647] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-19代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):382$(M+H)^+$

[0648] 参考例F-20

[0649] (S)-3-(吡咯烷-3-基)-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0650] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-20代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):441$(M+H)^+$

[0651] 参考例F-21

[0652] (S)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0653] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-21代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):373$(M+H)^+$

[0654] 参考例F-22

[0655] (S)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0656] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-22代替参考例

E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):358(M+H)$^+$

[0657] 参考例F-23

[0658] (S)-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0659] 将参考例E-23(212mg)和氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)的混合物在室温搅拌1小时。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(205mg)。MS(ESI_APCI,m/z):415(M+H)$^+$

[0660] 参考例F-24

[0661] (R)-3'-甲基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0662] 所述标题化合物以与参考例F-1中所述相似的方式,使用参考例E-24代替参考例E-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):429(M+H)$^+$

[0663] 参考例F-25

[0664] (S)-3'-羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0665] 将参考例E-25(55mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(59mg)。

[0666] 参考例F-26

[0667] (S)-2'-羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0668] 将参考例E-26(122mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(147mg)。

[0669] 参考例F-27

[0670] (S)-4-(5-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0671] 将参考例E-27(95mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(126mg)。

[0672] 参考例F-28

[0673] (S)-4-羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯盐酸盐

[0674] 将参考例E-28(71mg)和氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(67mg)。

[0675] 参考例F-29

[0676] (S)-2-羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0677] 将参考例E-29(165mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(147mg)。

[0678] 参考例F-30

[0679] (S)-3-甲基-4-(5-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡

啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0680] 将参考例E-30(406mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,3mL)和甲醇(2mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(308mg)。

[0681] 参考例F-31

[0682] (S)-2',4-二羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈盐酸盐

[0683] 将参考例E-31(332mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,3mL)和甲醇(2mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(384mg)。

[0684] 参考例F-32

[0685] (S)-2-羟基-5-(5-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲腈盐酸盐

[0686] 将参考例E-32(472mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,2mL)和甲醇(2mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(349mg)。

[0687] 参考例F-33

[0688] (S)-3',4-二羟基-4'-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-3-甲腈盐酸盐

[0689] 将参考例E-33(77mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(73mg)。

[0690] 参考例F-34

[0691] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐

[0692] 将参考例E-34(19mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌1小时。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(18mg)。

[0693] 参考例F-35

[0694] (S)-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-羰基)甘氨酸甲酯盐酸盐

[0695] 将参考例E-35(91mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,1mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌1小时。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(79mg)。

[0696] 参考例F-36

[0697] (R)-4-(5-(2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯盐酸盐

[0698] 将参考例E-36(377mg)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,2mL)和甲醇(1mL)的混合物在室温搅拌1小时。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(418mg)。

[0699] 参考例F-37

[0700] (S)-1-(萘-2-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0701] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-37代替参考例E-3来制备。

[0702] 参考例F-38

[0703] (S)-1-([1,1'-联苯]-3-基)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0704] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-38代替参考例E-3来制备。

[0705] 参考例F-39

[0706] (S)-4'-(6-甲基-2-氧代-3-(吡咯烷-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯盐酸盐

[0707] 所述标题化合物以与参考例F-3中所述相似的方式,使用参考例E-39代替参考例E-3来制备。

[0708] 参考例G-1

[0709] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0710] 向参考例F-1(30mg)、2-甲酰基异烟酸甲酯(25mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(65mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-45/55),以给出标题化合物(26mg)。MS(ESI_APCI,m/z):506$(M+H)^+$

[0711] 参考例G-2

[0712] (S)-6-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)烟酸甲酯

[0713] 所述标题化合物以与参考例G-1中所述相似的方式,使用6-甲酰基烟酸甲酯代替2-甲酰基异烟酸甲酯来制备。MS(ESI_APCI,m/z):506$(M+H)^+$

[0714] 参考例G-3

[0715] (S)-2-((3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0716] 所述标题化合物以与参考例G-1中所述相似的方式,使用参考例F-7代替参考例F-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):460$(M+H)^+$

[0717] 参考例G-4

[0718] (S)-2-((3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0719] 所述标题化合物以与参考例G-1中所述相似的方式,使用参考例F-3代替参考例F-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):430$(M+H)^+$

[0720] 参考例J-1

[0721] 1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0722] 将1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(5.00g)、叔丁醇(37.7mL)、吡啶(16.0mL)和TsCl(15.11g)的混合物在室温搅拌过夜。向所述反应混合物添加水和乙酸乙酯。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩,以给出标题化合物(6.24g)。

[0723] 参考例J-2

[0724] 2-甲酰基-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0725] 在干冰/丙酮浴中，在-70℃或更低温度下向参考例J-1(5.82g)、DMF(7.43mL)和THF(60mL)的混合物逐滴缓慢添加LDA(1.0mol/L，THF/正己烷溶液，48mL)。将反应混合物在冰冷却下搅拌10分钟。再次在干冰/丙酮浴中，在-70℃或更低温度下向所述反应混合物逐滴缓慢添加LDA(1.0mol/L，THF/正己烷溶液，16mL)和DMF(1mL)。将反应混合物在冰冷却下搅拌10分钟。向所述反应混合物添加饱和氯化铵水溶液。在搅拌5分钟后，将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩，以给出标题化合物(6.72g)。

[0726] 参考例G-6

[0727] 2-((4-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0728] 向参考例F-9(67mg)、THF(1mL)和三乙胺(0.112mL)的混合物添加参考例J-2(41mg)和$NaBH(OAc)_3$(68mg)。将所述反应混合物在室温搅拌1小时。向所述反应混合物添加甲醇，并将所述混合物在室温搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(73mg)。MS(ESI_APCI,m/z):579$(M+H)^+$

[0729] 参考例G-7

[0730] (S)-2-((3-(6-甲氧基-1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0731] 所述标题化合物以与参考例G-6中所述相似的方式，使用参考例F-10代替参考例F-9来制备。MS(ESI_APCI,m/z):639$(M+H)^+$

[0732] 参考例G-8

[0733] 2-(((3R,4R)-3-氟-4-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0734] 所述标题化合物以与参考例G-6中所述相似的方式，使用参考例F-11代替参考例F-9来制备。MS(ESI_APCI,m/z):627$(M+H)^+$

[0735] 参考例G-9

[0736] (S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0737] 所述标题化合物以与参考例G-6中所述相似的方式，使用参考例F-12代替参考例F-9来制备。MS(ESI_APCI,m/z):677$(M+H)^+$

[0738] 参考例G-14

[0739] (S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0740] 所述标题化合物以与参考例G-1中所述相似的方式，使用参考例F-23代替参考例F-1来制备。MS(ESI_APCI,m/z):564$(M+H)^+$

[0741] 参考例G-16

[0742] (S)-2-((3-(1-(2-羟基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二

氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0743] 向参考例F-26(200mg)、2-甲酰基异烟酸甲酯(141mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(363mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/80/200),以给出标题化合物(207mg)。MS(ESI_APCI,m/z):580$(M+H)^+$

[0744] 参考例G-17

[0745] (S)-2-((3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0746] 所述标题化合物以与参考例G-16中所述相似的方式,使用参考例F-27代替参考例F-26来制备。MS(ESI_APCI,m/z):565$(M+H)^+$

[0747] 参考例G-18

[0748] (S)-2-((3-(1-(3-羟基-4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0749] 向参考例F-25(502mg)、参考例J-2(339mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(912mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(450mg)。MS(ESI_APCI,m/z):625$(M+H)^+$

[0750] 参考例G-19

[0751] (S)-2-((3-(1-(6-(4-(甲氧基羰基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0752] 向参考例F-30(308mg)、参考例J-2(221mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(561mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(3mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(558mg)。MS(ESI_APCI,m/z):624$(M+H)^+$

[0753] 参考例G-20

[0754] (S)-2-((3-(1-(3'-氰基-2,4'-二羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0755] 向参考例F-31(150mg)、2-甲酰基异烟酸甲酯(110mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(283mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/50/50),以给出标题化合物(188mg)。MS(ESI_APCI,m/z):563$(M+H)^+$

[0756] 参考例G-21

[0757] (S)-2-((3-(1-(6-(3-氰基-4-羟基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0758] 向参考例F-32(200mg)、2-甲酰基异烟酸甲酯(152mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物

添加$NaBH(OAc)_3$(390mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/50/50),以给出标题化合物(495mg)。MS(ESI_APCI,m/z):548$(M+H)^+$

[0759] 参考例G-22

[0760] (S)-2-((3-(1-(3'-氰基-3,4'-二羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸甲酯

[0761] 向参考例F-33(63mg)、2-甲酰基异烟酸甲酯(46mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(119mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/50/50),以给出标题化合物(77mg)。MS(ESI_APCI,m/z):563$(M+H)^+$

[0762] 参考例G-23

[0763] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(萘-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0764] 所述标题化合物以与参考例G-6中所述相似的方式,使用参考例F-37代替参考例F-9来制备。MS(ESI_APCI,m/z):525$(M+H)^+$

[0765] 参考例G-24

[0766] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0767] 所述标题化合物以与参考例G-6中所述相似的方式,使用参考例F-38代替参考例F-9来制备。MS(ESI_APCI,m/z):551$(M+H)^+$

[0768] 参考例H-1

[0769] (S)-3-(吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0770] 将参考例C-1(3.00g)、氯化氢(4mol/L,1,4-二噁烷溶液,10mL)和甲醇(4mL)的混合物在室温搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(2.80g)。

[0771] 参考例I-1

[0772] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0773] 将参考例H-1(2.68g)、参考例J-2(3.05g)、THF(30mL)和三乙胺(4.67mL)的混合物在室温搅拌10分钟。向所述反应混合物添加$NaBH(OAc)_3$(3.55g),并将所述混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇,并将所述混合物在室温搅拌1小时。将所述反应混合物在减压下浓缩。向所述残留物添加乙酸乙酯和水。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=95/5/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(3.52g)。

[0774] 参考例G-25

[0775] (S)-2-((3-(1-(4-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0776] 将参考例I-1(100mg)、4-溴-N,N-二甲基苯胺(55mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.032mL)、碘化亚铜(I)(57mg)、碳酸钾(83mg)和乙腈(3mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),以给出标题化合物(77mg)。MS(ESI_APCI,m/z):518$(M+H)^+$

