



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105143201 B

(45)授权公告日 2019.02.22

(21)申请号 201480011941.3

斯蒂芬·约翰·派森

(22)申请日 2014.01.08

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

(65)同一申请的已公布的文献号

公司 11021

申请公布号 CN 105143201 A

代理人 吴胜周

(43)申请公布日 2015.12.09

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

C07D 401/14(2006.01)

1300304.1 2013.01.08 GB

C07D 231/14(2006.01)

61/750,074 2013.01.08 US

C07D 401/06(2006.01)

61/865,732 2013.08.14 US

C07D 401/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 403/10(2006.01)

2015.09.01

C07D 409/06(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 409/14(2006.01)

PCT/GB2014/050043 2014.01.08

C07D 413/06(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

C07D 417/06(2006.01)

W02014/108679 EN 2014.07.17

C07D 417/14(2006.01)

(73)专利权人 卡尔维斯塔制药有限公司

C07D 207/34(2006.01)

地址 英国索尔斯伯里

C07D 249/10(2006.01)

(72)发明人 克里斯汀·伊丽莎白·艾伦

A61P 27/02(2006.01)

安杰伊·罗曼·巴特

A61K 31/427(2006.01)

丽贝卡·路易丝·戴维

A61K 31/4436(2006.01)

汉娜·乔伊·爱德华兹

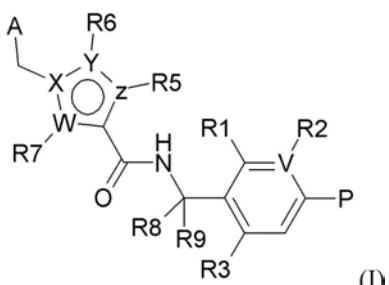
A61K 31/4025(2006.01)

戴维·米歇尔·埃万斯

审查员 刘广宇

权利要求书6页 说明书112页

(54)发明名称

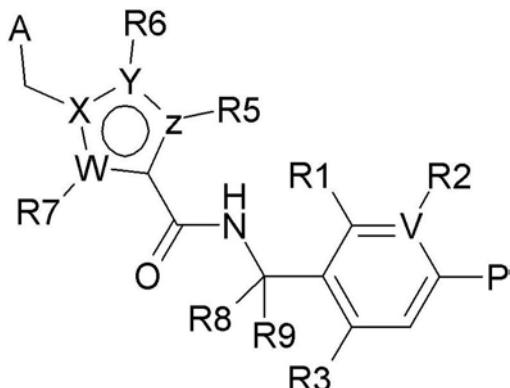


苄胺衍生物

(57)摘要

本发明提供了下式(I)的化合物、包含这样的化合物的组合物、这样的化合物在治疗(例如在治疗或预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症)中的用途以及利用这样的化合物治疗患者的方法,其中R1至R3、R5至R9、A、P、V、W、X、Y和Z如本文所定义。

1. 一种式(I)的化合物，



式(I)

其中，

V是C，使得含有V的芳环是苯基；

R2选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；

R1和R3独立地选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；

W、X、Y和Z独立地选自C、N、O和S，使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环；

其中，

R5、R6和R7独立地为不存在或独立地选自H、烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃；

P是-C(R10)(R11)NH₂；

R8和R9独立地选自H和烷基，或者可以一起形成环烷基环；

R10和R11独立地选自H和烷基，或者可以一起形成环烷基环或环醚；

A选自N-连接的吗啉、芳基、杂芳基，

烷基是具有至多10个碳原子(C₁-C₁₀)的直链饱和烃或具有3至10个碳原子(C₃-C₁₀)的支链饱和烃；烷基可以任选地被1或2个独立地选自(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、-COOR₁₂、-CONR₁₂R₁₃、H(CH₂)₁₋₃CON(R₁₂)(CH₂)₁₋₃-、氟和-NR₁₂R₁₃的取代基取代；

环烷基是3至7个碳原子的单环饱和烃；其中环烷基可以任选地被选自烷基、烷氧基和NR₁₂R₁₃的取代基取代；

环醚是4至7个碳原子的单环饱和烃，其中环碳中的一个被氧原子替代；

烷氧基是1至6个碳原子(C₁-C₆)的直链O-连接的烃或3至6个碳原子(C₃-C₆)的支链O-连接的烃；烷氧基可以任选地被1或2个独立地选自芳基、OH、CN、CF₃、-COOR₁₂、-CONR₁₂R₁₃、氟和NR₁₂R₁₃的取代基取代；

芳基是苯基、联苯基或萘基；芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、-吗啉基、-哌啶基、杂芳基、芳基^b、-0-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR₁₂、-CONR₁₂R₁₃、-(CH₂)₁₋₃-NR₁₄R₁₅、CF₃和NR₁₂R₁₃的取代基取代；

芳基^b是苯基、联苯基或萘基，其可以任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、-COOR₁₂、-CONR₁₂R₁₃、CF₃和NR₁₂R₁₃的取代基取代；

杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR₁₂、S和O的环成员；杂芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR₁₂、-CONR₁₂R₁₃、CF₃和NR₁₂R₁₃

的取代基取代；

杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员；其中杂芳基^b可以任选地被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13的取代基取代；

R12和R13独立地选自H和烷基；或者R12和R13连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环，所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的；

R14和R15连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环，所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的，并且任选地可以是氧代基取代的；

其中，

当R5、R6和R7为不存在或者H时，则：

要么

R10和R11一起形成环烷基环或环醚；

要么

A是芳基并且芳基是被1、2或3个取代基取代的苯基、联苯基或萘基，所述取代基独立地选自OH、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13和-(CH₂)₃-NR14R15；其中，

芳基^b是苯基、联苯基或萘基，其中芳基^b被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13的取代基取代；并且

杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、CN、芳基、吗啉基、哌啶基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和-NR12R13的取代基取代；或者

A是杂芳基且杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基被1、2或3个独立地选自芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR12和-CONR12R13的取代基取代；其中，

芳基是苯基、联苯基或萘基，其中芳基被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13、-COR12R13、-(CH₂)₁₋₃-NR14R15、CF₃和-NR12R13的取代基取代；并且

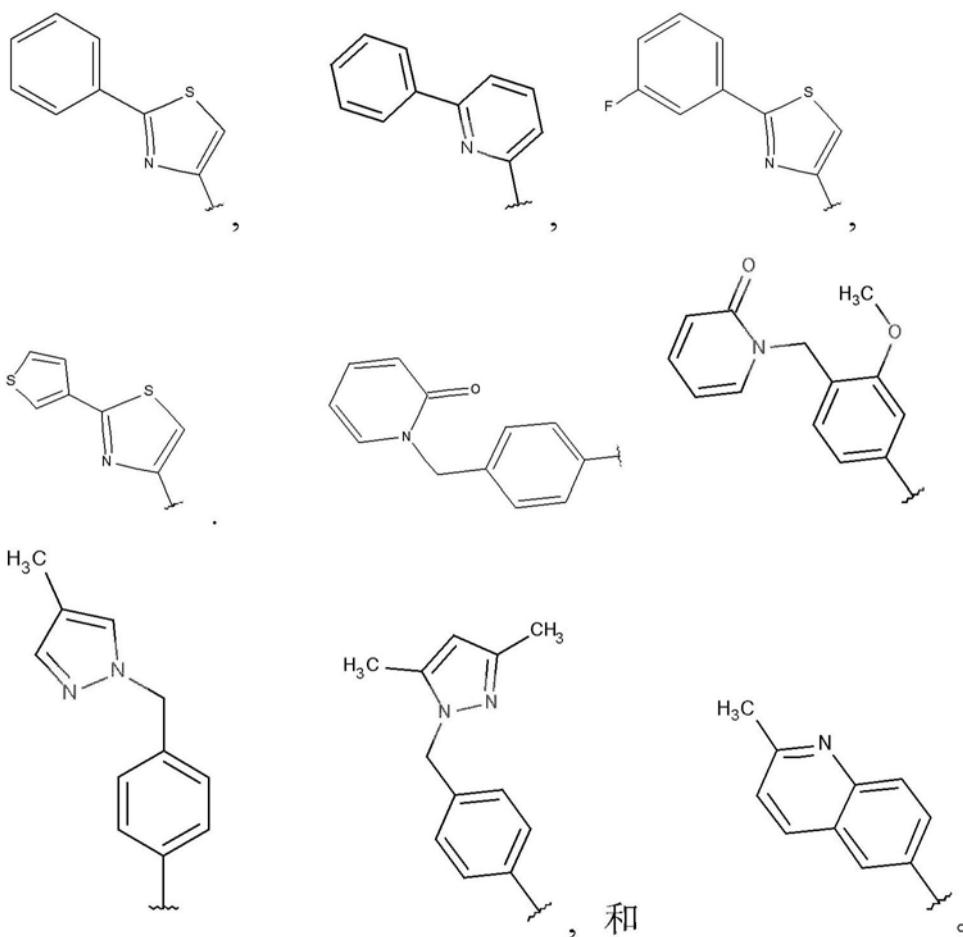
杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基^b被1、2或3个独立地选自烷基、烷氧基、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13的取代基取代；

及其互变异构体、立体异构体和药用盐。

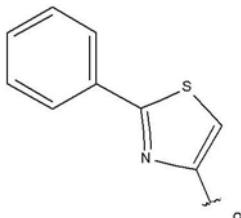
2. 根据权利要求1的化合物，其中所述立体异构体包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋和非外消旋混合物。

3. 根据权利要求1的化合物，其中R5、R6和R7中的至少一个选自烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃。

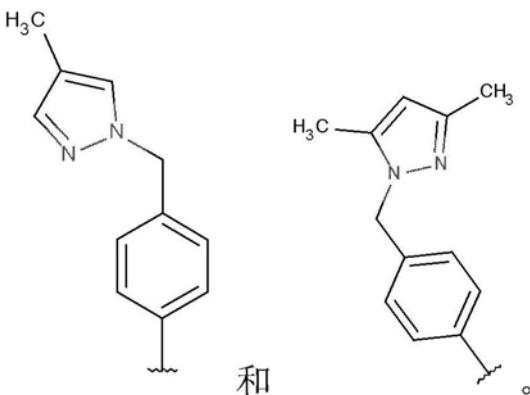
4. 根据权利要求1的化合物，其中A选自：



5. 根据权利要求4的化合物,其中A是:



6. 根据权利要求1的化合物,其中R5、R6和R7为不存在或H;并且A选自:



7. 根据权利要求1的化合物,其中X是N并且W、Y和Z是C。

8. 根据权利要求7的化合物,其中R5是H,并且R6和R7是甲基。

9. 根据权利要求1至6中任一项的化合物,其中X和Y是N并且W和Z是C。

10. 根据权利要求1至6中任一项的化合物,其中X、Y和Z是N并且W是C。

11. 根据权利要求1至8中任一项的化合物,其中R8和R9是H。

12. 根据权利要求1至6中任一项的化合物,其中:

W是C;

X是N;

Y是C;

Z是C;

R5是H;

R6和R7是CH₃;

R8和R9是H;并且

R10和R11都是H或者一起形成环丙烷环。

13. 根据权利要求1至8中任一项的化合物,其中R1选自烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃。

14. 根据权利要求1至8中任一项的化合物,其中R1是烷基。

15. 根据权利要求1至8中任一项的化合物,其中R3是烷基。

16. 根据权利要求1的化合物,所述化合物选自:

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(6-苯基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

1-[2-(3-氟-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-噻吩-3-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-氟-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-氯-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-三氟甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲氧基-苄基酰胺;

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;

2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-

苄基酰胺；

2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；

2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；

1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；

5-甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二

甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-3-氟-2-甲基-苄基酰胺；

3-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

5-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

1-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

及其药用盐。

17. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求1至16中任一项的化合物和药用载体、稀释剂或赋形剂。

18. 根据权利要求1至16中任一项的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症。

19. 根据权利要求18的用途，其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症选自：受损视敏度，糖尿病视网膜病，糖尿病黄斑水肿，遗传性血管性水肿，糖尿病，胰腺炎，脑出血，肾病，心肌病，神经病，炎性肠病，关节炎，炎症，感染性休克，低血压，癌症，成人呼吸窘迫综合征，弥散性血管内凝血，心肺旁路手术和外科手术后出血。

20. 根据权利要求18的用途，其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症是与糖尿病视网膜病和糖尿病黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。

21. 根据权利要求18的用途，其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症是糖尿病黄斑水肿。

22. 根据权利要求18的用途，其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症是遗传性血管性水肿。

芊胺衍生物

[0001] 本发明涉及芊胺衍生物并且涉及含有这样的衍生物的药物组合物和这样的衍生物的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 本发明的芊胺衍生物是血浆激肽释放酶 (plasma kallikrein) 的抑制剂并且具有大量治疗应用, 尤其是治疗与糖尿病视网膜病和糖尿病黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。

[0004] 血浆激肽释放酶一种可以从激肽原释放激肽的胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶 (参见 K.D.Bhoola等, "Kallikrein-Kinin Cascade (激肽释放酶-激肽级联)", Encyclopedia of Respiratory Medicine (呼吸医学百科全书), p483-493; J.W.Bryant等, "Human plasma kallikrein-kinin system:physiological and biochemical parameters (人血浆激肽释放酶-激肽系统:生理生化参数)" Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry (药物化学中的心血管和血液病药剂), 7, p234-250, 2009; K.D.Bhoola等, Pharmacological Rev., 1992, 44, 1; 和 D.J.Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system:insights from the measurement of kinin peptides (对激肽释放酶-激肽系统的理解:来自激肽肽类测量的观察结果)", Brazilian Journal of Medical and Biological Research 2000, 33, 665-677)。虽然血浆激肽释放酶在内在凝血级联中的作用不涉及缓激肽的释放或酶裂解, 但是它是该级联的必需成员。血浆前激肽释放酶由单一基因编码并在肝脏中合成。其作为无活性的血浆前激肽释放酶由肝细胞分泌, 该血浆前激肽释放酶作为与高分子量激肽原结合的异二聚体复合物在血浆中循环, 其被活化而产生具有活性的血浆激肽释放酶。激肽是通过G-蛋白偶联受体起作用的炎症的有效介体, 并且激肽的拮抗剂(如缓激肽拮抗剂)之前已经研究作为用于治疗多种病症的潜在治疗剂(F.Marceau和D.Regoli, Nature Rev., Drug Discovery (药物发现), 2004, 3, 845-852)。

[0005] 血浆激肽释放酶被认为在多种炎性病症中起作用。血浆激肽释放酶的主要抑制剂为丝氨酸蛋白酶抑制蛋白C1酯酶抑制剂 (serpin C1 esterase inhibitor)。存在C1酯酶抑制剂遗传缺陷的患者发生遗传性血管性水肿 (HAE), 其导致脸、手、咽喉、胃肠道和生殖器的间歇性肿胀。急性发病期间所形成的水泡含有高水平的血浆激肽释放酶, 其裂解高分子量激肽原释放缓激肽, 导致血管通透性增加。利用大蛋白血浆激肽释放酶抑制剂的治疗已显示通过阻止引起血管通透性增加的缓激肽的释放而有效治疗HAE (A.Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery (用于治疗遗传性血管水肿和防止泵上胸心外科手术中失血的血浆激肽释放酶抑制剂)" Expert Opin.Biol.Ther.8, p1187-99)。

[0006] 血浆激肽释放酶-激肽系统在患有晚期糖尿病性黄斑水肿的患者中异常地丰富。最近已公开, 血浆激肽释放酶有助于糖尿病大鼠的视网膜血管功能障碍 (A.Clermont等 "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal

thickening in diabetic rats (血浆激肽释放酶介导视网膜血管功能障碍并减少糖尿病大鼠的视网膜增厚)"*Diabetes* (糖尿病), 2011, 60, p1590-98)。此外, 施用血浆激肽释放酶抑制剂ASP-440减轻糖尿病大鼠的视网膜血管通透性和视网膜血液流动异常。因此, 血浆激肽释放酶抑制剂应该具有作为减轻与糖尿病视网膜病 (diabetic retinopathy) 和糖尿病黄斑水肿 (diabetic macular edema) 相关的视网膜血管通透性 (retinal vascular permeability) 的治疗剂的效用。

[0007] 糖尿病的其他并发症如脑出血、肾病、心肌病和神经病, 所有这些与血浆激肽释放酶相关, 也可被视为用于血浆激肽释放酶抑制剂的靶标。

[0008] 合成的和小分子血浆激肽释放酶抑制剂之前已被描述, 例如由以下描述: Garrett 等 ("Peptide aldehyde...." *J. Peptide Res.* 52, p62-71 (1998)), T. Griesbacher 等 ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats (由大鼠急性胰腺炎中的内源性激肽介导的症状的发展中涉及组织激肽释放酶而不是血浆激肽释放酶)" *British Journal of Pharmacology* 137, p692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein (激肽释放酶的选择性二肽抑制剂)" W003/076458), Szelke 等 ("Kininogenase inhibitors (激肽原酶抑制剂)" W092/04371), D. M. Evans 等 (*Immunopharmacology*, 32, p115-116 (1996)), Szelke 等 ("Kininogen inhibitors (激肽原抑制剂)" W095/07921), Antonsson 等 ("New peptides derivatives (新型肽衍生物)" W094/29335), J. Corte 等 ("Six membered heterocycles useful as serine protease inhibitors (可用作丝氨酸蛋白酶的六元杂环)" W02005/123680), J. Stürzbecher 等 (*Brazilian J. Med. Biol. Res.* 27, p1929-34 (1994)), Kettner 等 (US 5,187,157), N. Teno 等 (*Chem. Pharm. Bull.* 41, p1079-1090 (1993)), W. B. Young 等 ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein (血浆激肽释放酶的小分子抑制剂)" *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p2034-2036 (2006)), Okada 等 ("Development of potent and selective plasmin and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship (有效且选择性的纤溶酶和血浆激肽释放酶抑制剂的开发以及构效关系的研究)" *Chem. Pharm. Bull.* 48, p1964-72 (2000)), Steinmetzer 等 ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use (胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶抑制剂及其制备和用途)" W008/049595), Zhang 等 ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors (高度有效的小分子激肽释放酶抑制剂的发现)" *Medicinal Chemistry* 2, p545-553 (2006)), Sinha 等 ("Inhibitors of plasma kallikrein (血浆激肽释放酶抑制剂)" W008/016883), Shigenaga 等 ("Plasma Kallikrein Inhibitors (血浆激肽释放酶抑制剂)" W02011/118672), 和 Kolte 等 ("Biochemical characterization of a novel high-affinity and specific kallikrein inhibitor (新型高亲和性和特异性激肽释放酶抑制剂的生物化学表征)" *British Journal of Pharmacology* (2011), 162 (7), 1639-1649)。而且, Steinmetzer 等 ("Serine protease inhibitors (丝氨酸蛋白酶抑制剂)" W02012/004678) 描述了作为人类纤溶酶和血浆激肽释放酶的抑制剂的环状肽类似物。

[0009] 至今, 没有小分子的合成血浆激肽释放酶抑制剂已被批准用于医学用途。已知技

术中描述的分子具有限制,如在相关酶如KLK1、凝血酶和其他丝氨酸蛋白酶方面的较差选择性,以及较差的口服利用性。大蛋白血浆激肽释放酶抑制剂存在过敏性反应的风险,如对艾卡仑肽(Ecallantide)所报道的。因此,对于选择性抑制血浆激肽释放酶、不诱发过敏反应以及口服可利用的化合物仍存在需求。此外,已知技术中的绝大多数分子具有高度极性和可离子化胍或脒官能度的特征。众所周知,这样的官能度可能局限于肠通透性,且因此局限于口服可利用性。例如,已由Tamie J.Chilcote和Sukanto Sinha (“ASP-634:An Oral Drug Candidate for Diabetic MacularEdema (ASP-634:一种用于糖尿病黄斑水肿的口服药候选)”,ARVO2012May 6th–May 9th,2012,Fort Lauderdale,Florida,Presentation 2240) 报道了,ASP-440(一种苄脒),口服可用度较差。还报道了通过生成前药如ASP-634,可以改善吸收。然而,公知的是,前药可能存在若干缺点,例如差的化学稳定性和来自惰性载体或来自出乎意料的代谢物的潜在毒性。

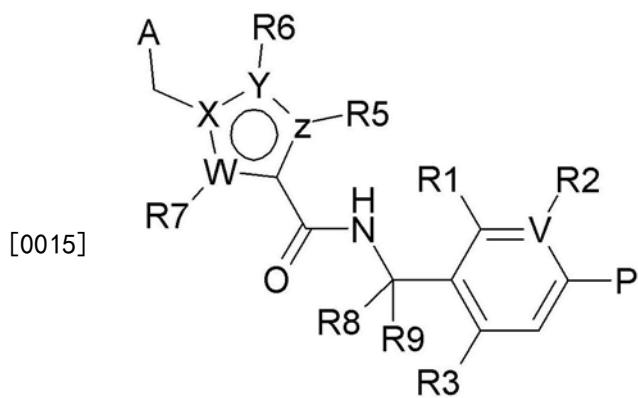
[0010] 仅有很少的关于不以胍或脒官能度为特征的血浆激肽释放酶抑制剂的报道。例如,BioCryst Pharmaceuticals Inc.报道了发现BCX4161,其是一种苄胺衍生物(http://files.shareholder.com/downloads/BCRX/0x0x403076/97a18d6e-1621-4fc6-8f5f-d0828bddab4f/Dr._Yarlagadda_S._Babu_Ph.D._Drug_Discovery.pdf)。在他们的2012年第二季度财务成果和企业更新(Second Quarter 2012Financial Results&Corporate Update)中,报道了关于该化合物在大鼠中的经口暴露(oral exposure)的数据。报道了在大鼠模型中的口服功效,但是处于100mg/kg的相对高剂量。另一个实例是Brandl等(“N-((6-amino-pyridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein(作为血浆激肽释放酶的抑制剂的N-((6-氨基-吡啶-3-基)甲基)-杂芳基-甲酰胺”W02012/017020),其描述了以氨基-吡啶官能度为特征的化合物。在相对高的30mg/kg和100mg/kg的剂量,证实了在大鼠模型中的口服功效,但是没有报道药代动力学特性。因此,还不清楚这样的化合物是否将对于临床进行提供足够的口服可用度或功效。

[0011] 因此,对于开发将具有治疗宽范围的病症尤其是治疗与糖尿病视网膜病和糖尿病黄斑水肿相关的视网膜血管通透性的用途的新型血浆激肽释放酶抑制剂,仍存在需要。优选的化合物将具有良好的药代动力学特性,尤其是将适合作为用于口服递送的药物。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及一系列作为血浆激肽释放酶的抑制剂的苄胺衍生物。这些化合物显示对于血浆激肽释放酶的良好选择性并且潜在地可用于治疗受损视敏度(impaired visual acuity),糖尿病视网膜病(diabetic retinopathy),黄斑水肿(macular edema),遗传性血管性水肿(hereditary angioedema),糖尿病(diabetes),胰腺炎(pancreatitis),脑出血(cerebral haemorrhage),肾病(nephropathy),心肌病(cardiomyopathy),神经病(neuropathy),炎性肠病(inflammatory bowel disease),关节炎(arthritis),炎症(inflammation),感染性休克(septic shock),低血压(hypotension),癌症(cancer),成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome),弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation),心肺旁路手术(cardiopulmonary bypass surgery)和外科手术后出血(bleeding from post operative surgery)。本发明还涉及所述抑制剂的药物组合物、所述组合物作为治疗剂的用途、以及使用这些组合物的治疗方法。

[0014] 在一方面,本发明提供式I的化合物



式(I)

[0016] 其中，

[0017] V选自C和N,使得含有V的芳环是苯基或吡啶；

[0018] 当V是N时,R2为不存在;或者,当存在时,R2选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；

[0019] R1和R3独立地选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；

[0020] W、X、Y和Z独立地选自C、N、O和S,使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环；

[0021] 其中，

[0022] R5、R6和R7独立地为不存在或独立地选自H、烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃；

[0023] P是-C(R10)(R11)NH₂；

[0024] R8和R9独立地选自H和烷基,或者可以一起形成环烷基环；

[0025] R10和R11独立地选自H和烷基,或者可以一起形成环烷基环或环醚(cyclic ether)；

[0026] A选自N-连接的吗啉(N-linked morpholine)、芳基、杂芳基，

[0027] 烷基是具有至多10个碳原子(C₁—C₁₀)的直链饱和烃或具有3至10个碳原子(C₃—C₁₀)的支链饱和烃；烷基可以任选地被1或2个独立地选自以下各项的取代基取代：(C₁—C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、-COOR12、-CONR12R13、H(CH₂)₁₋₃CON(R12)(CH₂)₁₋₃-、氟和-NR12R13；

[0028] 环烷基是3至7个碳原子的单环饱和烃；其中环烷基可以任选地被选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基和NR12R13；

[0029] 环醚是4至7个碳原子的单环饱和烃,其中环碳中的一个被氧原子取代；

[0030] 烷氧基是1至6个碳原子(C₁—C₆)的直链的O-连接的烃或3至6个碳原子(C₃—C₆)的支链的O-连接的烃；烷氧基可以任选地被1或2个独立地选自以下各项的取代基取代：芳基、OH、CN、CF₃、-COOR12、-CONR12R13、氟和NR12R13；

[0031] 芳基是苯基、联苯基或萘基；芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、-吗啉基、-哌啶基、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13、-(CH₂)₁₋₃-NR14R15、CF₃和NR12R13；

[0032] 芳基^b是苯基、联苯基或萘基,其可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13；

[0033] 杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环,其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员；杂芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代

基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基、杂芳基^b、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 CF_3 和 NR12R13 ；

[0034] 杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员；其中杂芳基^b可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 CF_3 和 NR12R13 ；

[0035] R12和R13独立地选自H和烷基；或者R12和R13连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环，所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的；

[0036] R14和R15连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环，所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的，并且任选地可以被氧化(oxo)取代；

[0037] 其中，

[0038] 当R5、R6和R7为不存在或H时，则：

[0039] 要么

[0040] R10和R11一起形成环烷基环或环醚；

[0041] 要么

[0042] A是芳基并且芳基是被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基、联苯基或萘基：OH、杂芳基、芳基^b、 $-0-$ 芳基^b、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基^b、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 杂芳基、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 和 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NR14R15}$ ；其中，

[0043] 芳基^b是苯基、联苯基或萘基，其中芳基^b被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 CF_3 和 NR12R13 ；并且

[0044] 杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素、CN、芳基、吗啉基、哌啶基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基、杂芳基^b、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 CF_3 和 $-\text{NR12R13}$ ；

[0045] 或者

[0046] A是杂芳基并且杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：芳基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基、杂芳基^b、 $-\text{COOR12}$ 和 $-\text{CONR12R13}$ ；其中，

[0047] 芳基是苯基、联苯基或萘基，其中芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、杂芳基、芳基^b、 $-0-$ 芳基^b、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基^b、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 杂芳基、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 $-\text{COR12R13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{NR14R15}$ 、 CF_3 和 $-\text{NR12R13}$ ；并且杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员，其中杂芳基^b被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 芳基、 $-\text{COOR12}$ 、 $-\text{CONR12R13}$ 、 CF_3 和 NR12R13 ；

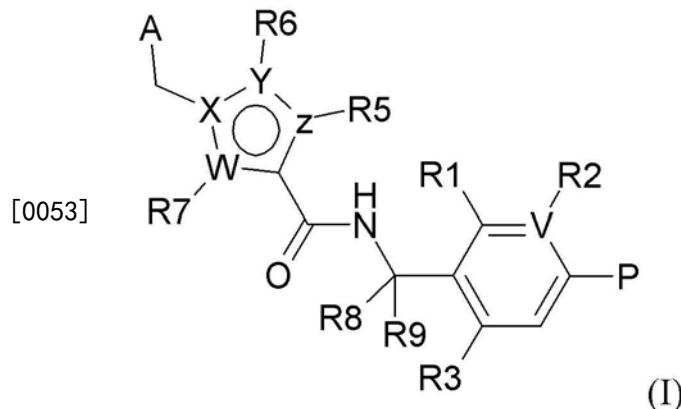
[0048] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋(scalemic)混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0049] 在另一方面，本发明提供如本文所定义的式(I)化合物的前药，或其药用盐。

[0050] 在另一方面,本发明提供如本文所定义的式(I)化合物的N-氧化物,或其前药或药用盐。

[0051] 应理解,本发明的某些化合物可以以溶剂化例如水化的形式以及非溶剂化的形式存在。应理解,本发明涵盖所有这样的溶剂化的形式。

[0052] 在一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集(subset),其中:



[0054] 其中A、W、X、Y、Z、V、P、R1、R2、R3、R5、R6、R7、R8和R9如上所定义,

[0055] 条件是R5、R6和R7中的至少一个必须存在并且独立地选自烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃;

[0056] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0057] 在一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

[0058] R1是H、F、Cl、CF₃、OCH₃或CH₃;

[0059] 如果V是C,则R2是H或F;或者如果V是N,则R2为不存在;并且

[0060] R3是H或CH₃;

[0061] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0062] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

[0063] W是C;

[0064] X是N;

[0065] Y是C;

[0066] Z是C;

[0067] R5是H;

[0068] R6和R7是CH₃;

[0069] R8和R9是H;且

[0070] R10和R11都是H,或者一起形成环丙烷环;

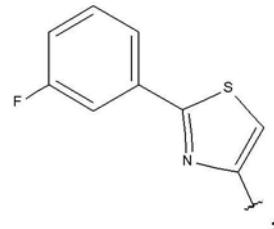
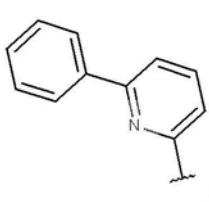
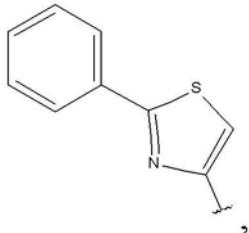
[0071] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0072] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

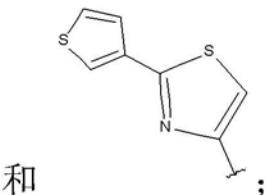
[0073] W是C;

[0074] X是N;

- [0075] Y是C;
- [0076] Z是C;
- [0077] R5是H;
- [0078] R6和R7是CH₃;
- [0079] R8和R9都是H;
- [0080] R10和R11都是H,或者一起形成环丙烷环;并且
- [0081] A选自:



[0082]

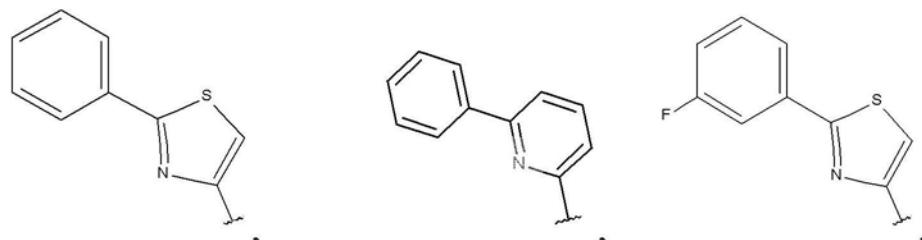


和

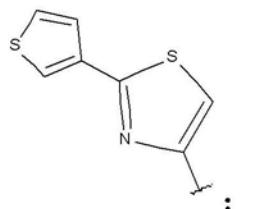
[0083] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0084] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

- [0085] R1是H、F、Cl、CF₃、OCH₃或CH₃;
- [0086] 如果V是C,则R2是H或F;或者如果V是N,则R2为不存在;并且
- [0087] R3是H或CH₃;
- [0088] W是C;
- [0089] X是N;
- [0090] Y是C;
- [0091] Z是C;
- [0092] R5是H;
- [0093] R6和R7是CH₃;
- [0094] R8和R9都是H;
- [0095] R10和R11都是H,或者一起形成环丙烷环;并且
- [0096] A选自:



[0097]



和

[0098] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0099] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

[0100] V是C;

[0101] R1是H或CH₃;

[0102] R2是H或F;

[0103] R3是H或CH₃;

[0104] W、X、Y和Z独立地选自C和N,使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环;