[0777] 参考例G-26

[0778] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0779] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-碘-4-苯氧基苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):567$(M+H)^+$

[0780] 参考例G-27

[0781] (S)-2-((3-(1-(4-苯甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0782] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-苯甲基-4-碘苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):565$(M+H)^+$

[0783] 参考例G-28

[0784] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(对甲苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0785] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-碘-4-甲基苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):489$(M+H)^+$

[0786] 参考例G-29

[0787] (S)-2-((3-(1-(4-氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0788] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-氯-4-碘苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):509$(M+H)^+$

[0789] 参考例G-30

[0790] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-(甲硫基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0791] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用4-碘苯甲硫醚代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):521$(M+H)^+$

[0792] 参考例G-31

[0793] (S)-2-((3-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0794] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-溴-4-(乙基磺酰基)苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):567$(M+H)^+$

[0795] 参考例G-32

[0796] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0797] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用1-溴-4-(三氟甲氧基)苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):559(M+H)$^+$

[0798] 参考例G-33

[0799] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0800] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用1-溴-4-(三氟甲基)苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):543(M+H)$^+$

[0801] 参考例G-34

[0802] (S)-2-((3-(1-(4-氰基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0803] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用4-溴苯甲腈代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):500(M+H)$^+$

[0804] 参考例G-35

[0805] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-硝基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0806] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用1-溴-4-硝基苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):520(M+H)$^+$

[0807] 参考例G-36

[0808] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(喹啉-3-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0809] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用3-溴喹啉代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):526(M+H)$^+$参考例G-37

[0810] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-吗啉基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0811] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用4-(4-碘苯基)吗啉代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。

[0812] 参考例G-38

[0813] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-苯基环己基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0814] 在冰冷却和搅拌下向参考例I-1(100mg)、4-苯基环己-1-醇(44mg)、三苯基膦(99mg)和THF(3mL)的混合物缓慢添加DEAD(40％，在甲苯中，0.171mL)。将所述反应混合物在相同温度下搅拌10分钟，然后在室温搅拌2小时。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(59mg)。MS(ESI_APCI,m/z):557(M+H)$^+$

[0815] 参考例G-39

[0816] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-乙烯基苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0817] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式，使用1-溴-4-乙烯基苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):501(M+H)$^+$

[0818] 参考例G-40

[0819] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0820] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用3-溴噻吩代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):481(M+H)$^+$

[0821] 参考例G-41

[0822] (S)-2-((3-(1-苯甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0823] 所述标题化合物以与参考例G-38中所述相似的方式,使用苯甲醇代替4-苯基环己-1-醇来制备。MS(ESI_APCI,m/z):489(M+H)$^+$

[0824] 参考例G-42

[0825] (S)-2-((3-(1-(4-环丙基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0826] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用1-溴-4-环丙基苯代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):515(M+H)$^+$

[0827] 参考例G-43

[0828] (S)-2-((3-(1-(4-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0829] 所述标题化合物以与参考例G-25中所述相似的方式,使用4-溴苯酚代替4-溴-N,N-二甲基苯胺来制备。MS(ESI_APCI,m/z):491(M+H)$^+$

[0830] 参考例G-44

[0831] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0832] 将参考例G-29(50mg)、4-(甲磺酰基氨基)苯基硼酸(25mg)、Pd(amphos)Cl_2(6.8mg)、碳酸钠(25mg)、DMF(1mL)和水(0.1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在水和乙酸乙酯的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(37mg)。MS(ESI_APCI,m/z):644(M+H)$^+$

[0833] 参考例G-45

[0834] (S)-2-((3-(1-(4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0835] 向参考例F-39(72mg)和THF(3mL)的混合物添加三乙胺(0.065mL)和参考例J-2(36mg)。将所述反应混合物在室温搅拌5分钟。向所述反应混合物添加$NaBH(OAc)_3$(98mg),并将所述混合物在室温搅拌20分钟。向所述反应混合物添加甲醇,并将所述混合物搅拌5分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-30/70),以给出标题化合物(65mg)。MS(ESI_APCI,m/z):623(M+H)$^+$

[0836] 参考例G-46

[0837] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨甲酰基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0838] 向参考例F-34(18mg)、三乙胺(0.024mL)和THF(1.0mL)的混合物添加参考例J-2(8.7mg)和$NaBH(OAc)_3$(15mg)。将所述反应混合物在室温搅拌1小时。向所述反应混合物添加甲醇,并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(20mg)。MS(ESI_APCI,m/z):678$(M+H)^+$

[0839] 参考例G-47

[0840] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

[0841] 向参考例F-35(79mg)、三乙胺(0.11mL)和THF(1.0mL)的混合物添加参考例J-2(40mg)和$NaBH(OAc)_3$(67mg)。将所述反应混合物在室温搅拌1小时。向所述反应混合物添加甲醇,并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),以给出标题化合物(92mg)。

[0842] 参考例K-1

[0843] (S)-(4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲基)甘氨酸甲酯

[0844] 将实施例21(50mg)、甘氨酸甲酯盐酸盐(15mg)、EDC-HCl(31mg)、$HOBt-H_2O$(22mg)、三乙胺(0.119mL)和DMF(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。向所述反应混合物添加水、乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(7mg)。MS(ESI_APCI,m/z):501$(M+H)^+$

[0845] 参考例K-3

[0846] (5-溴吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯

[0847] 将5-溴吡啶甲酸(300mg)、甘氨酸甲酯盐酸盐(224mg)、EDC-HCl(427mg)、$HOBt-H_2O$(341mg)、三乙胺(1.03mL)和THF(3mL)的混合物在室温搅拌过夜。向所述反应混合物添加水和乙酸乙酯,并将所述混合物搅拌。将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=90/10-50/50),以给出标题化合物(247mg)。

[0848] 参考例K-4

[0849] (S)-2-((3-(1-(6-((2-甲氧基-2-氧代乙基)氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸叔丁酯

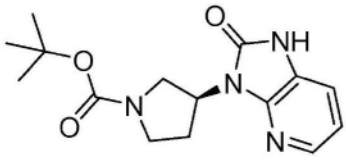
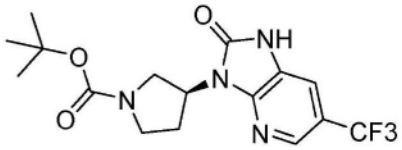
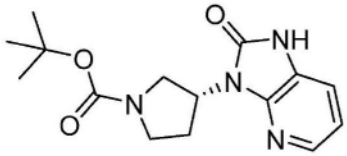
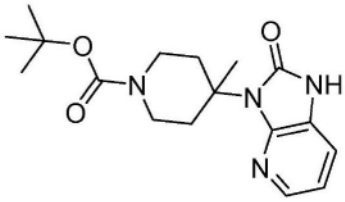
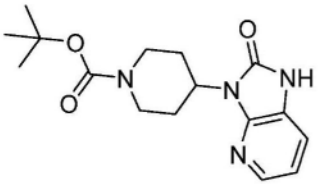
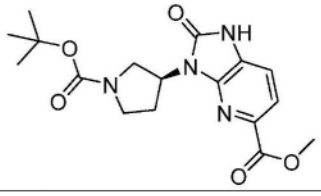
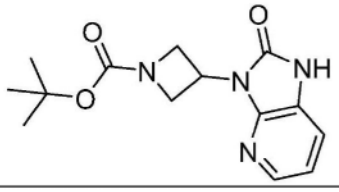
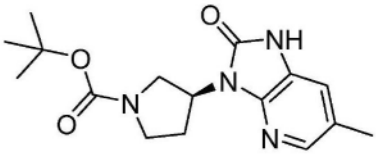
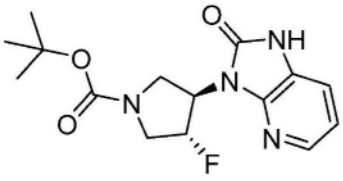
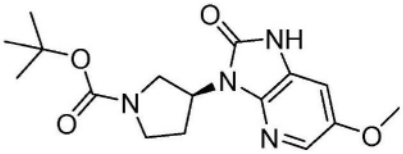
[0850] 将参考例I-1(100mg)、参考例K-3(75mg)、N,N'-二甲基乙二胺(0.032mL)、碘化亚铜(I)(57mg)、碳酸钾(83mg)和乙腈(1mL)的混合物在微波辐射下在100℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻

土过滤，并将滤液在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(25mg)。MS(ESI_APCI,m/z):591(M+H)$^+$

[0851] 某些参考例的化学结构示出在下表中。

[0852] [表1]

[0853]

Ref. No.	结构	Ref. No.	结构
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

[0854] 实施例G-5

[0855] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[0856] 向参考例F-8(105mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(51mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(197mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL)，并将所述混合物搅拌5分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(128mg)。MS(ESI_APCI,m/z):509(M+H)$^+$

[0857] 实施例G-10

[0858] (S)-3'-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0859] 所述标题化合物以与实施例G-5中所述相似的方式，使用参考例F-25代替参考例

F-8来制备。MS(ESI_APCI,m/z):525(M+H)$^+$

[0860] 实施例G-11

[0861] (S)-2'-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0862] 所述标题化合物以与实施例G-5中所述相似的方式,使用参考例F-26代替参考例F-8来制备。MS(ESI_APCI,m/z):525(M+H)+

[0863] 实施例G-12

[0864] (S)-4-(5-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[0865] 所述标题化合物以与实施例G-5中所述相似的方式,使用参考例F-27代替参考例F-8来制备。MS(ESI_APCI,m/z):510(M+H)$^+$

[0866] 实施例G-13

[0867] (S)-4-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯

[0868] 所述标题化合物以与实施例G-5中所述相似的方式,使用参考例F-28代替参考例F-8来制备。MS(ESI_APCI,m/z):525(M+H)$^+$

[0869] 实施例G-15

[0870] (S)-2-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0871] 所述标题化合物以与实施例G-5中所述相似的方式,使用参考例F-29代替参考例F-8来制备。MS(ESI_APCI,m/z):525(M+H)$^+$

[0872] 实施例G-48

[0873] (S)-4'-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0874] 向参考例F-23(100mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(54mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(282mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-50/50),以给出标题化合物(80mg)。MS(ESI_APCI,m/z):520(M+H)$^+$

[0875] 实施例K-5

[0876] (S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0877] 向参考例F-21(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(139mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(415mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(286mg)。MS(ESI_APCI,m/z):545(M+H)$^+$

[0878] 实施例K-6

[0879] (S)-2-((3-(1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,

5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲腈

[0880] 将实施例K-5(286mg)、四(三苯基膦)钯(0)(61mg)、氰化锌(123mg)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(185mg)。MS(ESI_APCI,m/z):492$(M+H)^+$

[0881] 实施例K-7

[0882] (S)-4'-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0883] 向参考例F-23(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(168mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(376mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(218mg)。MS(ESI_APCI,m/z):587$(M+H)^+$

[0884] 实施例K-8

[0885] (S)-4'-(3-(1-((5-氰基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0886] 将实施例K-7(218mg)、四(三苯基膦)钯(0)(43mg)、氰化锌(87mg)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(319mg)。MS(ESI_APCI,m/z):534$(M+H)^+$

[0887] 实施例K-9

[0888] (S)-4'-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0889] 向参考例F-26(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(162mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(363mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(3mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/80/20),以给出标题化合物(297mg)。MS(ESI_APCI,m/z):603$(M+H)^+$

[0890] 实施例K-10

[0891] (S)-4'-(3-(1-((5-氰基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-2'-羟基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[0892] 将实施例K-9(297mg)、四(三苯基膦)钯(0)(57mg)、氰化锌(116mg)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中。在搅拌后,将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙

酯/甲醇＝80/20/0-0/100/0-0/80/20)，以给出标题化合物(178mg)。MS(ESI_APCI,m/z)：550(M+H)$^+$

[0893] 实施例K-11

[0894] (S)-4-(5-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[0895] 向参考例F-27(200mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(167mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(375mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL)，并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(214mg)。MS(ESI_APCI,m/z):588(M+H)$^+$

[0896] 实施例K-12

[0897] (S)-4-(5-(3-(1-((5-氰基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[0898] 将实施例K-11(214mg)、四(三苯基膦)钯(0)(42mg)、氰化锌(86mg)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中。在搅拌后，将所述混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(244mg)。MS(ESI_APCI,m/z):535(M+H)$^+$

[0899] 实施例K-13

[0900] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0901] 所述标题化合物以与实施例K-11中所述相似的方式，使用参考例F-1代替参考例F-27来制备。MS(ESI_APCI,m/z):529(M+H)$^+$

[0902] 实施例K-14

[0903] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲腈

[0904] 所述标题化合物以与实施例K-12中所述相似的方式，使用实施例K-13代替实施例K-11来制备。MS(ESI_APCI,m/z):476(M+H)$^+$

[0905] 实施例K-15

[0906] (S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0907] 所述标题化合物以与实施例K-11中所述相似的方式，使用参考例F-3代替参考例F-27来制备。MS(ESI_APCI,m/z):453(M+H)$^+$

[0908] 实施例K-16

[0909] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲腈

[0910] 将实施例K-15(103mg)、四(三苯基膦)钯(0)(26mg)、氰化锌(53mg)和DMF(1mL)的混合物在微波辐射下在150℃搅拌1小时。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中，并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤，并将滤液用乙酸乙酯萃

取。将有机层用盐水洗涤，在无水硫酸镁上干燥，并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，以给出标题化合物(75mg)。MS(ESI_APCI,m/z):400(M+H)$^+$

[0911] 实施例K-17

[0912] (R)-4-(5-(3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[0913] 所述标题化合物以与实施例K-11中所述相似的方式，使用参考例F-36代替参考例F-27来制备。MS(ESI_APCI,m/z):588(M+H)$^+$

[0914] 实施例K-18

[0915] (R)-4-(5-(3-(1-((5-氰基-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸甲酯

[0916] 所述标题化合物以与实施例K-16中所述相似的方式，使用实施例K-17代替实施例K-15来制备。MS(ESI_APCI,m/z):535(M+H)$^+$

[0917] 实施例1

[0918] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0919] 向参考例F-1(20mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(8.0mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(65mg)。将所述反应混合物在室温搅拌20分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL)，并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-50/50)，以给出标题化合物(16mg)。

[0920] 实施例2

[0921] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0922] 向参考例F-1(20mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(7.2mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(65mg)。将所述反应混合物在室温搅拌20分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL)，并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂：正己烷/乙酸乙酯＝80/20-0/100)，然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂：水/乙腈＝80/20-30/70)，以给出标题化合物(11mg)。

[0923] 实施例3

[0924] (R)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0925] 向参考例F-2(20mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(11mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(65mg)。将所述反应混合物在室温搅拌20分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL)，并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂：水/乙腈＝80/20-30/70)，以给出标题化合物(10mg)。

[0926] 实施例4

[0927] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-(吡啶-2-基甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0928] 所述标题化合物以与实施例2中所述相似的方式，使用2-吡啶甲醛代替1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛来制备。

[0929] 实施例5

[0930] (S)-3-(1-((1H-咪唑-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0931] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式，使用1H-咪唑-4-甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛来制备。

[0932] 实施例6

[0933] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0934] 向参考例F-1(30mg)、1-甲基-1H-咪唑-4-甲醛(17mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(81mg)。将所述混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL)，并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇＝80/20/0-0/100/0-0/90/10)。向得到的产物添加氯化氢(1mol/L，乙醇溶液，0.2mL)，并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩，以给出标题化合物(37mg)。

[0935] 实施例7

[0936] (S)-3-(1-((1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0937] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式，使用1H-咪唑-2-甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛来制备。

[0938] 实施例8

[0939] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((3-羟基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0940] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式，使用3-羟基吡啶-2-甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛来制备。

[0941] 实施例9

[0942] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((5-羟基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0943] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式，使用5-羟基吡啶-2-甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛来制备。

[0944] 实施例10

[0945] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((4-羟基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0946] 向参考例F-1(30mg)、4-羟基吡啶-2-甲醛(19mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(65mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL)，并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈＝80/20-30/70)，以给出标题化合物(14mg)。

[0947] 实施例11

[0948] (S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[0949] 向参考例F-3(100mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(70mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(268mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=80/20-30/70)。向得到的产物添加氯化氢(4mol/L,乙酸乙酯溶液,2mL),并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(59mg)。

[0950] 实施例12

[0951] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0952] 向参考例F-4(237mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(128mg)和二氯甲烷(3mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(495mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL),并将所述混合物搅拌10分钟。向所述反应混合物添加水,并将所述混合物搅拌。将所述混合物用二氯甲烷萃取。将有机层在无水硫酸镁上干燥,然后在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-20/80),然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=80/20-30/70),以给出标题化合物(144mg)。

[0953] 实施例13

[0954] 1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0955] 向参考例F-5(105mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(61mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(354mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL),并将所述混合物搅拌10分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=80/20-30/70)。向得到的产物添加氯化氢(4mol/L,乙酸乙酯溶液)和甲醇,并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=80/20-30/70),以给出标题化合物(2.8mg)。

[0956] 实施例14

[0957] (S)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[0958] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-21代替参考例F-2来制备。

[0959] 实施例15

[0960] (S)-4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯

[0961] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-6代替参考例F-1来制备。

[0962] 实施例16

[0963] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-

3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[0964] 向参考例G-1(26mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物用盐酸(2mol/L)中和。将所述混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(9.5mg)。

[0965] 实施例17

[0966] (S)-6-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)烟酸

[0967] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用参考例G-2代替参考例G-1来制备。

[0968] 实施例18

[0969] (S)-2-((3-(1-(4-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[0970] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用参考例G-3代替参考例G-1来制备。

[0971] 实施例19

[0972] (S)-2-((3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[0973] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用参考例G-4代替参考例G-1来制备。

[0974] 实施例20

[0975] (S)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-甲酸

[0976] 向实施例G-5(118mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物用盐酸(2mol/L)中和,并将所述混合物搅拌20分钟。通过过滤收集沉淀物,并将得到的固体干燥,以给出标题化合物(44mg)。

[0977] 实施例21

[0978] (S)-4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲酸盐酸盐

[0979] 向实施例15(257mg)、甲醇(1mL)和THF(1mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,2mL)。将所述反应混合物在室温搅拌3小时。通过添加盐酸(2mol/L,5mL)将所述反应混合物中和。将所述混合物在减压下浓缩。向所述残留物添加二氯甲烷和无水硫酸镁。将所述混合物在室温搅拌10分钟。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。向所述残留物添加二氯甲烷和氯化氢(4mol/L,乙酸乙酯溶液,1mL),并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(120mg)。

[0980] 实施例22

[0981] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(萘-2-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0982] 向参考例G-23(154mg)、乙酸乙酯(1mL)和甲醇(0.5mL)的混合物添加氯化氢(4mol/L,乙酸乙酯溶液,2mL)。将所述反应混合物回流2小时。允许所述反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(107mg)。

[0983] 实施例23

[0984] 2-((4-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-甲基哌啶-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0985] 将参考例G-6(73mg)、二氯甲烷(0.5mL)和三氟乙酸(0.5mL)的混合物回流1小时。允许所述反应混合物冷却至室温,然后在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(39mg)。

[0986] 实施例24

[0987] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0988] 将参考例G-7(145mg)、水(0.5mL)和浓硫酸(0.024mL)的混合物在90℃搅拌3小时。允许所述反应混合物冷却至室温。向所述混合物添加甲醇(0.5mL)和单水合氢氧化锂(95mg)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(85mg)。

[0989] 实施例25

[0990] 2-(((3R,4R)-3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-4-氟吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0991] 所述标题化合物以与实施例24中所述相似的方式,使用参考例G-8代替参考例G-7来制备。

[0992] 实施例26

[0993] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0994] 所述标题化合物以与实施例24中所述相似的方式,使用参考例G-9代替参考例G-7来制备。

[0995] 实施例27

[0996] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0997] 将参考例G-45(65mg)、甲醇(0.2mL)、水(1mL)和浓硫酸(0.04mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。向所述反应混合物添加单水合氢氧化锂(100mg),并将所述混合物在50℃搅拌1小时。将所述反应混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(27mg)。

[0998] 实施例28

[0999] (S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1000] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-13代替参考例F-2来制备。

[1001] 实施例29

[1002] (S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1003] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-14代替参考例F-2来制备。