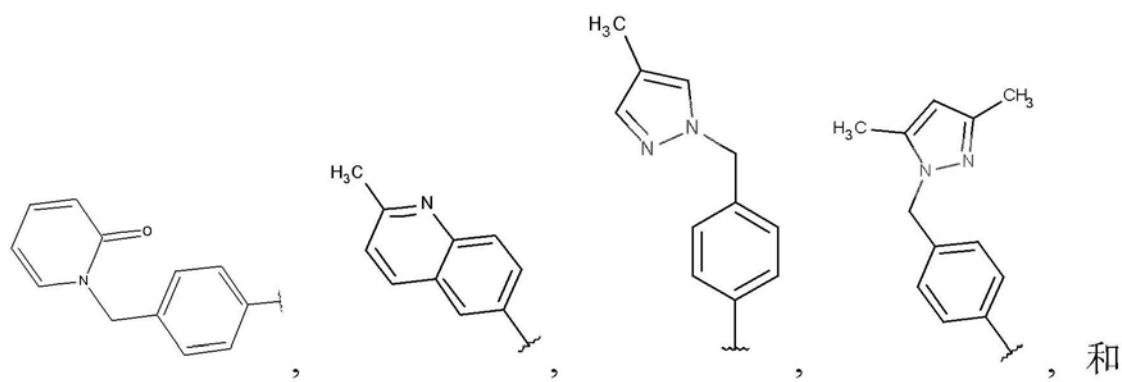
[0105] R5、R6和R7独立地为不存在,或独立地选自H和烷基;

[0106] R8和R9都是H;

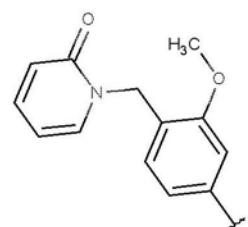
[0107] R10和R11一起形成环丙烷环;并且

[0108] A选自:

[0109]

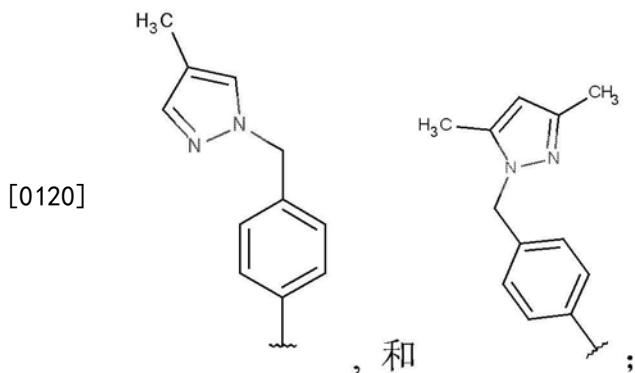


和



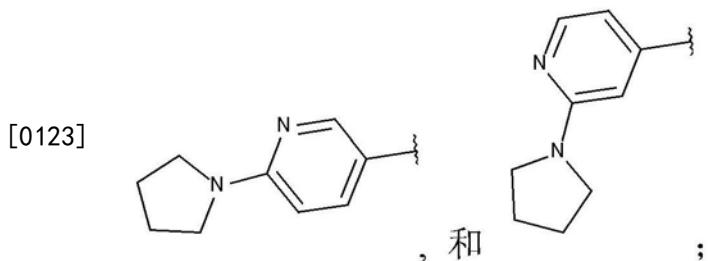
[0110] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中:

- [0111] V是C;
- [0112] R1是H或CH₃;
- [0113] R2是H;
- [0114] R3是H或CH₃;
- [0115] W、X、Y和Z独立地选自C和N,使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环;
- [0116] R5、R6和R7独立地为不存在,或独立地选自H、烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃;
- [0117] R8和R9都是H;
- [0118] R10和R11都是H,或一起形成环丙烷环;并且
- [0119] A选自:

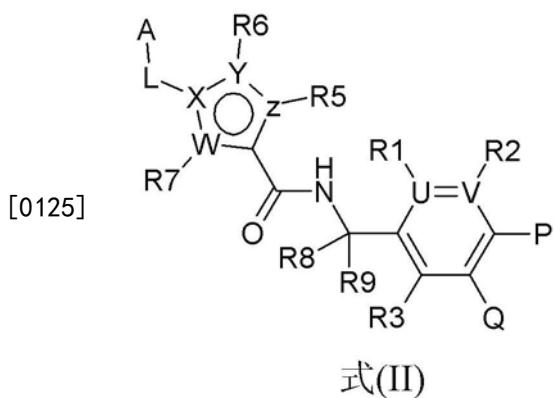


[0121] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0122] 另一方面,本发明包含所述式(I)化合物的子集,其中A选自:



[0124] 在一方面,本发明包含式(II)的化合物:



- [0126] 其中,
- [0127] U和V独立地选自C和N,使得含有U和V的芳族环是苯基、吡啶或吡嗪;
- [0128] 当U是N时R1为不存在;

- [0129] 当V是N时R2为不存在；
- [0130] 或者，当存在时，R1和R2独立地选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；
- [0131] R3选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃；
- [0132] W、X、Y和Z独立地选自C、N、O和S，使得含有W、X、Y和Z的五元环是芳族杂环；
- [0133] R5、R6和R7独立地为不存在，或独立地选自H、烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃；
- [0134] 或者，任选地，当Y和/或Z是C时，R5和R6可以一起形成芳族环，任选地含有1或2个选自N、O或S的原子，稠合至含有W、X、Y和Z的五元杂环芳族环；其中所得的芳族稠合双环可以任选地被选自以下各项的取代基单取代、二取代或三取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13；
- [0135] P和Q独立地是H或-C(R10)(R11)NH₂；
- [0136] R8和R9独立地选自H和烷基，或可以一起形成环烷基环；
- [0137] R10和R11独立地选自H和烷基，或可以一起形成环烷基环或环醚；
- [0138] L是接头，其选自共价键、-(CH₂)₁₋₁₀-、-O-(CH₂)₂₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-O-(CH₂)₁₋₁₀-、-(CH₂)₁₋₁₀-NH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CONH-(CH₂)₁₋₁₀-、-CO-和-SO₂-；
- [0139] A选自N-连接的吗啉、芳基和杂芳基；
- [0140] 烷基是具有至多10个碳原子(C₁-C₁₀)的直链饱和烃或具有3至10个碳原子(C₃-C₁₀)的支链饱和烃；烷基可以任选地被1或2个独立地选自以下各项的取代基取代：(C₁-C₆)烷氧基、OH、CN、CF₃、-COOR12、-CONR12R13、H(CH₂)₁₋₃CON(R12)(CH₂)₁₋₃-、氟和-NR12R13；
- [0141] 环烷基是3至7个碳原子的单环饱和烃；其中环烷基可以任选地被选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基和NR12R13；
- [0142] 环醚是4至7个碳原子的单环饱和烃，其中环碳中的一个被氧原子替代；
- [0143] 烷氧基是1至6个碳原子(C₁-C₆)的直链O-连接的烃或3至6个碳原子(C₃-C₆)的支链O-连接的烃；烷氧基可以任选地被1或2个独立地选自以下各项的取代基取代：芳基、OH、CN、CF₃、-COOR12、-CONR12R13、氟和NR12R13；
- [0144] 芳基是苯基、联苯基或萘基；芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、-吗啉基、-哌啶基、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13、-COR14R15、-(CH₂)₁₋₃-NR14R15、CF₃和NR12R13；
- [0145] 芳基^b是苯基、联苯基或萘基，其可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13
- [0146] 杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员；杂芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13；
- [0147] 杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环，其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员；其中杂芳基^b可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代：烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13；
- [0148] R12和R13独立地选自H和烷基；

[0149] R14和R15连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环,所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的,并且任选地可以是氧代基(oxo)取代的;

[0150] 其中,

[0151] 当R5、R6和R7为不存在或H时,则:

[0152] 要么

[0153] R10和R11一起形成环烷基环或环醚;

[0154] 要么

[0155] A是芳基并且芳基是被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代的苯基、联苯基或萘基:OH、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13和-(CH₂)₃-NR14R15;其中,

[0156] 芳基^b是苯基、联苯基或萘基,其中芳基^b被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代:烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13;并且

[0157] 杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环,其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员,其中杂芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代:烷基、烷氧基、卤素、CN、芳基、吗啉基、哌啶基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和-NR12R13;

[0158] 或者

[0159] A是杂芳基并且杂芳基是5、6、9或10元单环或双环芳族环,其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员,其中杂芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代:芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、杂芳基^b、-COOR12和-CONR12R13;其中,

[0160] 芳基是苯基、联苯基或萘基,其中芳基被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代:烷基、烷氧基、OH、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、杂芳基、芳基^b、-O-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-芳基^b、-(CH₂)₁₋₃-杂芳基、-COOR12、-CONR12R13、-COR12R13、-(CH₂)₁₋₃-NR14R15、CF₃和-NR12R13;并且杂芳基^b是5、6、9或10元单环或双环芳族环,其在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR12、S和O的环成员,其中杂芳基^b被1、2或3个独立地选自以下各项的取代基取代:烷基、烷氧基、卤素、CN、吗啉基、哌啶基、芳基、-(CH₂)₁₋₃-芳基、-COOR12、-CONR12R13、CF₃和NR12R13;

[0161] 及其互变异构体、异构体、立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及其外消旋及非外消旋混合物)、药用盐和溶剂化物。

[0162] 本发明还包含以下方面及其组合:

[0163] V选自C和N,使得含有V的芳环是苯基或吡啶。

[0164] 在一个实施方案中,V是N,使得含有V的芳族环是吡啶。

[0165] 在一个实施方案中,V是C,使得含有V的芳族环是苯基。

[0166] 在一个优选的实施方案中,U是C。

[0167] 当V是N时,R2为不存在。

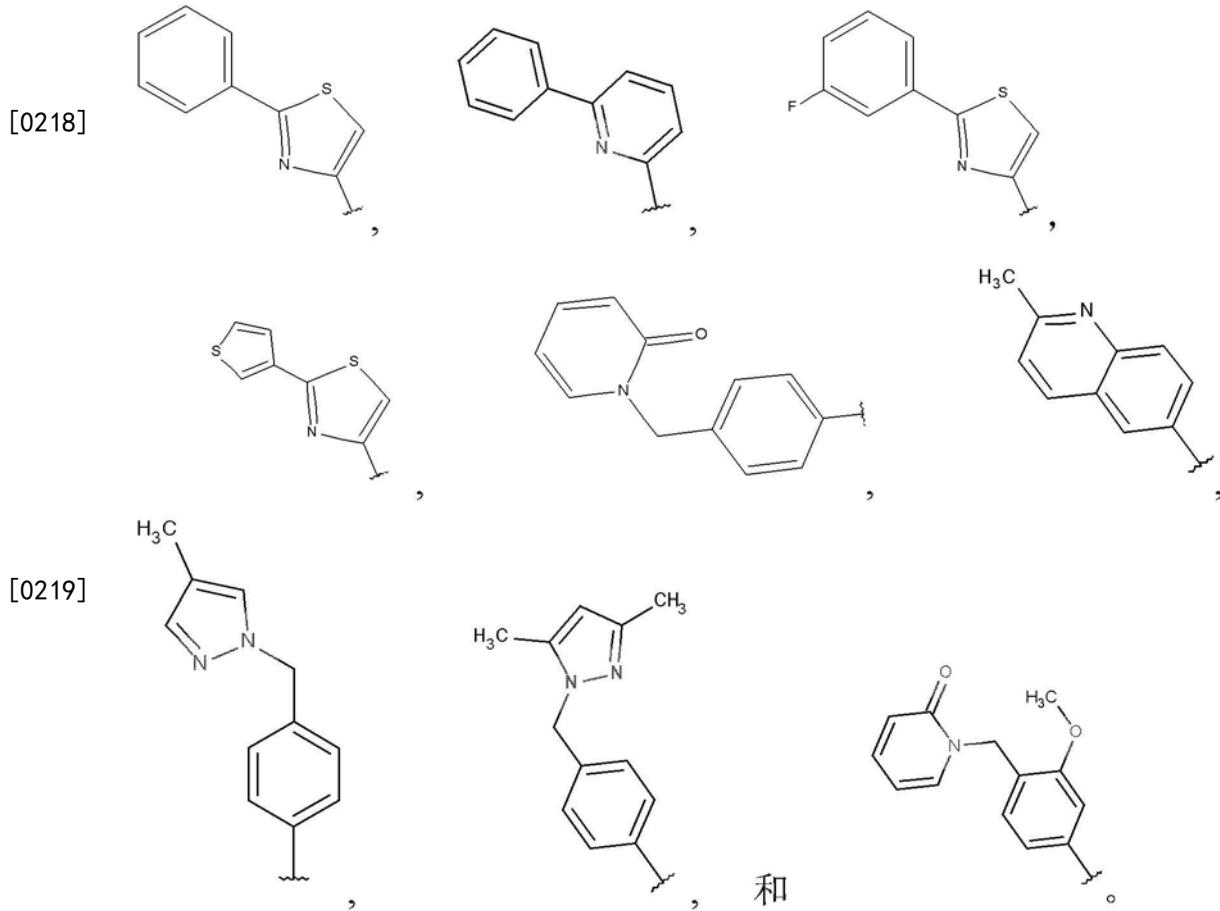
[0168] R1和当存在时的R2独立地选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃。

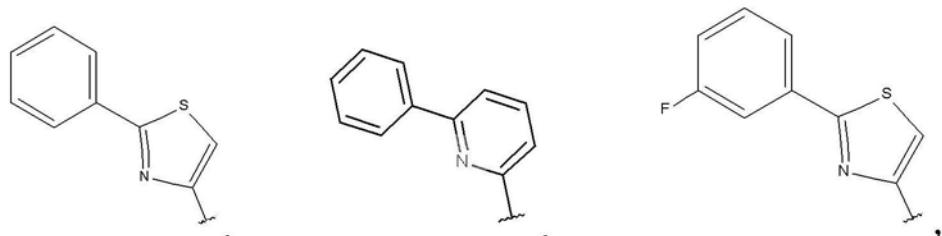
[0169] 在一个实施方案中,R1和当存在时的R2独立地选自H、烷基、烷氧基、卤素和CF₃。

[0170] 在一个实施方案中,R1和当存在时的R2独立地选自H、甲基、甲氧基、Cl、F和CF₃。

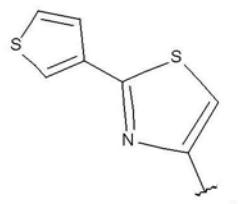
- [0171] 在一个实施方案中,R1选自H、甲基、甲氧基、Cl、F和CF₃。
- [0172] 在一个实施方案中,R1选自烷基,烷氧基,CN、卤素和CF₃。
- [0173] 在一个优选的实施方案中,R1选自H和甲基。
- [0174] 在一个更优选的实施方案中,R1是H。
- [0175] 在一个实施方案中,当存在时,R2选自H、甲基、甲氧基和F。
- [0176] 在一个优选的实施方案中,当存在时,R2是H。
- [0177] R3选自H、烷基、烷氧基、CN、卤素和CF₃;
- [0178] 在一个实施方案中,R3选自H和烷基。
- [0179] 在一个优选的实施方案中,R3选自H和甲基。
- [0180] 在一个更优选的实施方案中,R3是H。
- [0181] 在一个实施方案中,当R2存在时,R1选自H、甲基、甲氧基、Cl、F和CF₃;R2是H;且R3选自H和甲基。
- [0182] 在一个实施方案中,R2存在且R1、R2和R3是H。
- [0183] 在一个实施方案中,R1和R3是甲基。
- [0184] 在一个实施方案中,当R2存在时,R1和R3是甲基;且R2是H。
- [0185] 在一个优选的实施方案中,R1是甲基。
- [0186] W、X、Y和Z独立地选自C、N、O和S,使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环。
- [0187] 在一个实施方案中,W、X、Y和Z独立地选自C和N,使得含有W、X、Y和Z的环是五元芳族杂环。
- [0188] 在一个实施方案中,W、X、Y和Z独立地选自C和N,使得含有W、X、Y和Z的环选自吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑和1,2,4-三唑。
- [0189] 在一个优选的实施方案中,X是N。
- [0190] 在一个实施方案中,W是C,X和Y是N且Z是C或N。
- [0191] 在一个实施方案中,X和Y是N且W和Z是C。
- [0192] 在一个实施方案中,X、Y和Z是N且W是C。
- [0193] 在一个更优选的实施方案中,X是N且W、Y和Z是C。
- [0194] R5、R6和R7独立地为不存在,或独立地选自H、烷基、卤素、芳基、杂芳基和CF₃。
- [0195] 在一个实施方案中,R5为不存在或选自H、烷基、CF₃和芳基。
- [0196] 在一个实施方案中,R5为不存在或选自H、甲基CF₃和苯基。
- [0197] 在一个优选的实施方案中,R5是H。
- [0198] 在一个实施方案中,R6和R7独立地为不存在,或独立地选自H、烷基、芳基和CF₃。
- [0199] 在一个实施方案中,R6和R7独立地为不存在,或独立地选自H、甲基、乙基、正丙基、苯基和CF₃。
- [0200] 在一个优选的实施方案中,R6和R7是甲基。
- [0201] 在一个实施方案中,X和Y是N,W和Z是C,且R5和R7是H。
- [0202] 在一个实施方案中,X、Y和Z是N,W是C,且R7是H。
- [0203] 在一个优选的实施方案中,X是N,W、Y和Z是C,R5是H且R6和R7是甲基。
- [0204] R14和R15连同它们连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环,所述杂环可以是饱和的或者是具有1或2个双键的不饱和的,并且任选地可以是氧代取代的。