[1004] 实施例30

[1005] (R)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(3-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1006] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-15代替参考例F-2来制备。

[1007] 实施例31

[1008] (S)-1-(4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1009] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-16代替参考例F-1来制备。

[1010] 实施例32

[1011] (S)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1012] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-17代替参考例F-1来制备。

[1013] 实施例33

[1014] (S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1015] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-18代替参考例F-1来制备。

[1016] 实施例34

[1017] (S)-4'-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲腈

[1018] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-19代替参考例F-1来制备。

[1019] 实施例35

[1020] (S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1021] 所述标题化合物以与实施例1中所述相似的方式,使用参考例F-20代替参考例F-1来制备。

[1022] 实施例36

[1023] (S)-3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮盐酸盐

[1024] 向参考例F-22(43mg)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(22mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物

添加$NaBH(OAc)_3$(127mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(1mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=80/20-30/70)。向得到的产物添加氯化氢(4mol/L,乙酸乙酯溶液)和甲醇,并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩,以给出标题化合物(25mg)。

[1025] 实施例37

[1026] (S)-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[1027] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-23代替参考例F-2来制备。

[1028] 实施例38

[1029] (R)-3'-甲基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯

[1030] 所述标题化合物以与实施例3中所述相似的方式,使用参考例F-24代替参考例F-2来制备。

[1031] 实施例39

[1032] (S)-3'-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1033] 将实施例G-10(20mg)、甲醇(0.5mL)、THF(0.5mL)和氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)的混合物在室温搅拌过夜。向所述反应混合物添加盐酸(2mol/L,2.5mL),并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩。向所述残留物添加甲醇,并将所述混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(6.3mg)。

[1034] 实施例40

[1035] (S)-2'-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1036] 所述标题化合物以与实施例39中所述相似的方式,使用实施例G-11代替实施例G-10来制备。

[1037] 实施例41

[1038] (S)-4-(5-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)吡啶-2-基)苯甲酸

[1039] 所述标题化合物以与实施例39中所述相似的方式,使用实施例G-12代替实施例G-10来制备。

[1040] 实施例42

[1041] (S)-4-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[1042] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用实施例G-13代替参考例G-1来制备。

[1043] 实施例43

[1044] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1045] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用参考例G-14代替参考例G-1来制备。

[1046] 实施例44

[1047] (S)-2-羟基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1048] 所述标题化合物以与实施例16中所述相似的方式,使用实施例G-15代替参考例G-1来制备。

[1049] 实施例45

[1050] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-2-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1051] 向参考例G-16(207mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物用盐酸中和。将所述混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(109mg)。

[1052] 实施例46

[1053] (S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1054] 向参考例G-17(455mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌过夜。通过添加盐酸(2mol/L)将所述反应混合物中和,并通过过滤收集沉淀物。将得到的固体通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(280mg)。

[1055] 实施例47

[1056] (S)-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1057] 向实施例37(48mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌4小时。向所述反应混合物添加盐酸(2mol/L,2.5mL),并将所述混合物搅拌。将所述混合物在减压下浓缩。向所述残留物添加甲醇,并将所述混合物搅拌。通过Celite硅藻土除去不溶性材料,并将滤液在减压下浓缩。将残留物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(17mg)。

[1058] 实施例48

[1059] (R)-3'-甲基-4'-(3-(1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1060] 所述标题化合物以与实施例47中所述相似的方式,使用实施例38代替实施例37来制备。

[1061] 实施例49

[1062] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-3-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1063] 将参考例G-18(450mg)和浓盐酸(2mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。允许反应混合物在室温静置,并通过过滤收集沉淀物。将得到的固体用冷水洗涤并干燥。将一部分得到的产物(222mg中的26mg)通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(15mg)。

[1064] 实施例50

[1065] (S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基-2-甲基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1066] 将参考例G-19(413mg)和浓盐酸(2mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。通过过滤除去不溶性材料。将滤液通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=90/10-70/30-10/90),以给出标题化合物(224mg)。

[1067] 实施例51

[1068] (S)-2-((3-(1-(3'-羧基-2,4'-二羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1069] 将参考例G-20(188mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。在冰冷却和搅拌下向所述反应混合物添加浓硫酸(0.2mL)。将所述反应混合物回流4天。允许所述反应混合物冷却至室温,然后通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述混合物中和。通过过滤收集沉淀物。将得到的固体通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(16mg)。

[1070] 实施例52

[1071] (S)-2-((3-(1-(6-(3-羧基-4-羟基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1072] 所述标题化合物以与实施例51中所述相似的方式,使用参考例G-21代替参考例G-20来制备。

[1073] 实施例53

[1074] (S)-2-((3-(1-(3'-羧基-3,4'-二羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)异烟酸

[1075] 将参考例G-22(77mg)、水(0.5mL)和浓硫酸(0.5mL)的混合物回流7小时。允许所述反应混合物冷却至室温。在冰冷却下向所述混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,4mL)。将所述混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(3mg)。

[1076] 实施例54

[1077] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1078] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-24代替参考例G-6来制备。

[1079] 实施例55

[1080] (S)-2-((3-(1-(4-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1081] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-25代替参考例G-6来制备。

[1082] 实施例56

[1083] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1084] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-26代替参考例G-6来制备。

[1085] 实施例57

[1086] (S)-2-((3-(1-(4-苯甲基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1087] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-27代替参考例G-6来制备。

[1088] 实施例58

[1089] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(对甲苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1090] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-28代替参考例G-6来制备。

[1091] 实施例59

[1092] (S)-2-((3-(1-(4-氯苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1093] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-29代替参考例G-6来制备。

[1094] 实施例60

[1095] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-(甲硫基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1096] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-30代替参考例G-6来制备。

[1097] 实施例61

[1098] (S)-2-((3-(1-(4-(乙基磺酰基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1099] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-31代替参考例G-6来制备。

[1100] 实施例62

[1101] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1102] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式，使用参考例G-32代替参考例G-6来制备。

[1103] 实施例63

[1104] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(三氟甲基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-

b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1105] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-33代替参考例G-6来制备。

[1106] 实施例64

[1107] (S)-2-((3-(1-(4-氰基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1108] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-34代替参考例G-6来制备。

[1109] 实施例65

[1110] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-硝基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1111] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-35代替参考例G-6来制备。

[1112] 实施例66

[1113] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(喹啉-3-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1114] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-36代替参考例G-6来制备。

[1115] 实施例67

[1116] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4-吗啉基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1117] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-37代替参考例G-6来制备。

[1118] 实施例68

[1119] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-苯基环己基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1120] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-38代替参考例G-6来制备。

[1121] 实施例69

[1122] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-乙烯基苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1123] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-39代替参考例G-6来制备。

[1124] 实施例70

[1125] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(噻吩-3-基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1126] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-40代替参考例G-6来制备。

[1127] 实施例71

[1128] (S)-2-((3-(1-苯甲基-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1129] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-41代替参考例G-6来制备。

[1130] 实施例72

[1131] (S)-2-((3-(1-(4-环丙基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1132] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-42代替参考例G-6来制备。

[1133] 实施例73

[1134] (S)-2-((3-(1-(4-羟基苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1135] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-43代替参考例G-6来制备。

[1136] 实施例74

[1137] (S)-1-甲基-2-((3-(1-(4'-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1138] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-44代替参考例G-6来制备。

[1139] 实施例75

[1140] (S)-(4-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯甲基)甘氨酸

[1141] 向参考例K-1(7.7mg)、甲醇(0.5mL)和THF(0.5mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,1mL)。将所述反应混合物在室温搅拌6小时。将所述反应混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(2.5mg)。

[1142] 实施例76

[1143] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨甲酰基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1144] 所述标题化合物以与实施例23中所述相似的方式,使用参考例G-46代替参考例G-6来制备。

[1145] 实施例77

[1146] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-5-((羧甲基)氨甲酰基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1147] 将参考例G-47(92mg)、甲醇(0.5mL)、水(0.5mL)和浓硫酸(0.022mL)的混合物回流1小时。允许所述反应混合物冷却至室温。向所述混合物添加单水合氢氧化锂(70mg),并将所述混合物在室温搅拌过夜。将所述反应混合物通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(33mg)。

[1148] 实施例78

[1149] (S)-2-((3-(1-(6-((羧甲基)氨甲酰基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1150] 所述标题化合物以与实施例77中所述相似的方式,使用参考例K-4代替参考例G-47来制备。

[1151] 实施例79

[1152] (S)-3-(1-((5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1153] 向参考例F-22(285mg)、5-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛(250mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(561mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇(2mL),并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=80/20-0/100),以给出标题化合物(363mg)。

[1154] 实施例80

[1155] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲腈

[1156] 将实施例79(351mg)、四(三苯基膦)钯(0)(77mg)、氰化锌(155mg)和NMP(3mL)的混合物在微波辐射下在120℃搅拌90分钟。将所述反应混合物倾倒在乙酸乙酯和水的混合物中,并将得到的混合物搅拌。将所述混合物通过Celite硅藻土过滤,并将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,在无水硫酸镁上干燥,并在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇=80/20/0-0/100/0-0/90/10),以给出标题化合物(68mg)。

[1157] 实施例81

[1158] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1159] 将实施例80(190mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。在冰冷却下向所述反应混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L),直至形成沉淀物。通过过滤收集沉淀物。将得到的固体通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(25mg)。

[1160] 实施例82

[1161] (S)-2-((3-(1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1162] 将实施例K-6(150mg)和浓盐酸(2mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。将所述混合物用DMSO稀释,然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(83mg)。

[1163] 实施例83

[1164] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1165] 将实施例K-8(199mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。将所述混合物用DMSO稀释,然

后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(101mg)。

[1166] 实施例84

[1167] (S)-2-((3-(1-(4'-羧基-2-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1168] 将实施例K-10(178mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。将所述反应混合物用氢氧化钠水溶液(5mol/L)中和,然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70)。将一部分得到的产物(107mg中的16mg)通过ODS柱层析进一步纯化(洗脱剂:含有0.1%甲酸的水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(8mg)

[1169] 实施例85

[1170] (S)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1171] 将实施例K-12(195mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。将所述混合物用DMSO稀释。通过Celite硅藻土除去不溶性材料。将滤液通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(60mg)。