- [0205] 在一个优选的实施方案中, P是-C(R10)(R11)NH₂且Q是H。
- [0206] R8和R9独立地选自H和烷基, 或可以一起形成环烷基环。
- [0207] 在一个实施方案中, R8和R9独立地选自H和烷基, 或可以一起形成环丙基环。
- [0208] 在一个实施方案中, R8和R9独立地选自H和甲基, 或可以一起形成环丙基环。
- [0209] 在一个优选的实施方案中, R8和R9是H。
- [0210] R10和R11独立地选自H和烷基, 或可以一起形成环烷基环或环醚。
- [0211] 在一个实施方案中, R10和R11独立地选自H和烷基, 或可以一起形成环丙基环。
- [0212] 在一个实施方案中, R10和R11独立地选自H和甲基, 或可以一起形成环丙基环。
- [0213] 在一个优选的实施方案中, R10和R11是H。
- [0214] 在一个优选的实施方案中, L是亚甲基。
- [0215] A选自N-连接的吗啉、芳基和杂芳基。
- [0216] 在一个实施方案中, A选自芳基和杂芳基。
- [0217] 在一个实施方案中, A选自:





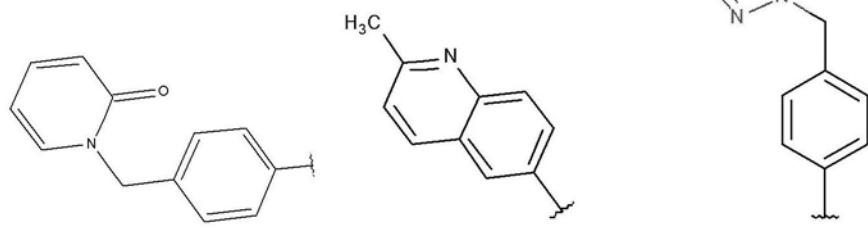
[0221]



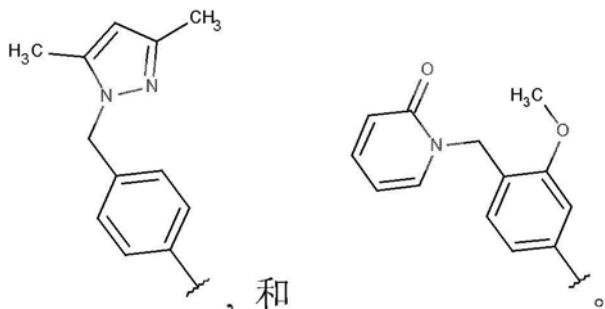
和

[0222] 在一个实施方案中,A选自:

[0223]



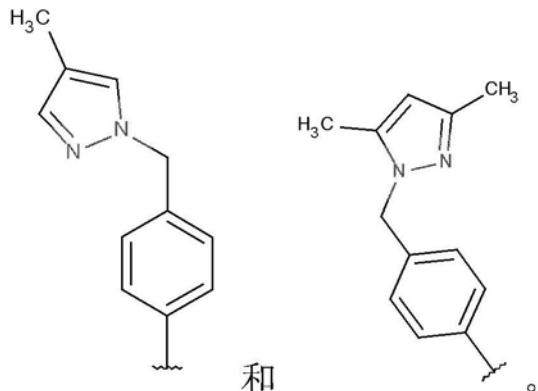
[0224]



和

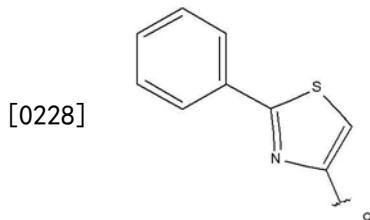
[0225] 在一方面,R5、R6和R7为不存在或H;且A选自:

[0226]



和

[0227] 在一优选的方面,A是:



[0229] 在一方面,本发明包含选自以下的化合物:

- [0230] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0231] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺;
- [0232] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺;
- [0233] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺;
- [0234] 2,5-二甲基-1-(6-苯基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0235] 1-[2-(3-氟-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0236] 2,5-二甲基-1-(2-噻吩-3-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0237] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸(6-氨基甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺;
- [0238] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺;
- [0239] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-氟-苄基酰胺;
- [0240] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-氯-苄基酰胺;
- [0241] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-三氟甲基-苄基酰胺;
- [0242] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲氧基-苄基酰胺;
- [0243] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0244] 1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0245] 2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺;
- [0246] 2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺;

- [0247] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0248] 2,5-二甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0249] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0250] 2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；
- [0251] 2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0252] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0253] 2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0254] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0255] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；
- [0256] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0257] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0258] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；
- [0259] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺；
- [0260] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0261] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0262] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0263] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；
- [0264] 1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺；
- [0265] 5-甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；
- [0266] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺；

[0267] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

[0268] 1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-3-氟-2-甲基-苄基酰胺；

[0269] 3-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

[0270] 5-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

[0271] 1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

[0272] 1-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺；

[0273] 及其药用盐和溶剂化物。

[0274] 治疗应用

[0275] 如之前提及的，本发明的化合物是有效的和选择性的血浆激肽释放酶抑制剂。因此它们可用于治疗血浆激肽释放酶的过度活性是诱发因素的疾病病症。

[0276] 因此，本发明提供式(I)的化合物，其用于药品(medicine)。

[0277] 本发明还提供式(I)的化合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症。

[0278] 本发明还提供式(I)的化合物，其用于治疗或预防其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症。

[0279] 本发明还提供一种治疗其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症的方法，所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式(I)的化合物。

[0280] 在一个方面，所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症选自这样的其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症，其包括受损视敏度，糖尿病视网膜病，糖尿病黄斑水肿，遗传性血管性水肿，糖尿病，胰腺炎，脑出血，肾病，心肌病，神经病，炎性肠病，关节炎，炎症，感染性休克，低血压，癌症，成人呼吸窘迫综合征，弥散性血管内凝血，心肺旁路手术和外科手术后出血。

[0281] 在优选的方面，所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病症是与糖尿病视网膜病和糖尿病黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。

[0282] 组合疗法

[0283] 本发明的化合物可以联合其他治疗剂施用。合适的组合疗法包括式(I)化合物联合一种或多种药剂，所述药剂选自：抑制血小板衍生生长因子(PDGF)的试剂，内皮生长因子(VEGF)，整联蛋白 α 5 β 1，类固醇，抑制血浆激肽释放酶的其他试剂以及其他炎症抑制剂。可与本发明化合物联合的治疗剂的具体实例包括在EP2281885A中和由S.Patel在Retina, 2009 Jun; 29 (6Suppl) : S45-8中公开的那些。

[0284] 当采用组合疗法时，本发明化合物和所述组合药剂可以存在于相同或不同的药物组合物中，并且可以单独地、顺序地或同时地施用。

[0285] 另一方面，本发明的化合物可以联合视网膜的激光治疗给药。激光疗法与用于糖

尿病黄斑水肿治疗的VEGF的抑制剂的玻璃体内注射的组合是已知的(Elman M,Aiello L,Beck R,等“Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema(评价用于糖尿病黄斑水肿的雷珠单抗加瞬时或延迟激光或者去炎松加瞬时激光的随机化试验)”.Ophthalmology.2010年4月27日)。

[0286] 定义

[0287] 术语“烷基”包括饱和烃基,其包括:

[0288] -至多10个碳原子(C₁-C₁₀),或至多6个碳原子(C₁-C₆),或至多4个碳原子(C₁-C₄)的直链基团。这样的烷基的实例包括但不限于C₁-甲基、C₂-乙基、C₃-丙基和C₄-正丁基。

[0289] -3至10个碳原子(C₃-C₁₀),或至多7个碳原子(C₃-C₇),或至多4个碳原子(C₃-C₄)的支链基团。这样的烷基的实例包括但不限于C₃-异丙基、C₄-仲丁基、C₄-异丁基、C₄-叔丁基和C₅-新戊基。

[0290] 各自任选地如上所述被取代。

[0291] 术语“烷氧基”包括O-连接的烃基,其包括:

[0292] -1至6个碳原子(C₁-C₆),或1至4个碳原子(C₁-C₄)的直链基团。这样的烷氧基的实例包括但不限于C₁-甲氧基、C₂-乙氧基、C₃-正丙氧基和C₄-正丁氧基。

[0293] -3至6个碳原子(C₃-C₆),或3至4个碳原子(C₃-C₄)的支链基团。这样的烷氧基的实例包括但不限于C₃-异丙氧基及C₄-仲丁氧基和叔丁氧基。

[0294] 各自任选地如上所述被取代。

[0295] 除非另有说明,卤素选自Cl,F,Br和I。

[0296] 环烷基如上所定义。环烷基可以被选自上述那些的取代基取代。环烷基可以含有3至7个碳原子,或3至6个碳原子,或3至5个碳原子,或3至4个碳原子。合适的单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0297] 芳基如上所定义。典型地,芳基将任选地被1、2或3个取代基取代。任选的取代基选自上述的那些。合适的芳基的实例包括苯基和萘基(各自任选地如上所述被取代)。优选地,芳基选自苯基、取代的苯基(如上所述被取代)和萘基。

[0298] 杂芳基如上所定义。合适的杂芳基的实例包括噻吩基,呋喃基,吡咯基,吡唑基,咪唑基,噁唑基,异噁唑基,噻唑基,异噻唑基,三唑基,噁二唑基,噻二唑基,四唑基,吡啶基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,吲哚基,苯并咪唑基,苯并三唑基,喹啉基和异喹啉基(任选地如上所述被取代)。优选地,杂芳基选自吡啶基、苯并噻唑、吲哚、N-甲基吲哚、噻唑、取代的噻唑、噻吩基、呋喃基、吡嗪、吡唑、取代的吡唑、喹诺酮和取代的喹诺酮;其中取代基如上所述。

[0299] 术语“N-连接的”,如在“N-连接的吗啉”中,是指吗啉基经由环氮原子连接至该分子的剩余部分。

[0300] 术语“O-连接的”,如在“O-连接的烃基”中,是指所述烃基经由氧原子连接至该分子的剩余部分。

[0301] 在基团如-COOR12中,“-”表示该取代基与分子的剩余部分的连接点。

[0302] “药用盐”是指生理学或毒理学上可耐受的盐,并且在合适时包括药用碱加成盐和药用酸加成盐。例如(i)在本发明化合物含有一个或多个酸性基团(例如,羧基)的情况下,

可形成的药用碱加成盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铵盐或与有机胺(如二乙胺、N-甲基-葡糖胺、二乙醇胺或氨基酸(例如,赖氨酸))的盐等; (ii) 在本发明化合物含有碱性基团(如,氨基)的情况下,可形成的药用酸加成盐包括氢氯酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、磷酸盐、乙磺酸盐(esylate)、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、马来酸盐、己二酸盐、延胡索酸盐、马尿酸盐(hippurate)、樟脑酸盐(camphorate)、1-羟基-2-萘甲酸盐(xinafoate)、对乙酰氨基苯甲酸盐(p-acetamidobenzoate)、二羟基苯甲酸盐、羟基萘甲酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、硫酸氢盐等。

[0303] 也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0304] 对于合适盐的综述,参见Stahl和Wermuth的"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use(药用盐手册:性质、选择和使用)"(Wiley-VCH, Weinheim, 德国,2002)。

[0305] "前药"是指在体内通过代谢方式(例如,通过水解、还原或氧化)而可转化成本发明化合物的化合物。用于形成前药的合适基团描述于 'The Practice of Medicinal Chemistry(医药化学实践), 2nd Ed. pp561-585 (2003) 和F.J.Leinweber, Drug Metab.Res., 1987, 18, 379。

[0306] 本发明的化合物可以非溶剂化和溶剂化的形式存在。术语'溶剂化物'在本文中用来描述包含本发明化合物和化学计量的一种或多种药用溶剂分子(例如,乙醇)的分子复合物。当溶剂为水时,采用术语'水合物'。

[0307] 在本发明化合物以一种或多种几何、光学、对映体、非对映异构体和互变异构形式存在的情况下,其包括但不限于顺式和反式形式、E-和Z-形式、R-, S-及内消旋(meso)形式、酮-及烯醇-形式。除非另有说明,提及的特定化合物包括所有这样的异构形式,包括其外消旋及其他混合物。在适合的情况下,这样的异构体通过应用或改编已知的方法(例如,色谱技术和重结晶技术)而从它们的混合物中分离出来。在合适情况下,这样的异构体可应用或改编已知的方法(例如不对称合成)而制得。

[0308] 在本发明的上下文中,本文中提及的"治疗"包括对治愈性、减轻(palliative)和预防性治疗的提及。

[0309] 通用方法

[0310] 式(I)的化合物应对其生物医药特性加以评估,如溶解度及溶液稳定性(横跨pH)、渗透性等,以便选择用于治疗所提议适应证的最适剂型和施用途径。这些化合物可单独施用,或与一种或多种本发明的其他化合组合施用,或与一种或多种其他药物组合(或作为它们的任意组合)施用。通常,这些化合物作为与一或多种药用赋形剂联合的制剂施用。术语'赋形剂'在本文中用来描述不同于本发明的化合物的任何成分,其可以对所述制剂赋予功能性(即,药物释放速率控制)和/或非功能性(即,加工助剂或稀释剂)。赋形剂的选择很大程度上取决于诸如具体给药方式、赋形剂对溶解度和稳定性的影响、以及剂型的性质等因素。

[0311] 意图用于药物用途的本发明的化合物可以作为固体或液体,如片剂、胶囊或溶液施用。适用于递送本发明的化合物的药物组合物和用于制备其的方法对于本领域技术人员是明显的。这样的组合物和用于制备其的方法可以例如在雷明顿药物科学(Remington's

Pharmaceutical Sciences) 第19版 (Mack Publishing Company, 1995) 中找到。

[0312] 因此,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物和药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0313] 对于病症如与糖尿病视网膜病和糖尿病黄斑水肿相关的视网膜血管通透性的治疗,本发明的化合物可以以适于注射到患者眼部区域内的形式,尤其是,以适于玻璃体内注射的形式施用。设想了适于这样的用途的制剂将采用本发明的化合物在合适含水媒介物中的无菌溶液的形式。所述组合物可以在主治医师监督下施用至患者。

[0314] 本发明的化合物也可以直接施用到血流中、皮下组织中、肌肉中或内部器官中。用于肠胃外施用的合适方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内及皮下。用于肠胃外施用的合适装置包括针头(包括微针)注射器、无针头注射器和输注技术。

[0315] 肠胃外制剂典型地为水性溶液或油性溶液。在溶液为水性的情况下,赋形剂如糖(包括但不限于葡萄糖、甘露糖醇、山梨糖醇等)、盐、碳水化合物和缓冲剂(优选为3至9的pH),但对于一些某些应用,其可能更合适配制为无菌非水溶液或作为干燥形式配制以联合合适媒介物如无菌的无热原水使用。

[0316] 肠胃外制剂可以包括衍生自可降解聚合物的植入物,如聚酯(即,聚乳酸、聚丙交酯、聚丙交酯-共-乙交酯、聚己内酯、聚羟基丁酸酯)、聚原酸酯和聚酸酐。这些制剂可以经由手术切口施用到皮下组织、肌肉组织内或直接施用到特定器官内。

[0317] 利用对本领域技术人员熟知的标准制药技术可以容易地完成在无菌条件下肠胃外制剂的制备,例如,通过冷冻干燥。

[0318] 用于制备肠胃外溶液中的式(I)化合物的溶解度可以通过使用合适配制技术而增加,如掺入共溶剂和/或溶解度增强剂如表面活性剂、胶束结构和环糊精。

[0319] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以经口施用。经口施用可以涉及吞咽,以使所述化合物进入肠胃道,和/或通过含服、经舌或舌下施用,通过这样化合物直接从口腔进入血流。

[0320] 适于经口施用的制剂包括固体栓剂、固体微粒、半固体和液体(包括多相或分散系统)如片剂;容纳多个或纳米颗粒、液体、乳液或粉末的软或硬胶囊;锭剂(包括液体填充的);咀嚼片;凝胶;快速分散剂型;膜剂(film);胚珠剂(ovules);喷雾剂;和颊贴片/粘膜粘附贴片。

[0321] 适于经口施用的制剂也可以设计为以立即释放方式或以速率保持方式递送本发明化合物,其中释放曲线可以延迟、脉冲、受控、持续,或以优化所述化合物的疗效的方式延迟和持续或更改。以速率保持方式递送化合物的方式在本领域是已知的并且包括可以与所述化合物一起配制以控制其释放的缓释聚合物。

[0322] 速率保持聚合物的实例包括可降解和非可降解聚合物,该聚合物可以通过扩散或扩散和聚合物磨蚀的组合来释放所述化合物。速率保持聚合物的实例包括羟丙甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶、聚甲基丙烯酸酯、聚环氧乙烷和聚乙二醇。

[0323] 液体(包括多相及分散系统)制剂包括乳剂、溶液剂、糖浆和酏剂。这样的制剂可以呈现为软或硬胶囊(例如,由明胶或羟丙甲基纤维素制成)中的填料,并且典型地包括载体,

例如,水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适当的油,以及一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体制剂也可以通过例如从药囊中的固体进行重建而制备。

[0324] 本发明的化合物也可以以快速溶解、快速崩解剂型施用,如在Liang和Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents (治疗专利中的专家意见),2001,11 (6),981-986中描述的那些。

[0325] 片剂的配制在Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets (药物剂型:片剂), Vol.1, H.Lieberman和L.Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980) 中讨论。

[0326] 对于人类患者的施用,本发明化合物的总日剂量典型地在0.01mg至1000mg范围,或0.1mg至250mg,或1mg至50mg,这当然取决于给药方式。

[0327] 总剂量可以以单个或分开的剂量施用,并且在医师指示下可以落在本文所给的典型范围之外。这些剂量基于体重约60kg至70kg的平均水平的人类受试者。医师将能够容易地确定体重不在此范围内的受试者,如婴儿和老人的剂量。

[0328] 合成方法

[0329] 本发明化合物可以使用适当的材料根据以下方案和实施例的程序制备,并进一步以下文所提供的具体实施例加以举例说明。此外,通过利用本文所述的步骤,本领域普通技术人员可以容易地制备属于本文所要求的本发明范围内的其他化合物。然而,实施例中所举例说明的化合物不被解释为形成被认为是所述发明的仅有物质。实施例进一步举例说明制备本发明化合物的细节。本领域技术人员将容易地理解,以下制备程序的条件和过程的已知改变可以用来制备这些化合物。

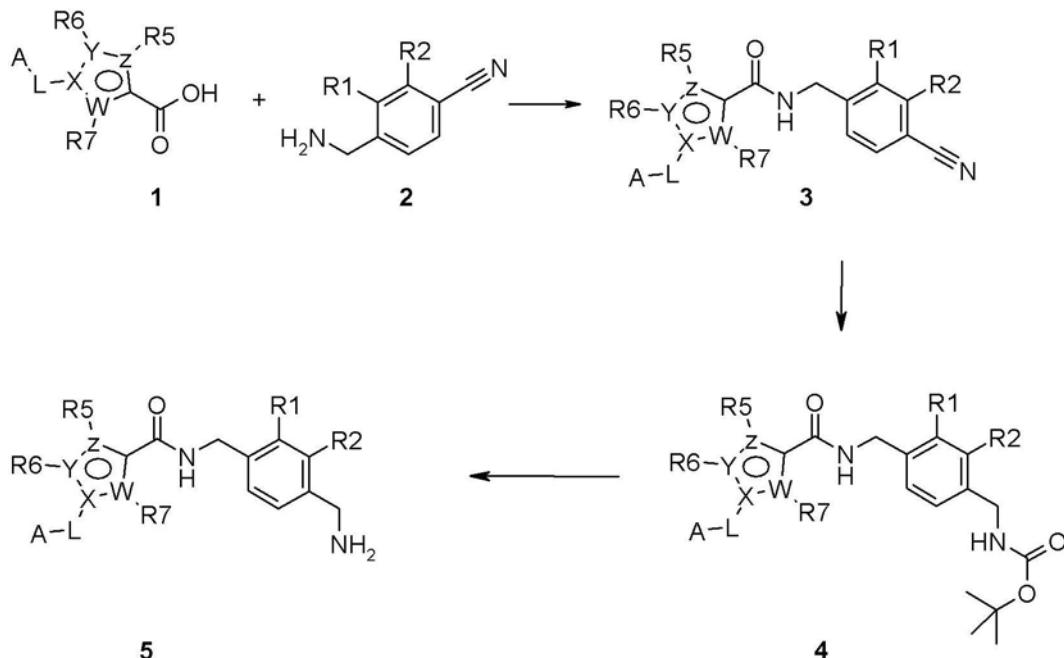
[0330] 本发明化合物可以其药用盐的形式分离,如上文之前描述的那些。

[0331] 可能有必要保护在制备本发明化合物中使用的中间体中的反应性官能团(例如,羟基,氨基,硫羟基或羧基)以避免它们在导致所述化合物形成的反应中不希望的参与。可以使用常规保护基,例如,由T.W.Greene和P.G.M.Wuts在“Protective groups in organic chemistry” John Wiley and Sons, 第4th版, 2006中描述的那些。例如,适于本文使用的常用氨基保护基是叔丁氧基羰基(Boc),其通过在有机溶剂如二氯甲烷中的酸如三氟乙酸或盐酸处理而容易除去。备选地,氨基保护基可以是可通过在氢气氛下用钯催化剂氢化除去的苄氧基羰基(Z),或可以通过仲有机胺如二乙胺或哌啶在有机溶剂中的溶液除去的9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc)。羧基典型地作为酯如如甲基,乙基,苄基或叔丁基保护,其可以通过在碱如氢氧化锂或氢氧化钠存在下水解而除去。苄基保护基也可以通过在氢气氛下用钯催化剂氢化除去,而叔丁基也可以通过三氟乙酸除去。备选地,三氯乙基酯保护基用在乙酸中的锌除去。适于本文使用的常用羟基保护基是甲基醚,去保护条件包括在48%含水HBr中回流1-24小时,或通过用在二氯甲烷中的三溴化硼烷搅拌1-24小时。备选地,在羟基作为苄基醚保护的情况下,去保护条件包括在氢气氛下用钯催化剂氢化。

[0332] 根据通式I的化合物可以利用常规合成方法制备,例如但不限于在方案1中概述的路线。在典型的第一步中,使用标准偶联条件,如羟基苯并三唑和碳二亚胺(如水溶性碳二亚胺),在有机碱的存在下,将胺2偶联至酸1。其他标准偶联方法包括酸与胺反应,其在2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-六氟磷酸鎓或溴-三吡咯烷基-六氟磷酸鎓,在有机碱如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或N-甲基吗啉存在下进行。备选地,酰胺形成可以在有机碱的存在下经由酰基氯发生。可以通过

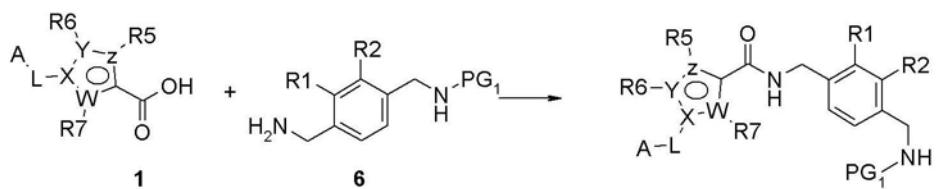
文献中公知的方法,例如酸与草酰氯或亚硫酰(二)氯的反应,形成这样的酰基氯。

[0333] 在方案1中例示的路线随后在涉及腈的还原的第三步骤中进行。化合物3向化合物5的还原可以通过在合适的过渡金属如钴或镍氯化物的存在下在合适的溶剂如甲醇中在室温下用合适的硼氢化物还原,而在单一步骤中完成,备选地,这可以通过在合适的溶剂如甲醇中在合适的催化剂如在炭载钯存在下在酸如盐酸的存在下经过氢化将腈还原的直接还原,在单一步骤中完成,以生成胺5。在示例性方案中,可以分离叔丁氧基羰基(Boc)保护的胺4(使用例如在S.Caddick等,Tetrahedron Lett.,2000,41,3513中描述的方法)并随后通过如前所述的标准方式脱保护,以得到胺5。

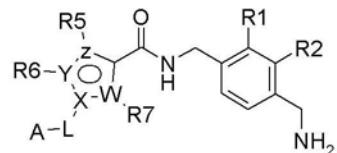


[0335] 方案1

[0336] 备选地,可以使用在方案2中例示的路线,制备根据通式I的化合物。可以使用如前所述的合适偶联方法将酸1偶联至胺6,以得到其中第二氨基是被标准保护基如叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Z)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护的氨基的化合物7。在典型的第二步中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,得到化合物5。



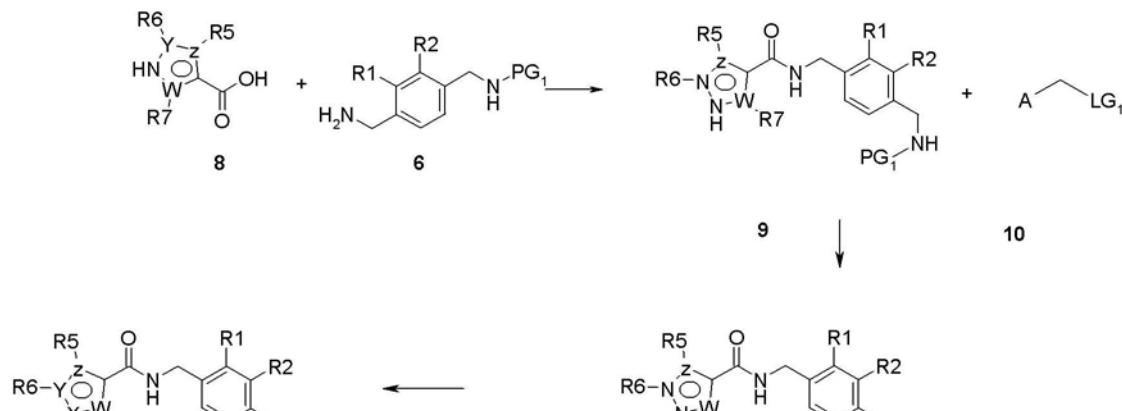
[0337]



[0338] 方案2

[0339] 备选地,可以使用在方案3中概述的路线,制备根据通式I的化合物。可以使用如前所述的合适偶联方法将酸8偶联至胺6,以得到其中第二氨基是被标准保护基如叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Z)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护的氨基的化合物9。在典型的第二步中,用化合物10将杂环的氮烷基化,以得到化合物11。可以在碱如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠或氢化钠的存在下,进行烷基化,在此情况下,离去基团是卤离子或磺酸根。备选地,在三苯基膦的存在下,在Mitsunobu条件下使用醇进行烷基化。在第三步中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,以得到化合物12。

[0340]

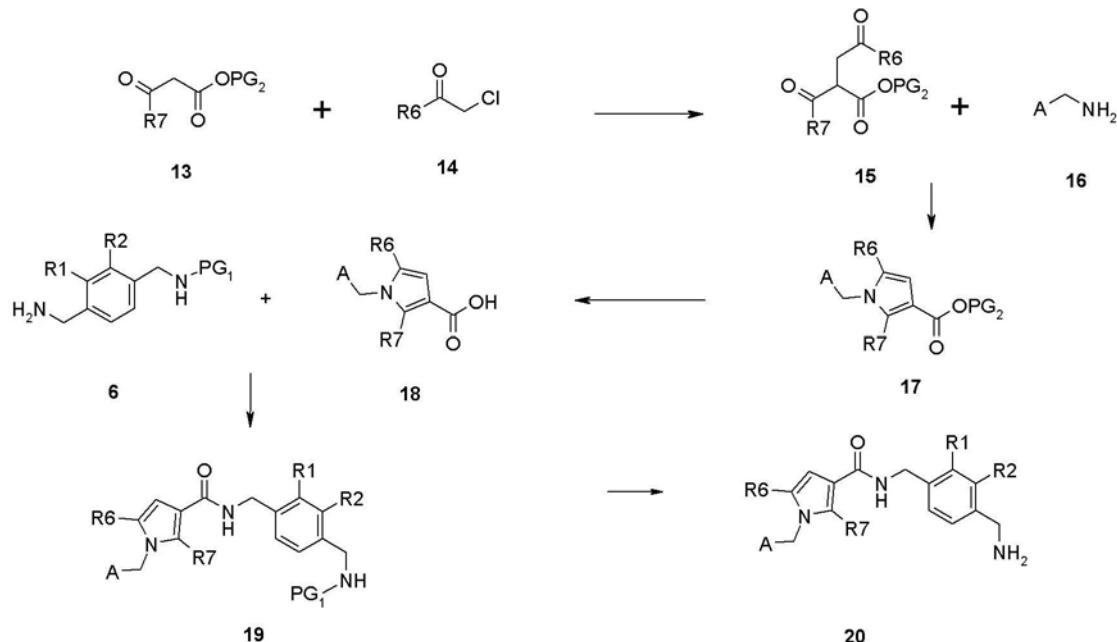


[0341] 方案3

[0342] 备选地,可以使用在方案4中概述的路线,制备根据通式I的化合物。吡咯17可以在两步中形成,其中第一步骤涉及烷基酮乙酸酯13的钠盐与氯代酮(chloroketone)14在碱如碳酸钾的存在下反应,以得到化合物15,其在典型的第二步中与胺16在酸(如但不限于磺酸衍生物例如对甲苯磺酸)的存在下反应,以得到化合物17,随后使用如前所述的标准方法在典型的第三步中将其水解成相应的酸18。在典型的第四步中,可以使用如前所述的合适偶

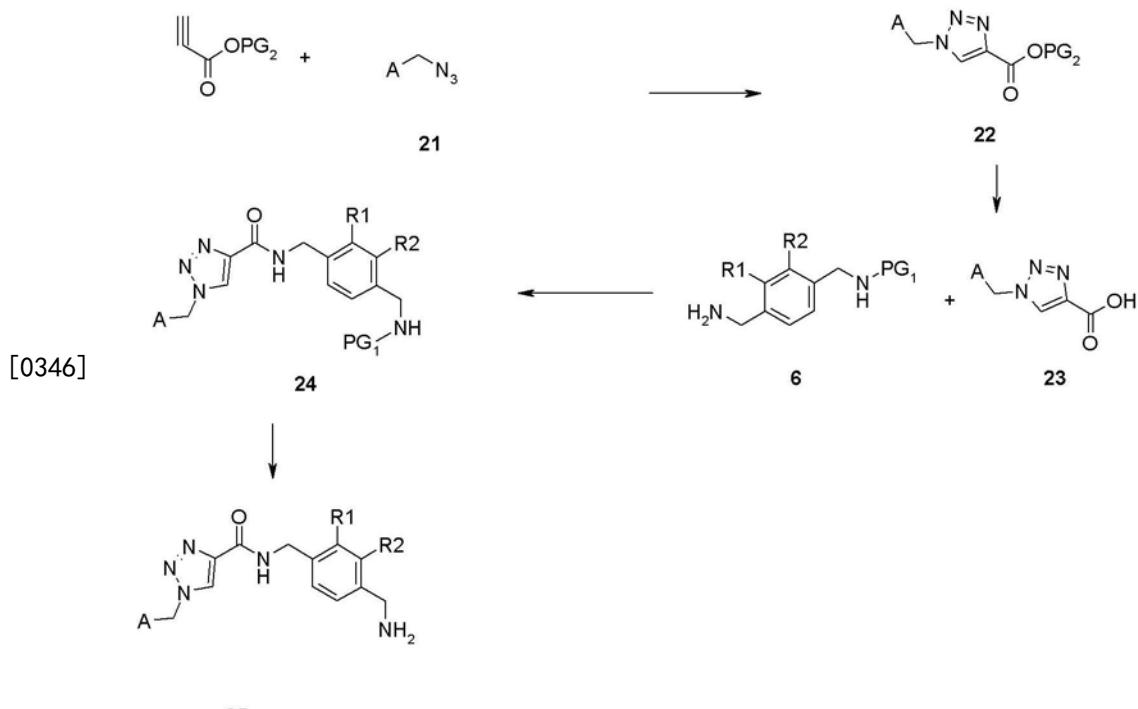
联方法将酸18偶联至胺6,以得到其中第二氨基是被标准保护基如叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Z)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护的氨基的化合物19。在典型的最后步骤中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,以得到化合物20。