[1172] 实施例86

[1173] (S)-2-((3-(1-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1174] 将实施例K-14(58mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和,然后在减压下浓缩。向所述残留物添加DMSO。通过Celite硅藻土除去不溶性材料。将滤液通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=90/10-30/70),以给出标题化合物(2.2mg)。

[1175] 实施例87

[1176] (S)-1-甲基-2-((3-(2-氧代-1-苯基-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[1177] 将实施例K-16(75mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。将所述混合物用DMSO稀释,然后通过ODS柱层析进行纯化(洗脱剂:水/乙腈=98/2-30/70),以给出标题化合物(48mg)。

[1178] 实施例88

[1179] (R)-2-((3-(1-(6-(4-羧基苯基)吡啶-3-基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)吡咯烷-1-基)甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[1180] 将实施例K-18(207mg)和浓盐酸(1mL)的混合物在微波辐射下在110℃搅拌1小时。通过添加氢氧化钠水溶液(5mol/L)将所述反应混合物中和。通过过滤收集沉淀物,并将得到的固体干燥,以给出标题化合物(40mg)。

[1181] 实施例89

[1182] (S)-1-(4'-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1183] 向参考例F-21(35mg)、3-甲基-2-吡啶甲醛(18mg)和二氯甲烷(1mL)的混合物添加$NaBH(OAc)_3$(94mg)。将所述反应混合物在室温搅拌30分钟。向所述反应混合物添加甲醇

(1mL)，并将所述混合物搅拌30分钟。将所述反应混合物在减压下浓缩。将残留物在氨基-硅胶上通过柱层析进行纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯/甲醇＝80/20/0-0/100/0-0/90/10)，以给出标题化合物(32mg)。

[1184] 实施例90

[1185] (S)-3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-酮

[1186] 所述标题化合物以与实施例89中所述相似的方式，使用参考例F-22代替参考例F-21来制备。

[1187] 实施例91

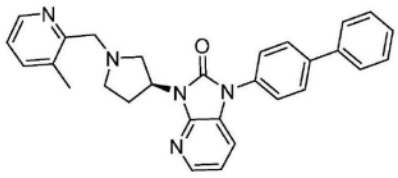
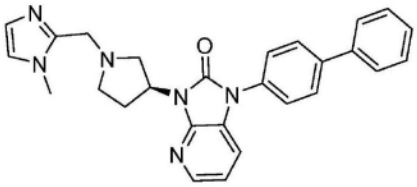
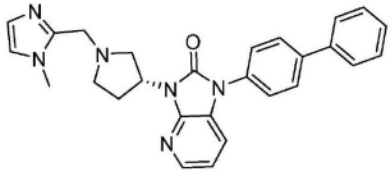
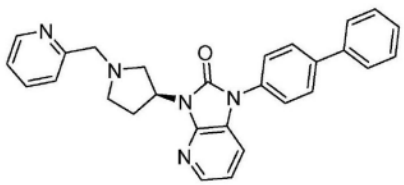
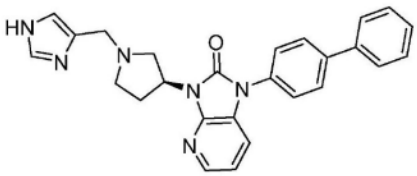
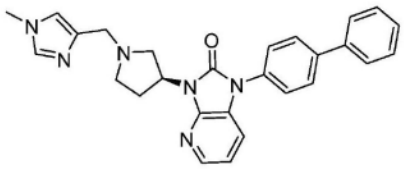
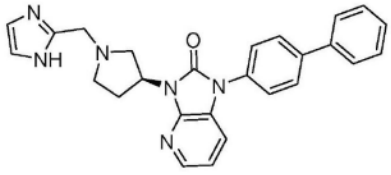
[1188] (S)-4'-(3-(1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)吡咯烷-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸

[1189] 向实施例G-48(72mg)、甲醇(1mL)和THF(1mL)的混合物添加氢氧化钠水溶液(5mol/L,2mL)。将所述反应混合物在室温搅拌4小时。向所述反应混合物添加盐酸(2mol/L,5mL)，并将所述混合物在冰冷却下搅拌30分钟。通过过滤收集沉淀物，并将得到的固体干燥，以给出标题化合物(37mg)。

[1190] 下面的表示出了实施例的化学结构、物理性质和PHD2抑制活性(参见试验例1)。

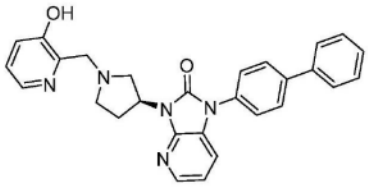
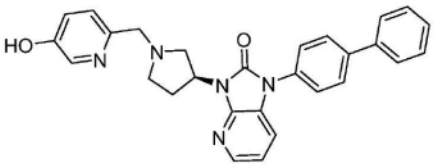
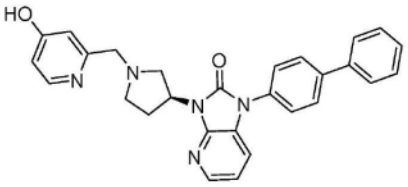
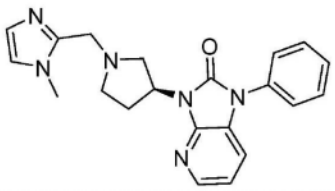
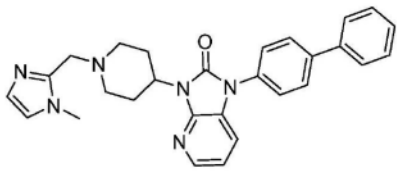
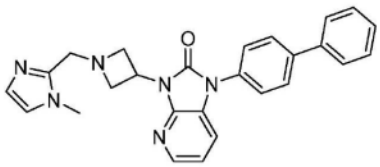
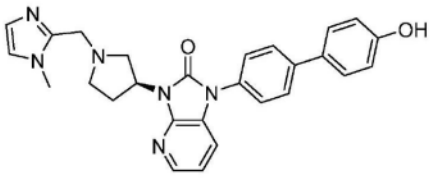
[1191] [表2]

[1192]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
1		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.30-2.48 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.10-3.13 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.54 (4H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.42 (1H, m)	8.43
2		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.25-2.41 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.89-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.21-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.36-7.52 (3H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.79
3		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.23-2.40 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.89-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.89 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	3.90
4		MS(ESI_APCI, m/z):448(M+H)$^+$	3.45
5		MS(ESI_APCI, m/z):437(M+H)$^+$	2.98
6		MS(ESI_APCI, m/z):451(M+H)$^+$	*34%
7		MS(ESI_APCI, m/z):437(M+H)$^+$	15.64

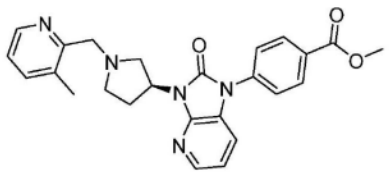
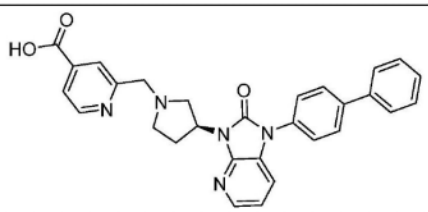
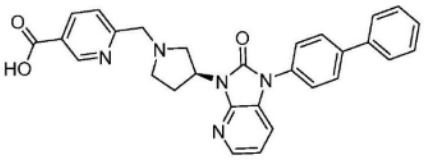
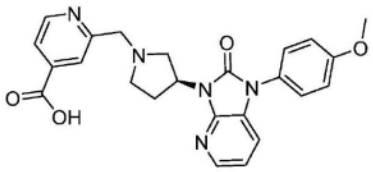
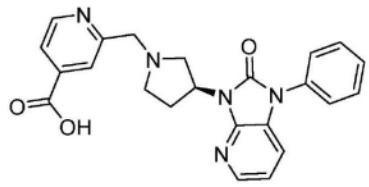
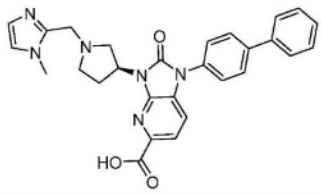
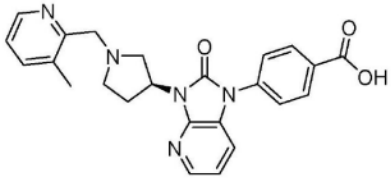
[1193] [表3]

[1194]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
8		^{1}H-NMR(DMSO) δ ppm:2.25-2.36 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 5.15-5.26 (1H, m), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	*29%
9		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.27 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 2.80-3.05 (4H, m), 3.69 (2H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.77 (1H, brs)	8.03
10		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.20-2.31 (1H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 2.83-3.09 (4H, m), 3.51-3.70 (2H, m), 5.08-5.23 (1H, m), 5.90-6.14 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.38-7.59 (5H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 11.23 (1H, brs)	5.49
11		MS(ESI_APCI, m/z):375(M+H)$^+$	85.38
12		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:1.80-1.88 (2H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.50-4.61 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.2Hz), 6.93 (1H, d, J=1.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.57-7.65 (4H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	4.95
13		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:3.98 (3H, s), 4.46-4.56 (2H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 4.98-5.07 (2H, m), 5.57-5.70 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.56-7.65 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.12
14		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.24-2.39 (1H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 2.93-3.11 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.97 (2H, m), 5.14-5.26 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.36

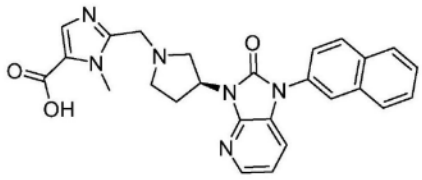
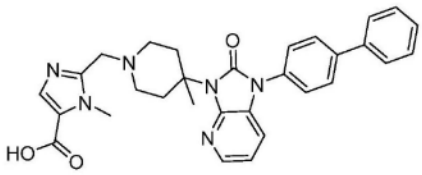
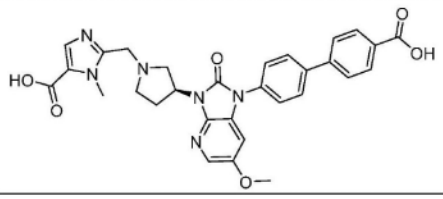
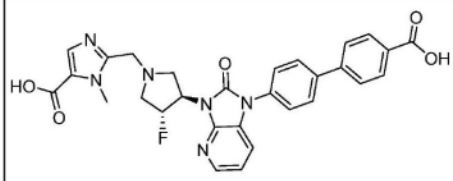
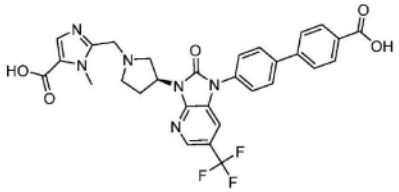
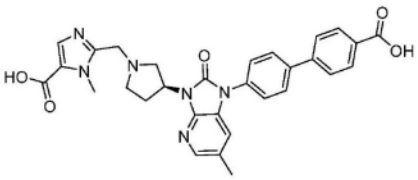
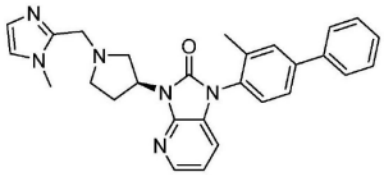
[1195] [表4]

[1196]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
15		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.57 (1H, m), 2.98-3.10 (3H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.82-3.98 (5H, m), 5.24-5.35 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37-8.40 (1H, m)	64.50
16		MS(ESI_APCI, m/z):492(M+H)$^+$	0.14
17		MS(ESI_APCI, m/z):492(M+H)$^+$	0.52
18		MS(ESI_APCI, m/z):446(M+H)$^+$	1.95
19		MS(ESI_APCI, m/z):416(M+H)$^+$	6.34
20		MS(ESI_APCI, m/z):495(M+H)$^+$	6.71
21		MS(ESI_APCI, m/z):430(M+H)$^+$	*39%

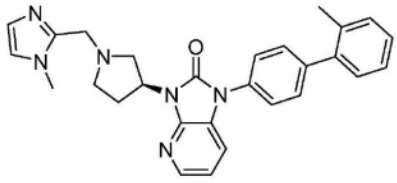
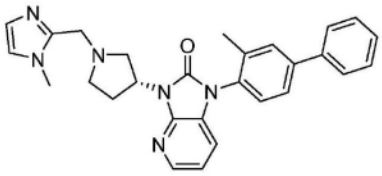
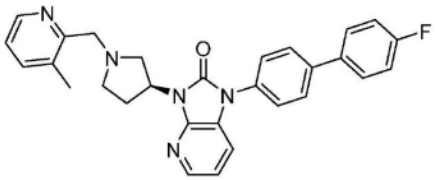
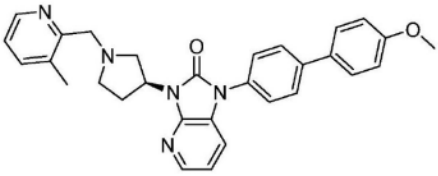
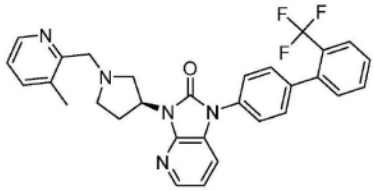
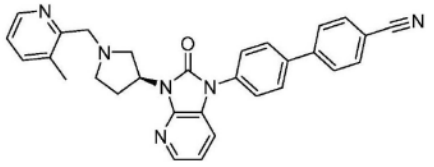
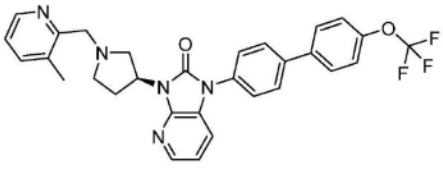
[1197] [表5]

[1198]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
22		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.16-2.29 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08-8.16 (3H, m), 12.79 (1H, brs)	0.30
23		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:1.56 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.55 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.72 (1H, brs)	5.50
24		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.16-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.77-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.99-5.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.96 (4H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 12.34-13.27 (2H, m)	0.11
25		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.26 (3H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.99-5.15 (1H, m), 5.67-5.86 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.04-8.11 (3H, m), 12.50-13.28 (2H, m)	0.11
26		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.32 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.81-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.18 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 12.41-13.27 (2H, m)	0.13
27		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.97 (5H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 12.91 (2H, brs)	0.11
28		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.22 (3H, d, J=5.3Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.90-3.11 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m)	28.2

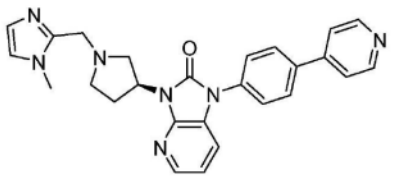
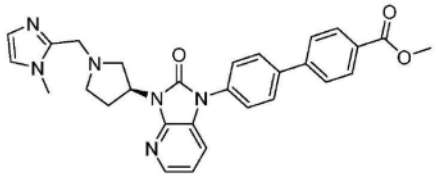
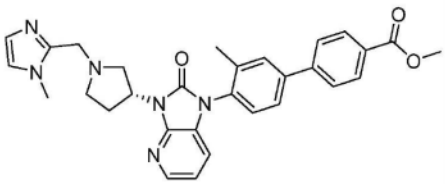
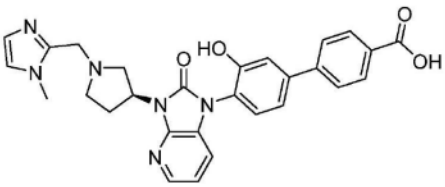
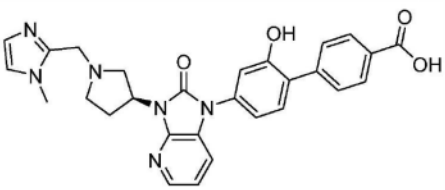
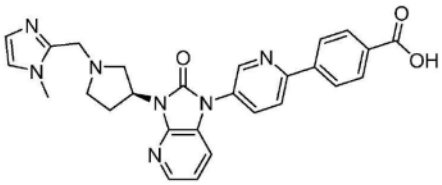
[1199] [表6]

[1200]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
29		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.26-2.39 (4H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.91-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.21-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.24-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.46-7.58 (4H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	2.09
30		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.21 (3H, d, J=5.3Hz), 2.27-2.40 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.01-3.12 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.18-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.29-7.64 (8H, m), 8.07-8.09 (1H, m)	3.48
31		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.49-7.61 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	12.45
32		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.83-3.98 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	42.10
33		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 5.24-5.40 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.28-7.63 (9H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	*41%
34		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.27-2.60 (5H, m), 2.99-3.11 (3H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.39 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.62-7.80 (8H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	5.70
35		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.57-7.73 (5H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	80.5

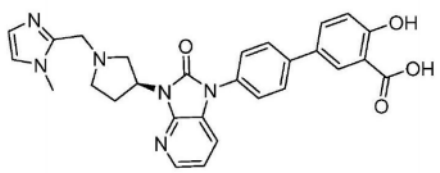
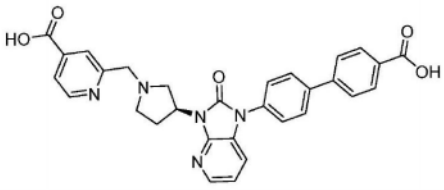
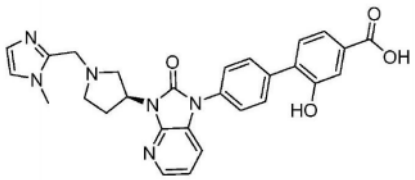
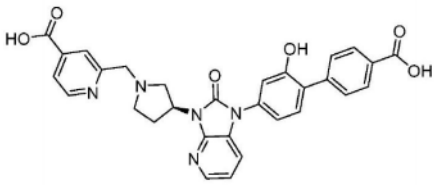
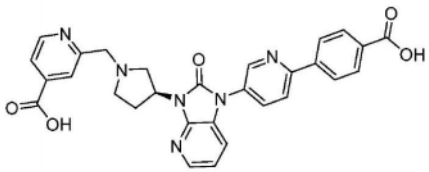
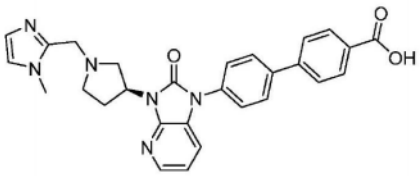
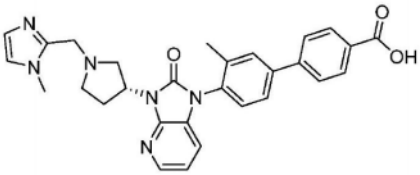
[1201] [表7]

[1202]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
36		MS(ESI_APCI, m/z):452(M+H)$^+$	1.51
37		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.26-2.39 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.22-5.33 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.12-8.17 (2H, m)	6.28
38		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.23 (3H, d, J=5.3Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.00-3.11 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m)	4.63
39		MS(ESI_APCI, m/z):511(M+H)$^+$	0.34
40		MS(ESI_APCI, m/z):511(M+H)$^+$	0.76
41		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.15-2.27 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.06-8.14 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 8.25-8.30 (3H, m), 8.93-8.96 (1H, m), 13.11 (1H, brs)	1.46

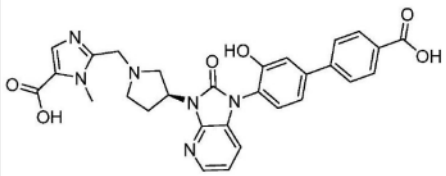
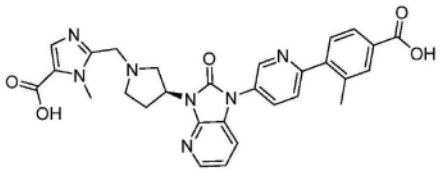
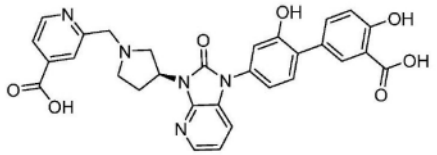
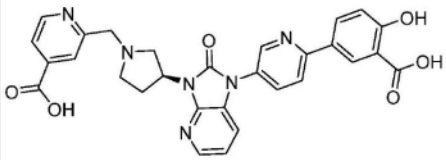
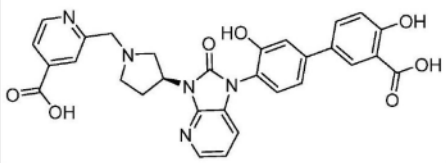
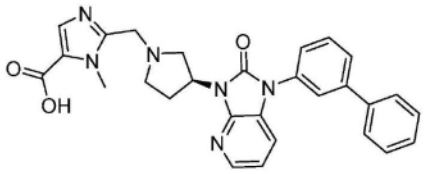
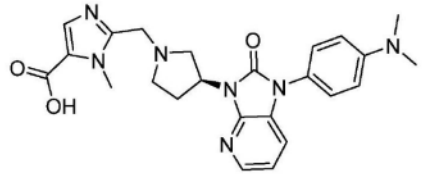
[1203] [表8]