[0343]



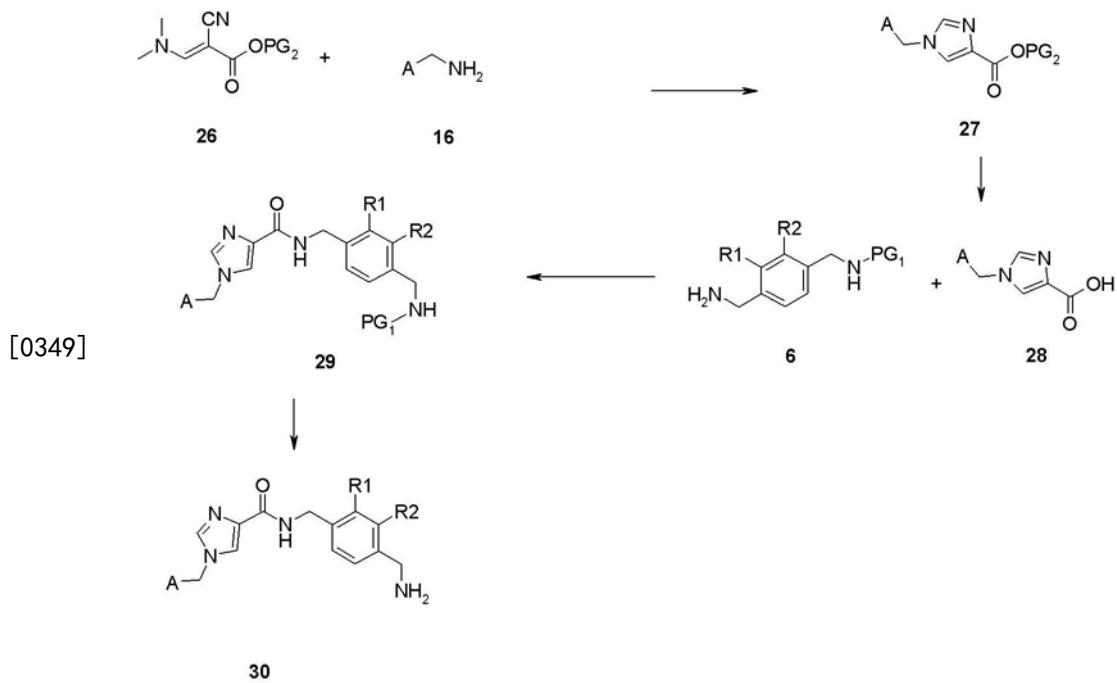
[0344] 方案4

[0345] 备选地,可以使用在方案5中概述的路线,制备根据通式I的化合物。可以通过在叠氮化物炔Huisgen环加成条件下使用催化剂如铜盐与抗坏血酸(ascorbic acid)衍生物使丙炔酸烷基酯与叠氮化物21反应,形成三唑22。在典型的第二步中,使用如前所述的标准方法,将该酯水解成相应的酸23。在典型的第三步中,可以使用如前所述的合适偶联方法将酸23偶联至胺6,以得到其中第二氨基是被标准保护基如叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Z)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护的氨基的化合物24。在典型的最终步骤中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,以得到化合物25。



[0347] 方案5

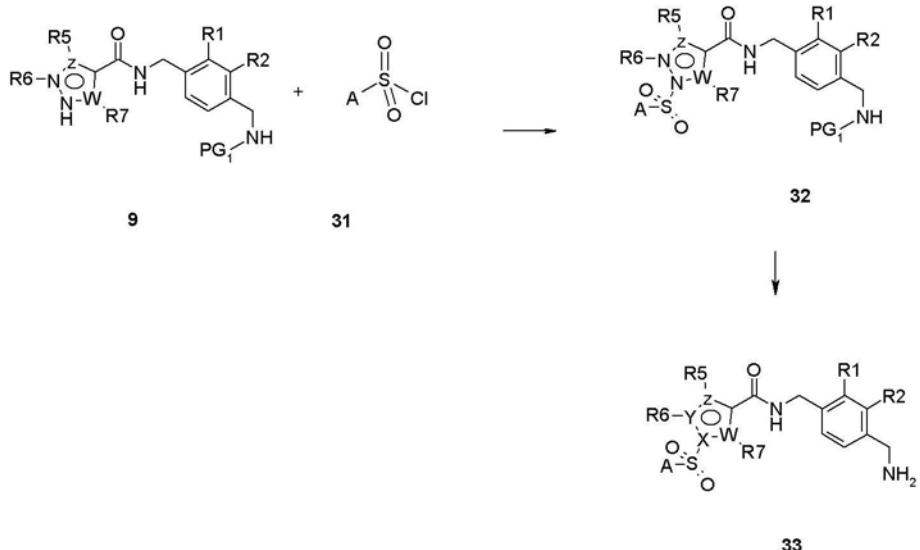
[0348] 备选地,可以使用在方案6中概述的路线,制备根据通式I的化合物。通过丙烯酸酯衍生物26与胺16在有机碱如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺的存在下的反应,形成咪唑27。在典型的第二步中,使用如前所述的标准方法,将酯水解成相应的酸28。在典型的第三步中,可以使用如前所述的合适偶联方法将酸28偶联至胺6,以得到其中第二氨基是被标准保护基如叔丁氧基羰基(Boc)、苄基氧基羰基(Z)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)保护的氨基的化合物29。在典型的最后步骤中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,以得到化合物30。



[0350] 方案6

[0351] 备选地,可以使用在方案7中概述的路线,制备根据通式I的化合物。在典型的第一

步中,通过化合物9与磺酰氯31在有机碱如N,N-二异丙基乙胺或三乙胺的存在下的反应使杂环的氮衍生化,以得到化合物32。在典型的最后步骤中,使用如前所述的标准方法,移除保护基团,以得到化合物33。



[0352] 方案7

实施例

[0354] 本发明通过以下非限制性实施例进行说明,其中使用以下缩写和定义:

[0355]

DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
hrs	小时
HOEt	羟基苯并三唑
LCMS	液相色谱质谱法
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
Min	分钟
MS	质谱
NMR	除非另有说明, 核磁共振谱-NMR 谱以 400MHz 频率记录
石油醚	沸点为 60-80°C 的石油醚馏分
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸

[0356] 除非另有规定,所有反应在氮气氛下进行。

[0357] ^1H NMR谱在Bruker Avance III (400MHz) 光谱仪上记录(关于氘溶剂和在室温下)。

[0358] 使用LCMS获得分子离子,该LCMS使用Chromolith Speedrod RP-18e柱,50x4.6mm,利用线性梯度10%至90%0.1%HCO₂H/MeCN在0.1%HCO₂H/H₂O中,在11min内,流速1.5mL/min进行。使用利用电喷雾电离的Thermofinnigan Surveyor MSQ质谱仪联合Thermofinnigan Surveyor LC系统收集数据。

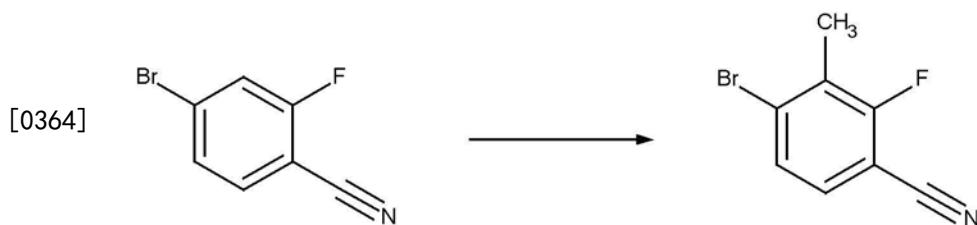
[0359] 利用来自MDL Information Systems的作为ISIS绘图包的一部分提供的Autonom软件生成化学名称。

[0360] 在产物通过快速色谱法纯化的情况下,‘二氧化硅(silica)’是指用于色谱法的硅胶,0.035至0.070mm(220至440目)(例如Merck硅胶60),并且施加的氮气压力直至10p.s.i加速柱洗脱。反相制备型HPLC纯化使用Waters 2525二元梯度泵送洗脱以典型地20mL/min流速,利用Waters 2996光电二极管阵列检测器进行。

[0361] 所有溶剂和商购试剂以原样使用。

[0362] 化合物A

[0363] 4-溴-2-氟-3-甲基-苯甲腈



[0365] 在-78℃,向二异丙基胺(4.2mL,30mmol)在干燥THF(5ml)中的溶液滴加nBuLi在THF中的溶液(2.5M,11mL,27.5mmol)。添加结束后,允许反应升温至0℃并在冰盐浴中搅拌40min。在-78℃,将所得的溶液滴加至4-溴-2-氟苯甲腈(5g,25mmol)在干燥THF(50ml)中的溶液,并将混合物搅拌2.5h。随后将反应混合物冷却至-78℃,并且以一份加入甲基碘,并缓慢允许混合物升温至室温。将反应用NH₄Cl水溶液猝灭,并用EtOAc(3x40ml)萃取。将合并的有机物用水(40ml)和盐水(40ml)洗涤。将有机物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过以9:1石油醚:乙酸乙酯洗脱的柱色谱纯化,得到作为灰白色固体的4-溴-2-氟-3-甲基-苯甲腈(2.40g,45%收率)。

[0366] 化合物B

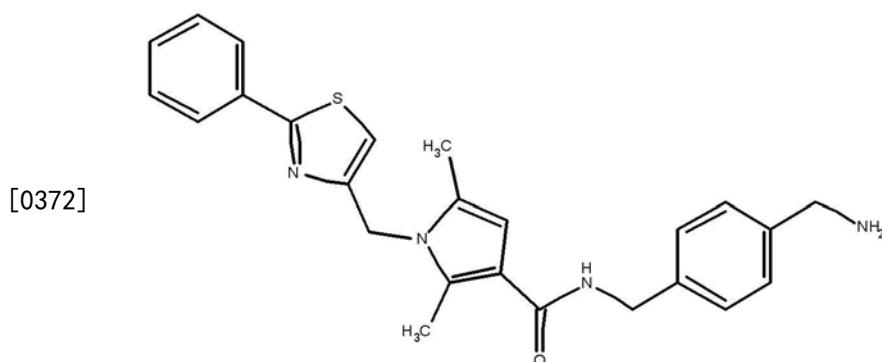
[0367] 4-溴-2-氟-3,5-二甲基-苯甲腈



[0369] 按照与对于化合物A的制备所述的类似程序,将4-溴-2-氟-3-甲基-苯甲腈转化为4-溴-2-氟-3,5-二甲基-苯甲腈,将其分离,为浅绿色油状物。

[0370] 实施例1

[0371] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺



[0373] A.2-乙酰基-4-氧代-戊酸乙酯

[0374] 将乙基乙酰乙酸钠盐(ethylacetoacetate sodium)(17.10g,112mmol)悬浮在丙酮(500ml)中,加入碳酸钾(15.54g,112mmol)和碘化钾(3.73g,22.48mmol),并将所得的溶液回流。在5min的时间期内滴加氯丙酮(11.41g,124mmol)。添加完成后,将混合物在回流下再加热2小时。允许反应混合物冷却至室温,并且滤除固体物质并用丙酮洗涤。将所得的滤液蒸发并通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂75%石油醚(60-80℃),25%EtOAc),将馏

分合并并在真空中蒸发,得到黄色油状物,鉴定为2-乙酰基-4-氧化-戊酸乙酯(10.1g, 54.2mmol, 48%)。

[0375] B.1-[2-苯基]-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

[0376] 将2-乙酰基-4-氧化-戊酸乙酯(1.8g, 9.66mmol)溶解在甲苯(35ml)中,加入2-苯基-噻唑基-4-甲基胺(2.02g, 10.62mmol)和对甲苯磺酸(183mg, 0.966mmol)。将反应混合物在回流下加热4小时,之后,将它用乙酸乙酯稀释并且用NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂85%石油醚(60-80°C), 15%EtOAc),将馏分合并并在真空中蒸发,得到无色油状物,鉴定为1-[2-苯基]-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1.26g, 3.69mmol, 38%)。

[0377] [M+H]⁺=341.27

[0378] C.2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸

[0379] 将1-[2-苯基]-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1.07g, 3.14mmol)溶解在乙醇(50ml)中。加入在水(5ml)中的氢氧化钠(629mg, 15.72mmol)。将反应混合物在90°C加热3天,之后,在真空中移除溶剂。将残余物用水稀释,并用1M HCl酸化至pH1,并用乙酸乙酯(3x 50ml)萃取。将合并的萃取物用水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中干燥,得到灰白色固体,鉴定为2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸(980mg, 3.14mmol, 100%)。

[0380] [M+H]⁺=313.23

[0381] D.[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[0382] 将2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸(1.60g, 5.12mmol)溶解在CH₂Cl₂(100ml)和DMF(5ml)中。将此溶液冷却至0°C。加入1-(N-Boc-氨基甲基)-4-(氨基甲基)苯(1.21g, 5.12mmol),随后加入HOBT(830mg, 6.14mmol)和三乙胺(2.59g, 25.6mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺(1.37g, 4.33mmol)。18h后,在0°C至室温将反应混合物用氯仿(200ml)稀释,并用NaHCO₃(1x50ml)、水(1x50ml)、盐水(1x50ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂50%石油醚(60-80°C), 50%EtOAc),将馏分合并并在真空中蒸发,得到白色固体,鉴定为[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(2.30g, 4.33mmol, 85%)。

[0383] [M+H]⁺=531.29。

[0384] E.2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺

[0385] 将[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(2.30g, 4.33mmol)溶解在甲醇(40ml)中,向其中加入在二噁烷(10ml)中的4M HCl。三小时后,在室温在真空中除去溶剂,并且将残余物从甲苯共沸。游离碱与二氯甲烷、MeOH和NH₃的混合物一起释放,随后蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂二氯甲烷:MeOH:NH₃(100:10:1))。用EtOAc/石油醚60-80°C将残余物研磨,得到灰白色固体,鉴定为2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基

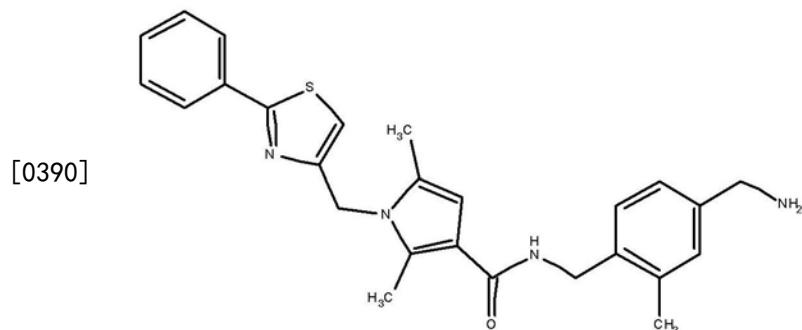
甲基-苄基酰胺 (1.2g, 2.79mmol, 64%)。

[0386] $[M+H]^+ = 431.20$

[0387] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.33 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J=6.1$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.19-7.26 (5H, m), 7.48 (3H, m), 7.90-7.92 (2H, m), 8.05 (1H, t, $J=6.1$ Hz)。

[0388] 实施例2

[0389] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺



[0391] A. (4-氰基-2-甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯

[0392] 将4-氨基甲基-3-甲基苯甲腈 (1.0g, 5.48mmol) 溶解在二氯甲烷 (50ml) 中, 并将溶液冷却至0°C。加入N,N-二异丙基乙胺 (1.56g, 12.05mmol), 随后加入氯甲酸苄酯1.12g, 6.57mmol)。3天后, 在0°C至室温, 将反应混合物用氯仿稀释, 将此溶液用饱和NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发, 得到褐色油状物, 鉴定为 (4-氰基-2-甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯 (1.50g, 5.35mmol, 98%)。