[1204]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
42		MS(ESI_APCI, m/z):511(M+H)$^+$	0.32
43		MS(ESI_APCI, m/z):536(M+H)$^+$	0.20
44		MS(ESI_APCI, m/z):511(M+H)$^+$	0.97
45		MS(ESI_APCI, m/z):552(M+H)$^+$	0.27
46		MS(ESI_APCI, m/z):537(M+H)$^+$	0.15
47		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.26 (1H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.1Hz), 7.07 (1H, d, J=1.1Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 13.06 (1H, brs)	0.41
48		MS(ESI_APCI, m/z):509(M+H)$^+$	0.35

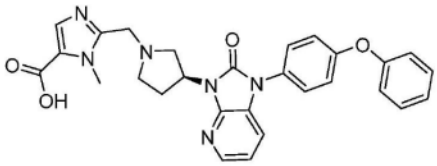
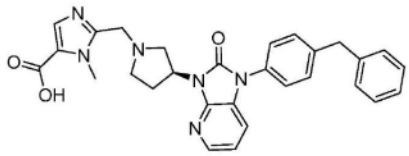
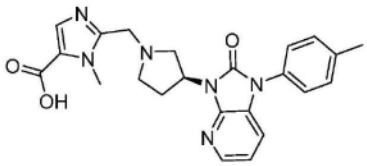
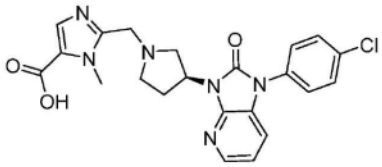
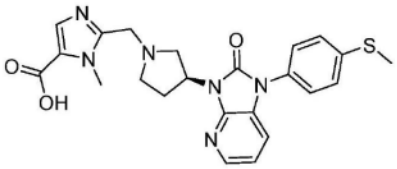
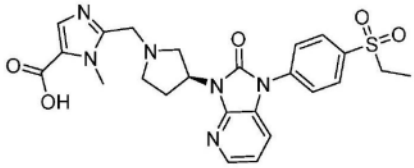
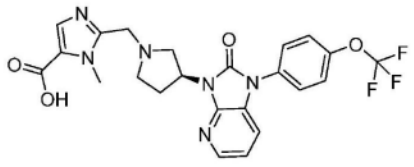
[1205] [表9]

[1206]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
49		MS(ESI_APCI, m/z):555(M+H)+ 1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.14-2.30 (1H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.82-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.00-5.14 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.02-8.08 (3H, m), 10.21 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.12
50		1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.17-2.29 (1H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.7, 2.6Hz), 12.90 (2H, brs)	0.14
51		MS(ESI_APCI, m/z):568(M+H)+	0.14
52		MS(ESI_APCI, m/z):553(M+H)+	0.28
53		MS(ESI_APCI, m/z):568(M+H)+	0.14
54		1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.15-2.28 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.80-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.17 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.71-7.79 (3H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.77
55		1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.11-2.26 (1H, m), 2.38-2.57 (1H, m), 2.81-3.02 (10H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.98-5.12 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	0.49

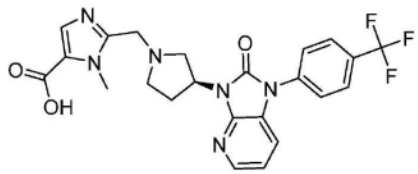
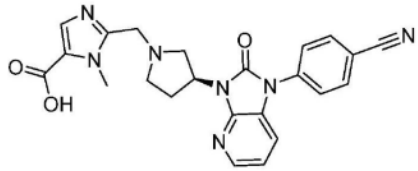
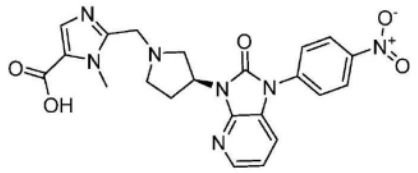
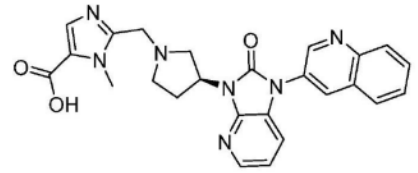
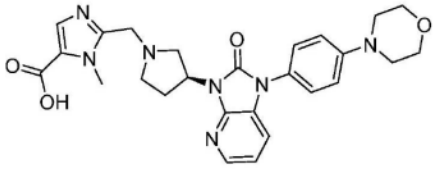
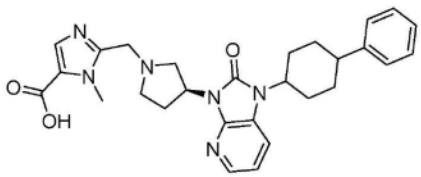
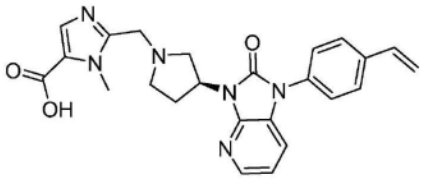
[1207] [表10]

[1208]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
56		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.10-2.27 (1H, m), 2.38-2.54 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.05-7.24 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	0.41
57		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.00-5.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.71
58		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.26 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.73 (1H, brs)	1.02
59		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.58-7.67 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.75 (1H, brs)	0.18
60		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.27 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.83-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	0.59
61		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.38 (2H, q, J=7.4Hz), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	7.07
62		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.54-7.61 (2H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	1.85

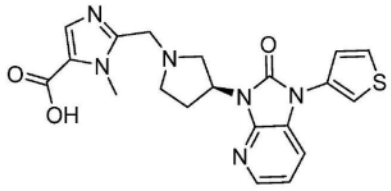
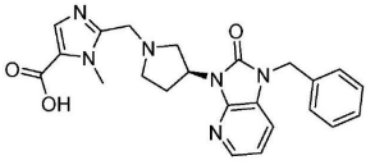
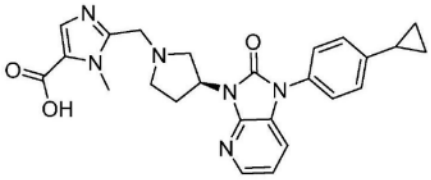
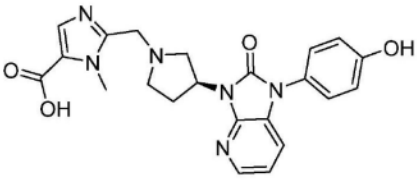
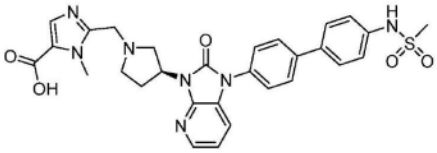
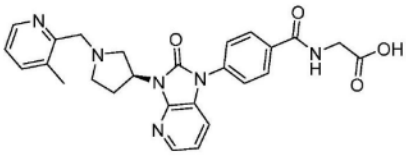
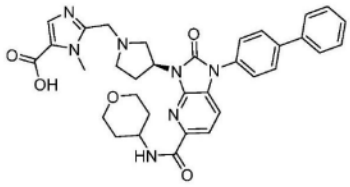
[1209] [表11]

[1210]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
63		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	1.92
64		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.80-7.86 (2H, m), 8.02-8.08 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	7.89
65		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.28 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.39-8.45 (2H, m), 12.82 (1H, brs)	2.40
66		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.17-2.30 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.83-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.08-8.15 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz), 9.12 (1H, d, J=2.5Hz), 12.82 (1H, brs)	1.17
67		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.12-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.72-3.79 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.13 (1H, m), 7.02-7.13 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.52
68		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:1.58-1.69 (2H, m), 1.88-2.57 (9H, m), 2.74-3.12 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.27-4.39 (1H, m), 4.89-5.01 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.49 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 12.79 (1H, brs)	8.15
69		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.56 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.7Hz), 6.82 (1H, dd, J=11.0, 17.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53-7.58 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.50

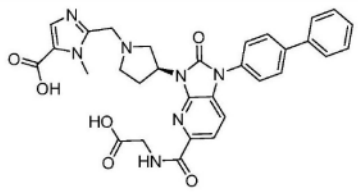
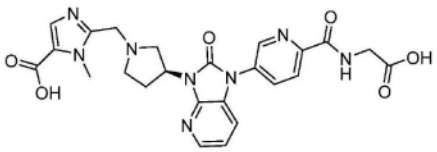
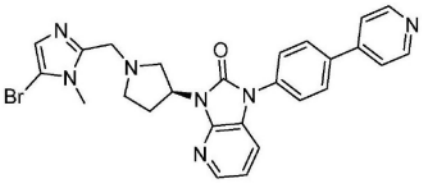
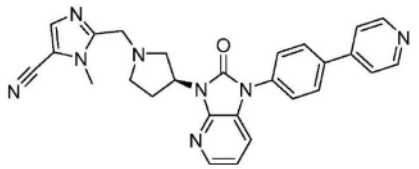
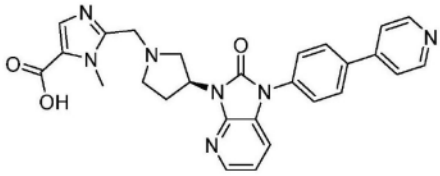
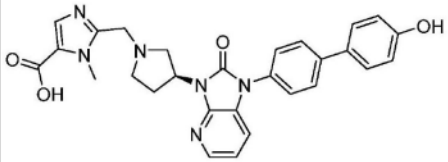
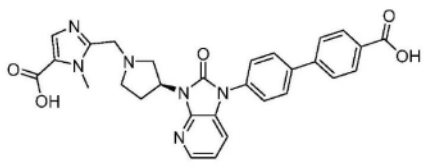
[1211] [表12]