[0393] $[M+H]^+ = 281.25$

[0394] B. [4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯

[0395] 将 (4-氰基-2-甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯 (1.5g, 5.35mmol) 溶解在甲醇 (75ml) 中。将此溶液冷却至0°C。加入六水合氯化镍 (II) (127mg, 0.54mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (2.34g, 10.70mmol), 随后分批加入硼氢化钠 (1.42g, 37.56mmol)。将反应混合物在0°C至室温搅拌3天。将MeOH通过蒸发移除。将残余物溶解在CHCl₃ (70ml) 中, 用饱和NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发, 得到黄色油状物。通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂40%石油醚 (60-80°C), 60%EtOAc), 得到白色固体, 鉴定为 [4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯 (1.11g, 2.38mmol, 54%)。

[0396] $[M+H]^+ = 285.32$

[0397] C. (4-氨基甲基-3-甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0398] 将 [4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2-甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯 (130mg, 0.34mmol) 溶解在甲醇 (40ml) 中。将此溶液在大气压和室温下在10%Pd/C (40mg) 上氢化一小时, 之后, 滤除催化剂, 并用甲醇 (30ml) 洗涤, 将合并的滤液在真空中蒸发, 得到白色固体, 鉴定为 (4-氨基甲基-3-甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯 (80mg, 0.32mmol, 95%)。

[0399] D. [4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基}-甲基)-3-甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[0400] 将2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 (100mg, 0.32mmol)

溶解在CH₂Cl₂(20ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入(4-氨基甲基-3-甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(80mg,0.32mmol),随后加入HOBt(52mg,0.38mmol)和三乙胺(162mg,1.60mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺(86mg,0.45mmol)。18h后,在0℃至室温将反应混合物用氯仿(200ml)稀释,并用NaHCO₃(1x50ml),水(1x50ml),盐水(1x50ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂50%石油醚(60-80℃),50%EtOAc),将馏分合并并在真空中蒸发,得到白色固体,鉴定为[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧基]-氨基}-甲基)-3-甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(105mg,0.19mmol,60%)。

[0401] [M+H]⁺=567.14。

[0402] E. 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺

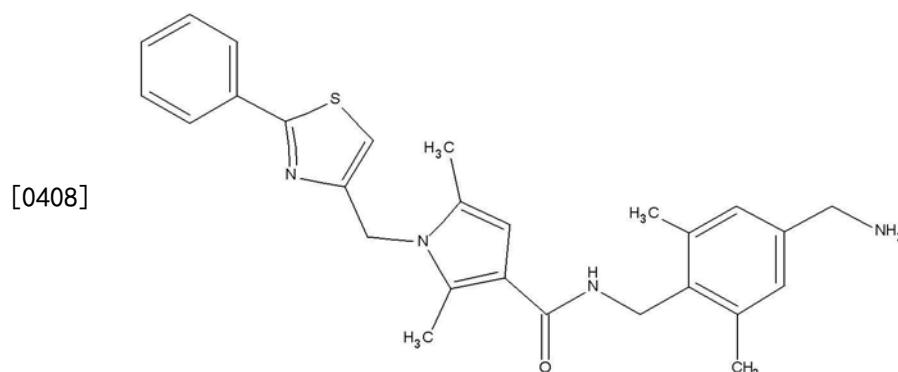
[0403] 将[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羧基]-氨基}-甲基)-3-甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(105mg,0.93mmol)溶解在甲醇(20ml)中,向其中加入在二噁烷(5ml)中的4M HCl。三小时后,在室温在真空中除去溶剂,并且将残余物从甲苯共沸。游离碱与二氯甲烷、MeOH和NH₃的混合物一起释放,随后蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂二氯甲烷:MeOH:NH₃(100:10:1))。将残余物从乙腈和水冷冻干燥,得到灰白色固体,鉴定为2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺(58mg,0.13mmol,68%)。

[0404] [M+H]⁺=445.17

[0405] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 2.26 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.32 (2H, br s), 3.65 (2H, s), 4.30 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.31 (1H, s), 7.08-7.13 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.48-7.54 (3H, m), 7.87-7.92 (3H, m)。

[0406] 实施例3

[0407] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺



[0409] A. (4-溴-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0410] 将4-溴-2,6-二甲基苯甲腈(2.5g,11.9mmol)溶解在甲醇(150ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入六水合氯化镍(II)(238mg,1.19mmol)和二碳酸二叔丁酯(5.19g,23.80mmol),随后分批加入硼氢化钠(3.15g,83.30mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌3天。将MeOH通过蒸发移除。将残余物溶解在CHCl₃(70ml)中,用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水

(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发,得到无色油状物,鉴定为(4-溴-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.55mmol,80%)。

[0411] B. (4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0412] 向脱气的(4-溴-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(3.0g,9.55mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(30ml)中的溶液加入锌粉(75mg,1.15mmol)、乙酸锌(210mg,1.15mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(ferrocine)(635mg,1.15mmol)、氰化锌(560mg,4.77mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(524mg,0.57mmol)。将反应在120℃加热4h。之后,将反应混合物冷却至室温,并且加入额外的1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(423mg,0.77mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(350mg,0.38mmol),并将反应在120℃再加热28h。将反应混合物冷却至RT,经过硅藻土过滤,并用乙酸乙酯(250ml)洗涤。将滤液用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂80%石油醚(60-80℃),20%EtOAc),得到灰白色固体,鉴定为(4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(630mg,2.42mmol,25%)。

[0413] [M+H]⁺=261.06。

[0414] C. 4-氨基甲基-3,5-二甲基-苯甲腈盐酸盐

[0415] 将(4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(630mg,2.42mmol)溶解在二噁烷(10ml)中的4M HCl中。一小时后,在室温在真空中移除溶剂,得到淡褐色固体,鉴定为4-氨基甲基-3,5-二甲基-苯甲腈盐酸盐(470mg,2.39mmol,99%)。

[0416] D. (4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯

[0417] 将4-氨基甲基-3,5-二甲基-苯甲腈盐酸盐(470mg,2.39mmol)溶解在二氯甲烷(50ml)中,并将溶液冷却至0℃。加入N,N-二异丙基乙胺(679mg,5.26mmol),随后加入氯甲酸苄酯(489mg,2.87mmol)。一小时后,在0℃至室温,将反应混合物用氯仿稀释,将此溶液用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml),干燥(Na₂SO₄)洗涤,并在真空中蒸发,得到褐色油状物,鉴定为(4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯(700mg,2.38mmol,99%)。

[0418] [M+H]⁺=295.04

[0419] E. [4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2,6-二甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯

[0420] 将(4-氰基-2,6-二甲基-苄基)-氨基甲酸苄酯(700mg,2.38mmol)溶解在醇(75ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入六水合氯化镍(II)(57mg,0.24mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.04g,4.76mmol),随后分批加入硼氢化钠(630mg,16.65mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌3天。将MeOH通过蒸发移除。将残余物溶解在CHCl₃(70ml)中,用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂65%石油醚(60-80℃),35%EtOAc),得到灰白色固体,鉴定为[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2,6-二甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯(600mg,1.51mmol,63%)。

[0421] [M+H]⁺=421.05 (M+Na)。

[0422] F. (4-氨基甲基-3,5-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0423] 将[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-2,6-二甲基-苄基]-氨基甲酸苄酯(600mg,1.51mmol)溶解在甲醇(60ml)中。将此溶液在大气压和室温下在10%Pd/C(100mg)上氢化一小时,之后,滤除催化剂,并用甲醇(30ml)洗涤,将合并的滤液在真空中蒸发,得到白色固

体,鉴定为(4-氨基甲基-3,5-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(350mg,1.32mmol,88%)。

[0424] $[M+H]^+ = 287.07 (M+Na)$ 。

[0425] G. [4-([2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基)-甲基]-3,5-二甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[0426] 将2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸(118mg,0.38mmol)溶解在CH₂Cl₂(20ml)中。将此溶液冷却至0°C。加入(4-(4-氨基甲基-3,5-二甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.38mmol),随后加入HOBT(61mg,0.45mmol)和三乙胺(191mg,1.89mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺(102mg,0.53mmol)。18h后,在0°C至室温将反应混合物用氯仿(200ml)稀释,并用NaHCO₃(1x50ml)、水(1x50ml)、盐水(1x50ml),干燥(Na₂SO₄)洗涤,并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂50%石油醚(60-80°C),50%EtOAc),将馏分合并并在真空中蒸发,得到白色固体,鉴定为[4-([2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基)-甲基]-3,5-二甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.20mmol,52%)。

[0427] $[M+H]_+ = 567.14$ 。

[0428] H.2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺

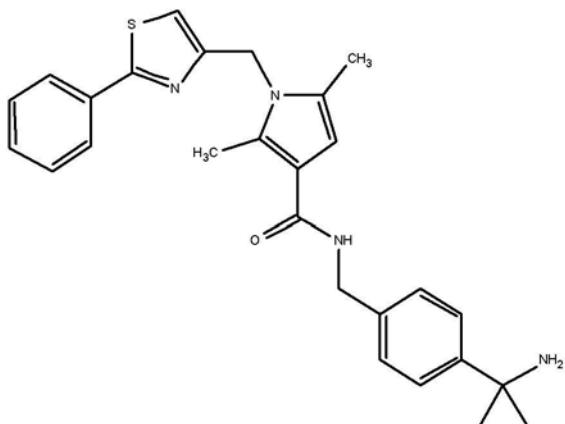
[0429] 将[4-([2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基)-甲基]-3,5-二甲基-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(110mg,0.20mmol)溶解在甲醇(20ml)中,向其中加入在二噁烷(5ml)中的4M HCl。三小时后,在室温在真空中除去溶剂,并且将残余物从甲苯共沸。游离碱与二氯甲烷、MeOH和NH₃的混合物一起释放,随后蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂二氯甲烷:MeOH:NH₃(100:10:1))。将残余物从乙腈和水冷冻干燥,得到灰白色固体,鉴定为2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺(77mg,0.17mmol,85%)。

[0430] $[M+H]^+ = 459.09$

[0431] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ : 2.22 (3H, s), 2.34 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.74 (2H, s), 4.34 (2H, d, J =5.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.44 (2H, br s), 6.24 (1H, s), 7.00 (2H, s), 7.25 (1H, s), 7.45 (1H, t, J =5.1Hz), 7.49-7.51 (3H, m), 7.88-7.91 (2H, m)。

[0432] 实施例4

[0433] 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺



[0434]

[0435] A. 4-(1-氨基-环丙基)-苯甲腈

[0436] 在烘箱干燥的玻璃器具中,在氮气氛下,将1,4-二氯基苯(2.50g,20mmol)在无水二氯甲烷(80ml)中的溶液冷却至-70℃。加入异丙醇钛(6.1g,21.46mmol),随后滴加乙基溴化镁在二乙醚(14.37ml,43mmol)中的3M溶液。将反应在-70℃搅拌10min,随后允许其升温至室温)。1小时后,加入三氟化硼合醚合物(5.54g,39.02mmol),并且将反应在室温搅拌18小时。将反应用NH₄Cl猝灭,随后用1M NaOH将pH调节至9-10。分离各层,并将含水层用二氯甲烷(5x 20ml)萃取,随后用乙酸乙酯(3x 20ml)萃取。将有机层合并,并用Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂二氯甲烷/MeOH/NH₄OH(99:1:1,98:2:1,97:3:1,95:5:1)),得到黄色油状物,鉴定为4-(1-氨基-环丙基)-苯甲腈(1.61g,10mmol,52%)。

[0437] ¹H NMR: (CDCl₃), δ: 1.07-1.10 (2H, m), 1.21-1.24 (2H, m), 1.86 (2H, br, s), 7.39 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz), 7.61 (2H, dt, J=8.4, 1.9Hz)。

[0438] B. [1-(4-氰基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯

[0439] 将4-(1-氨基-环丙基)-苯甲腈(1.61g,10.18mmol)溶解在二氯甲烷(250ml)中,并将溶液冷却至0℃。加入N,N-二异丙基乙胺(2.89g,22.39mmol),随后加入氯甲酸苄酯2.08g,12.21mmol)。18小时后,在0℃至室温将反应混合物用氯仿稀释,将此溶液用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂90%石油醚(60-80℃),10%EtOAc),将馏分合并并在真空中蒸发,得到黄色油状物,鉴定为[1-(4-氰基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯(1.33g,4.55mmol,45%)。

[0440] [M+H]⁺=293.04

[0441] ¹H NMR: (CDCl₃), δ: 1.24 (6H, t, J=7.2Hz), 3.02 (4H, q, J=7.2Hz), 4.70 (2H, s), 7.34-7.37 (5H, m), 7.77 (2H, d, J=8.4Hz), 8.04 (2H, d, J=8.6Hz)。

[0442] C. {1-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯

[0443] 将[1-(4-氰基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯(1.33g,4.55mmol)溶解在甲醇(100ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入六水合氯化镍(II)(108mg,0.46mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.99g,9.10mmol),随后分批加入硼氢化钠(1.21g,31.85mmol)。将反应混合物在0℃至室温搅拌18小时。将MeOH通过蒸发移除。将残余物溶解在CHCl₃(70ml)中,用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发,得到黄色油状物。通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂30%石油醚(60-80℃),70%EtOAc)以得到白色

固体, 鉴定为{1-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯(1.06g, 2.67mmol, 59%)。

[0444] $[M+H]^+ = 419.2 (M+Na)$ 。

[0445] D. [1-(4-氨基甲基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯盐酸盐

[0446] 将{1-[4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯(90mg, 0.23mmol)溶解在二噁烷(10ml)中的4M HC1中。3小时后, 在室温在真空中移除溶剂, 得到黄色固体, 鉴定为[1-(4-氨基甲基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯盐酸盐(84mg, 0.23mmol, 100%)。

[0447] $[M+H]^+ = 318.97 (M+Na)$ 。

[0448] E. {1-[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基}-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯

[0449] 将2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸(78mg, 0.25mmol)溶解在CH₂Cl₂(20ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入[1-(4-氨基甲基-苯基)-环丙基]-氨基甲酸苄酯盐酸盐(84mg, 0.23mmol), 随后加入HOBT(37mg, 0.27mmol)和三乙胺(115mg, 1.14mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺(61mg, 0.32mmol)。18h后, 在0℃至室温, 将反应混合物用氯仿(100ml)稀释, 并用NaHCO₃(1x20ml)、水(1x20ml)、盐水(1x20ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂50%石油醚(60-80℃), 50%EtOAc), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到白色固体, 鉴定为{1-[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基}-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯(66mg, 0.11mmol, 49%)。

[0450] $[M+H]^+ = 613.02 (M+Na)$ 。

[0451] F. 2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺

[0452] 将{1-[4-({[2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-羰基]-氨基}-甲基)-苯基]-环丙基}-氨基甲酸苄酯(70mg, 0.12mmol)溶解在甲醇(40ml)中。将此溶液在大气压和室温下在10%Pd/C(10mg)上氢化5小时, 之后, 滤除催化剂, 并用甲醇(30ml)洗涤, 将合并的滤液在真空中蒸发并从乙腈和水冷冻干燥, 得到白色固体, 鉴定为2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺(21mg, 0.046mmol, 38%)。

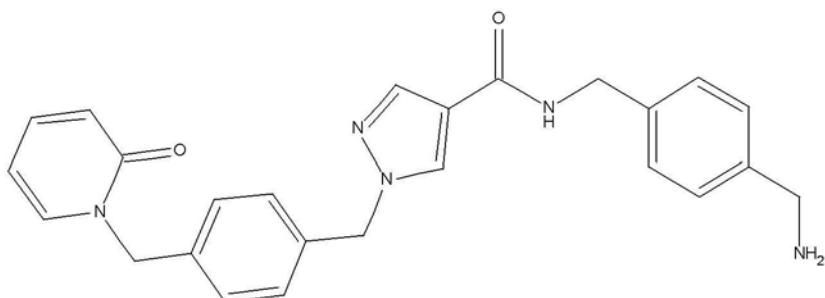
[0453] $[M+H]^+ = 480.16$ 。

[0454] ¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 0.75 (2H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.57 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.63 (1H, t, J=6.7Hz), 4.32 (2H, d, J=6.1Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (2H, s), 7.18 (2H, d, J=8.0Hz), 7.23 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=1.8Hz), 7.50-7.51 (1H, m), 7.89 (1H, d, J=1.7Hz), 7.91 (1H, d, J=2.6Hz), 8.03 (1H, t, J=6.1Hz)。

[0455] 参考例5

[0456] 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺

[0457]