[1212]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
70		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 3.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	1.45
71		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.12-2.25 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.98-5.10 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	13.9
72		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:0.69-0.78 (2H, m), 0.96-1.06 (2H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.10
73		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.13-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-2.99 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.11 (1H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.82 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)	3.00
74		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 9.93 (1H, s), 12.78 (1H, brs)	1.85
75		MS(ESI_APCI, m/z):487(M+H)$^+$	99.90
76		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:1.61-1.85 (4H, m), 2.22-2.52 (2H, m), 2.84-2.99 (3H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.77-3.95 (7H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.72-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 12.79 (1H, brs)	9.74

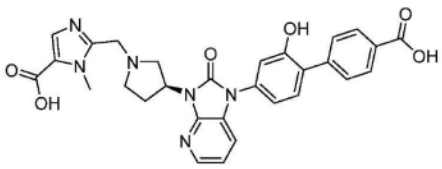
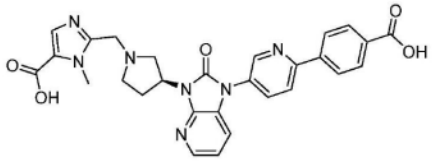
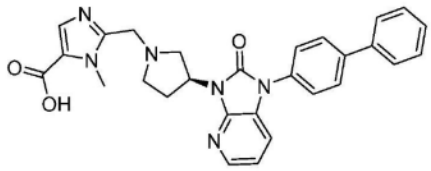
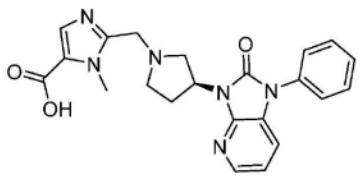
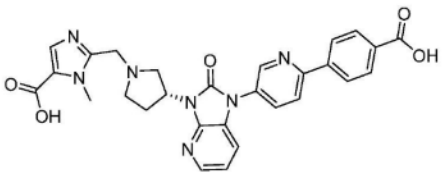
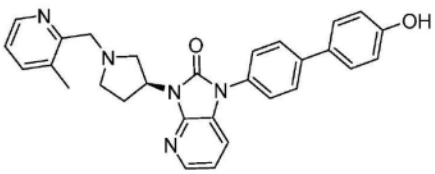
[1213] [表13]

[1214]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
77		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.19-2.34 (1H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.80-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.26-5.39 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=5.9Hz)	0.61
78		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J=0.8, 2.3Hz), 9.06 (1H, t, J=6.0Hz), 12.80 (2H, brs)	11.0
79		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.25-2.40 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.80-3.91 (2H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.69-8.72 (2H, m)	32.85
80		^{1}H-NMR(CDCl3) δ ppm:2.29-2.41 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.89-3.91 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.68-8.74 (2H, m)	65.88
81		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.16-2.28 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.65-8.72 (2H, m), 12.74 (1H, brs)	0.50
82		^{1}H-NMR(DMSO-d6) δ ppm:2.14-2.28 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.53-7.63 (4H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz)	0.13
83		MS(ESI_APCI, m/z):539(M+H)$^+$	0.14

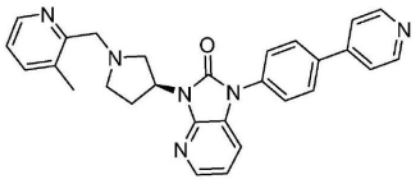
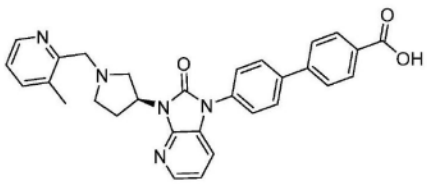
[1215] [表14]

[1216]

Ex. No.	结构	物理数据	IC_{50} (μM)
84		MS(ESI_APCI, m/z):555(M+H)+ 1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 10.30 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.15
85		1H-NMR(DMSO-d6) δppm:2.15-2.30 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 8.95 (1H, dd, J=0.5, 2.6Hz), 12.95 (2H, brs)	0.18
86		MS(ESI_APCI, m/z):495(M+H)+	0.27
87		MS(ESI_APCI, m/z):419(M+H)+	3.99
88		MS(ESI_APCI, m/z):540(M+H)+	0.27
89		MS(ESI_APCI, m/z):478(M+H)+	3.17

[1217] [表15]

[1218]

90		MS(ESI_APCI, m/z):463(M+H)+	7.46
91		MS(ESI_APCI, m/z):506(M+H)+	0.96

[1219] 试验例1 PHD2抑制试验

[1220] (1)人类$PHD2_{184-418}$的表达和制备

[1221] 通过下述方法表达并制备了含有由CAC42509(GenBank登记号)表示的蛋白质的第184至418位氨基酸残基的人类$PHD2_{184-418}$。

[1222] 将含有N-端组氨酸标签的人类$PHD2_{184-418}$的表达构建物引入到pET-30a(+)载体中,并确认序列。将该载体引入到BL21(DE3)菌株中,并在含有抗生素的LB培养基中在37℃下培养。培养后,向所述细胞添加细胞裂解液,然后通过超声处理破碎细胞。将破碎悬液离心并将上清液通过Ni柱进行纯化,给出人类$PHD2_{184-418}$。

[1223] (2)方法

[1224] 含有N-端FITC-Ahx并含有HIF-1α的556至574位氨基酸残基(部分肽)的人类HIF-1$\alpha_{556-574}$(FITC标记的HIF-$1\alpha_{556-574}$)被用作底物。使用FITC标记的HIF-$1\alpha_{556-574}$,通过下述方法在荧光偏振变化的基础上评估2-酮基戊二酸与测试化合物(PHD抑制剂)之间的竞争性抑制。

[1225] 将酶(人类$PHD2_{184-418}$)和所述底物用含有10mM HEPES、150mM NaCl、10μM $MnCl_2$-$4H_2O$、2μM 2-酮基戊二酸和0.05%Tween-20的测定缓冲液(pH 7.4)稀释。将测试化合物用DMSO稀释。将测试化合物和人类$PHD2_{184-418}$预先添加到384孔板(Corning,黑色,不透明底)。通过添加FITC标记的HIF-$1\alpha_{556-574}$起始反应。在37℃温育60分钟后,通过PHERAstar FSX(BMG Labtech)测量荧光偏振(激发波长:470nm,荧光波长:530nm)。测量每个孔的荧光偏振,并在不含测试化合物的组的值的基础上计算测试化合物的人类PHD2结合抑制活性。

[1226] (3)结果

[1227] 正如在上表中所示,本发明的化合物抑制PHD2与HIF-1α之间的结合,因此证实了本发明的化合物可用作PHD2抑制剂。

[1228] 试验例2在结肠炎模型中的治疗效果

[1229] (1)TNBS诱导的结肠炎模型大鼠

[1230] 已知当将TNBS给药到大肠中时在大肠中发生局部炎症,随后肠透过性由于肠中屏障功能的破坏而提高,因此评估了在测试化合物的口服给药的基础上对肠透过性的抑制性效应作为药物功效的指示物。

[1231] (2)方法

[1232] SD大鼠:使用8周龄雄性SLC(Japan SLC)。在戊巴比妥麻醉下,将300μL用50%乙醇制备的TNBS(28mg/mL)给药到大肠中距肛门8cm的点处,以引起炎症。向溶剂治疗组给药300μL 50%乙醇。在TNBS给药之前将动物禁食48小时。从下一天起每天一次口服给药用0.05%甲基纤维素溶液制备的测试化合物(3mg/kg),总共给药3天。在给药3天后,在给药后4小时口服给药50mg/kg FITC。4小时后,在异氟烷麻醉下从颈静脉采集血样。将血清离心并通过PHERAstar FSX(BMG Labtech)检测荧光强度,以测量通过肠系膜渗透到循环血中的FITC的浓度。测试化合物对肠透过性的抑制率在作为0的无测试化合物组的值和作为100的未TNBS处理组的值的基础上计算。

[1233] (3)结果

[1234] 每种测试化合物对肠透过性的抑制率(%,平均值)(抑制)如下所示。

[1235] [表16]

[1236]

实施例编号	抑制(%)	实施例编号	抑制(%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

[1237] 由于TNBS的给药而提高的FITC的肠透过性被本发明的化合物的给药所抑制,并因此证实了本发明的化合物可用作治疗炎症性肠病的药剂。

[1238] 试验例3大肠组织中的化合物浓度

[1239] (1)大鼠PK研究

[1240] 将用0.05%甲基纤维素制备的测试化合物(3mg/kg/5mL)口服给药到未禁食大鼠(SD,8周龄,雄性,Japan SLC)。在给药后0.25、0.5、1、2、4、6和8小时从颈静脉采集血样。在异氟烷麻醉下进行剖腹手术并分离大肠。将收集的远端大肠(约5cm)切开,然后将所述大肠在培养皿中用盐水清洗。清洗后,将大肠用小剪刀剪碎。将其约150mg转移到试管。向试管添加100μL盐水,使用样本破碎机(shake master)(1000rpm x 30分钟)将所述混合物匀浆。通过添加四倍体积的盐水作为终体积制备样品。通过使用液相色谱-质谱术(LC/MS)的定量分析来测量大肠组织和血浆中的测试化合物浓度。

[1241] (2)大肠组织和血浆中的化合物浓度

[1242] 如下表中所示,证实了本发明的化合物具有比血浆浓度更高的大肠组织浓度。因此,本发明的优选化合物是特异性作用于大肠组织的PHD2抑制剂。

[1243] [表17]

[1244]

实施例编号	Cmax	AUC	血浆	结肠	C/P
39	7	2090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

[1245] 所述表中的符号具有下述含义:

[1246] Cmax:在口服给药的情况下测试化合物的最高血浆浓度(ng/mL)

[1247] AUC:血浆测试化合物浓度-时间曲线下面积(ng*min/mL)

[1248] 血浆:8小时后血浆测试化合物的浓度(ng/mL)

[1249] 结肠:8小时后大肠组织中测试化合物的浓度(ng/g)

[1250] C/P:上述结肠和血浆的比率

[1251] NC:未计算(低于计算的下限)

[1252] 工业实用性

[1253] 本发明的化合物或其可药用盐可用作治疗炎症性肠病的药剂。