[0458] A. 1-(4-氯甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0459] 在氮气氛下,将聚合物负载的三苯基膦(3.0mmol/g,3当量,1.0g)在THF/二氯甲烷(1:1,100ml)中溶胀。加入1H-吡唑-4-甲酸乙酯(500mg,3.57mmol)和4-(氯甲基)苄醇(671mg,4.28mmol),随后在30min的时间内加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.08g,5.35mmol)在THF/二氯甲烷(1:1,10ml)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌18小时,将混合物经过硅藻土过滤,并且将该树脂用二氯甲烷/甲醇(15ml)洗涤3个循环。将合并的滤液在真空中蒸发,并用乙醇研磨,得到白色固体,鉴定为1-(4-氯甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(741mg,2.66mmol,75%)。

[0460] $[M+H]^+ = 279.05$

[0461] B. 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0462] 将1-(4-氯甲基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(300mg,1.076mmol)溶解在丙酮(50ml)中,加入2-羟基吡啶(123mg,0.001mmol)和碳酸钾(446mg,0.003mmol),并将反应混合物在50℃搅拌3小时,之后,在真空中移除溶剂,并将残余物置于EtOAc(100ml)中,将此溶液用水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂3%MeOH,97%CHCl₃),将馏分合并并在真空中蒸发,得到无色油状物,鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(310mg,0.92,85%)。

[0463] $[M+H]^+ = 337.78, 350.84$ (M+Na)。

[0464] C. 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸

[0465] 将1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(310mg,0.92mmol)溶解在THF(50ml)和水(5ml)中,加入氢氧化锂(110mg,4.6mmol)。将反应混合物在50℃搅拌18小时,之后,将溶剂在真空中浓缩,并且将残余物置于EtOAc(50ml)中,将含水层分离,用1M HCl酸化至pH2,并且用CHCl₃(3x50ml)萃取,将合并的萃取物用水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂3%MeOH,97%CHCl₃),将馏分合并并在真空中蒸发,得到无色油状物,鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸(140mg,0.453mmol,49%)。

[0466] $[M+H]^+ = 309.93$

[0467] D. {4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

[0468] 将1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸(130mg,0.42mmol)溶解在CH₂Cl₂(50ml)和DMF(2.5ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入4-(氨基甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯(119mg,0.50mmol),随后加入HOt(62mg,0.46mmol)和三乙胺(128mg,1.27mmol)。

随后加入水溶性碳二亚胺 (97mg, 0.50mmol)。18小时后, 在0℃至室温, 将反应混合物用氯仿 (400ml) 稀释, 用0.3M KHSO₄ (1x30ml)、NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂6%MeOH, 94%CHCl₃), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到白色固体, 鉴定为{4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯 (156mg, 0.296mmol, 70%)。

[0469] [M+H]⁺=550.45

[0470] E.1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐

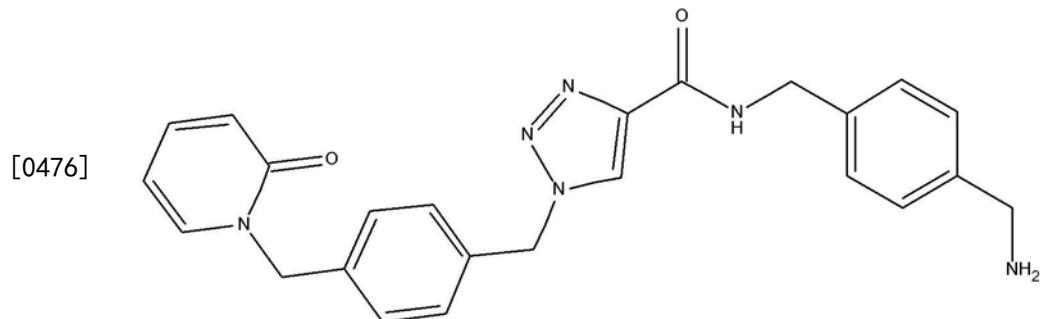
[0471] 将{4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯 (52mg, 0.10mmol) 溶解在二噁烷 (25ml) 中的4M HCl中。一小时后, 在室温在真空中移除溶剂。将残余物用丙酮形成浆料, 并滤除固体, 得到白色固体, 鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐 (89mg, 0.19mmol, 47%)。

[0472] [M+H]⁺=428.32

[0473] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 3.97 (2H, q, J=5.72Hz), 4.38 (2H, dq, J=6.06Hz), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, q, J=6.34Hz), 6.40 (1H, d, J=5.72Hz), 7.22-7.32 (6H, m), 7.41-7.44 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=6.62Hz), 7.91 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.39 (3H, s, br), 8.71-8.74 (1H, m)。

[0474] 参考例6

[0475] 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺



[0477] A.1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮

[0478] 将4-(氯甲基)苄基醇 (1.0g, 6.38mmol) 溶解在丙酮 (50ml) 中, 加入2-羟基吡啶 (729mg, 7.66mmol) 和碳酸钾 (2.65g, 19.20mmol), 并将反应混合物在50℃搅拌3小时, 之后, 在真空中移除溶剂, 并将残余物置于氯仿 (100ml) 中, 将此溶液用水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂3%MeOH, 97%CHCl₃), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到白色固体, 鉴定为1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (1.10g, 5.11, 80%)

[0479] [M+H]⁺=238.09 (M+Na)

[0480] B.1-(4-叠氮基甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮

[0481] 将1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (570mg, 2.65mmol) 和DBU (806mg, 5.30mmol)

溶解在DMF (20ml) 中。加入二苯基磷酰基叠氮化物 (1.09g, 3.97mmol), 并且将反应混合物在室温搅拌3小时, 之后, 将反应混合物用EtOAc (100ml) 稀释, 将此溶液用水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂3%MeOH, 97%CHCl₃), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到白色泡沫状固体, 鉴定为1-(4-叠氮基甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (430mg, 1.79mmol, 68%)。

[0482] [M+H]⁺=360.90 (M+Na)。

[0483] C. 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯

[0484] 将1-(4-叠氮基甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (340mg, 1.41mmol)、丙炔酸乙酯 (139mg, 1.41mmol)、(+)-L-抗坏血酸钠 (280mg, 1.41mmol) 和五水硫酸铜 (II) (71mg, 0.28mmol) 溶解在叔丁醇 (20ml) 和水 (5ml) 中。将反应混合物在室温搅拌18小时, 之后, 将反应混合物用氯仿 (100ml) 稀释, 将此溶液用水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物用乙酸乙酯和石油醚60-80研磨, 得到白色固体, 鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯 (110mg, 0.33mmol, 23%)。

[0485] [M+H]⁺=486.18

[0486] D. 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸

[0487] 将1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯 (110mg, 0.32mmol) 溶解在THF (50ml) 和水 (5ml) 中, 加入氢氧化锂 (39mg, 1.62mmol)。将反应混合物在50℃搅拌18小时, 之后, 将溶剂在真空中浓缩, 并将残余物置于EtOAc (50ml) 中, 将含水层分离, 用1M HCl酸化至pH2, 并且用CHCl₃ (3x50ml) 萃取, 将合并的萃取物用水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂3%MeOH, 97%CHCl₃), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到无色油状物, 鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 (80mg, 0.26mmol, 79%)。

[0488] E. {4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

[0489] 将1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 (80mg, 0.26mmol) 溶解在CH₂Cl₂ (50ml) 和DMF (2.5ml) 中。将此溶液冷却至0℃。加入4-(氨基甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯 (73mg, 0.31mmol), 随后加入HOt (38mg, 0.28mmol) 和三乙胺 (78mg, 0.77mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺 (59mg, 0.31mmol)。18小时后, 在0℃至室温将反应混合物用氯仿 (400ml) 稀释, 用0.3M KHSO₄ (1x30ml)、NaHCO₃ (1x30ml)、水 (1x30ml)、盐水 (1x30ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空中蒸发, 得到黄色油状物。将残余物通过急骤色谱 (二氧化硅) 纯化 (洗脱剂6%MeOH, 94%CHCl₃), 将馏分合并并在真空中蒸发, 得到白色固体, 鉴定为{4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯 (85mg, 0.166mmol, 62%)。

[0490] [M+H]⁺=550.45

[0491] F. 1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐

[0492] 将{4-[({1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-羰基}-

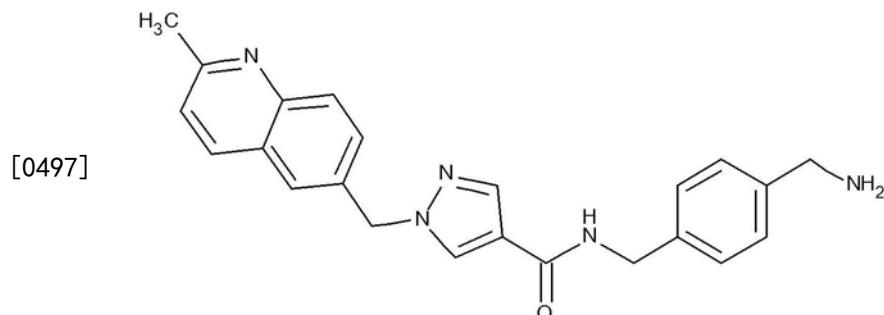
氨基)-甲基]-苄基}-氨基甲酸叔丁酯(85mg,0.16mmol)溶解在二噁烷(25ml)中的4M HCl中。一小时后,在室温在真空中移除溶剂。将残余物用丙酮形成浆料,并滤除固体,得到白色固体,鉴定为1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐(76mg,0.18mmol,60%)。

[0493] $[M+H]^+ = 429.10$

[0494] 1H NMR: (d6-DMSO), δ : 4.00 (2H, q, $J=5.72$ Hz), 4.43 (2H, q, $J=6.25$ Hz), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.23 (1H, q, $J=6.52$ Hz), 6.40 (1H, d, $J=8.92$ Hz), 7.27-7.48 (7H, m), 7.77 (1H, q, $J=8.82$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.21 (3H, s, br), 8.64 (1H, s), 9.12 (1H, t, $J=5.83$ Hz)。

[0495] 参考例7

[0496] 1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺



[0498] A. (4-{{[(1H-吡唑-4-羧基)-氨基]-甲基}-苄基}-氨基甲酸叔丁酯

[0499] 将4-吡唑甲酸(400mg,3.57mmol)溶解在CH₂Cl₂(50ml)和DMF(2.5ml)中。将此溶液冷却至0℃。加入4-(氨基甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯(1.01g,4.28mmol),随后加入HOEt(530mg,3.93mmol)和三乙胺(1.08g,10.71mmol)。随后加入水溶性碳二亚胺(821mg,4.28mmol)。18小时后,在0℃至室温,将反应混合物用氯仿(400ml)稀释,用0.3M KHSO₄(1x30ml)、NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发,得到黄色油状物。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂7%MeOH,93%CHCl₃),将馏分合并并在真空中蒸发,得到白色固体,鉴定为(4-{{[(1H-吡唑-4-羧基)-氨基]-甲基}-苄基}-氨基甲酸叔丁酯(1.10g,3.33mmol,93%)。

[0500] $[M+H]^+ = 352.95$ (M+Na)

[0501] B. (2-甲基-喹啉-6-基)-甲醇

[0502] 将2-甲基-喹啉-6-甲酸(1.0g,5.34mmol)溶解在THF(100ml)中,将此溶液冷却至-20℃,向此溶液加入三乙胺(1.62g,16.03mmol)和氯甲酸异丁酯(875mg,6.41mmol)。将反应混合物在-20℃搅拌20min,并随后在0℃倒入硼氢化钠(1.0g,26.71mmol)在水(10ml)中的溶液中。将反应混合物在0℃至室温搅拌18小时,并用EtOAc(200ml)稀释,0.3M KHSO₄(1x50ml)、水(1x50ml)、盐水(1x50ml),干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发,得到白色固体。将固体用EtOAc/石油醚60-80℃研磨,得到白色固体,鉴定为(2-甲基-喹啉-6-基)-甲醇(890mg,5.14mmol,96%)。

[0503] $[M+H]^+ = 174.24$

[0504] C. 6-溴甲基-2-甲基-喹啉

[0505] 将(2-甲基-喹啉-6-基)-甲醇(150mg,0.87mmol)溶解在二氯甲烷(50ml)中。向此溶液中,加入三溴化磷(215mg,2.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时,并用CHCl₃

(100ml)稀释,将滤液用饱和NaHCO₃(1x30ml)、水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发,得到白色固体,其被鉴定为6-溴甲基-2-甲基-喹啉(180mg,0.76mmol,88%)。

[0506] [M+H]⁺=235.96

[0507] D. [4-({[1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯

[0508] 将6-溴甲基-2-甲基-喹啉(180mg,0.76mmol)溶解在DMF(10ml)中。加入(4-{{(1H-吡唑-4-羰基)-氨基}-甲基}-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(302mg,0.915mmol)和碳酸铯(745mg,2.29mmol),并将反应混合物在50℃搅拌18小时,之后,将反应混合物用EtOAc(100ml)稀释,将此溶液用水(1x30ml)、盐水(1x30ml)洗涤,干燥(Na₂SO₄),并在真空中蒸发。将残余物通过急骤色谱(二氧化硅)纯化(洗脱剂3%MeOH,97%CHCl₃),将馏分合并并在真空中蒸发,得到白色泡沫状固体,鉴定为[4-({[1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(145mg,0.30mmol,39%)。

[0509] [M+H]⁺=486.18

[0510] E. 1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐

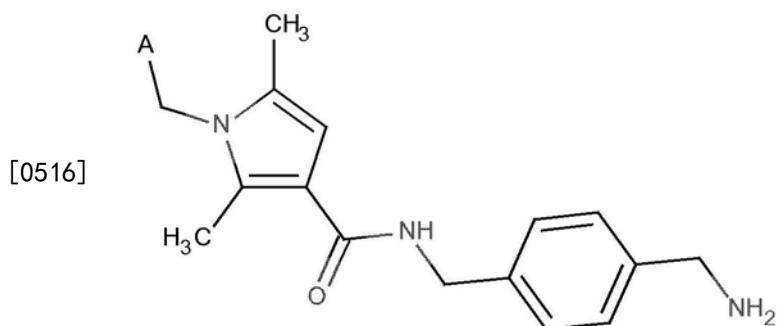
[0511] 将[4-({[1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯(145mg,0.30mmol)溶解在二噁烷(25ml)中的4M HCl中。一小时后,在室温在真空中移除溶剂。将残余物用丙酮形成浆料,并滤除固体,得到白色固体,鉴定为1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸4-氨基甲基-苄基酰胺盐酸盐(76mg,0.18mmol,60%)。

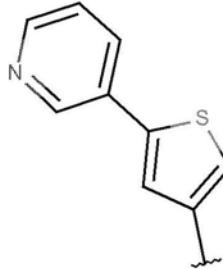
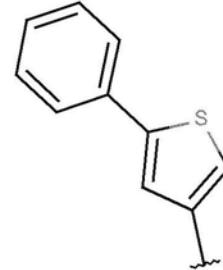
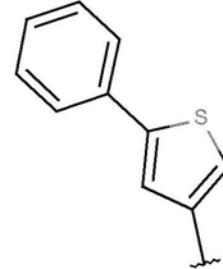
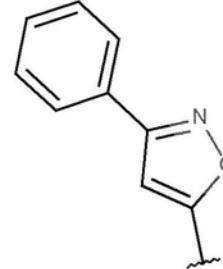
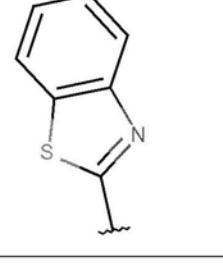
[0512] [M+H]⁺=385.94

[0513] ¹H NMR: (d6-DMSO), δ: 2.97 (3H, s), 3.98 (2H, q, J=5.53Hz), 4.40 (2H, d, J=6.00Hz), 5.66 (2H, s), 7.32 (2H, d, J=8.02Hz), 7.42 (2H, d, J=8.30Hz), 7.94-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.37-8.43 (5H, m), 8.82 (1H, t, J=6.09Hz), 9.00 (1H, d, J=8.60Hz)。

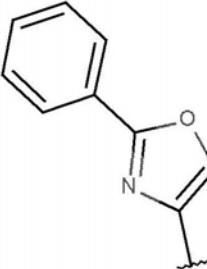
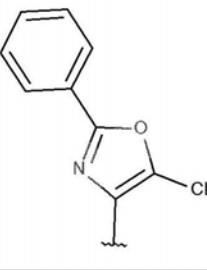
[0514] 如对于实施例1至4和参考例5-7所描述的,合成下表中的化合物。

[0515] 表1

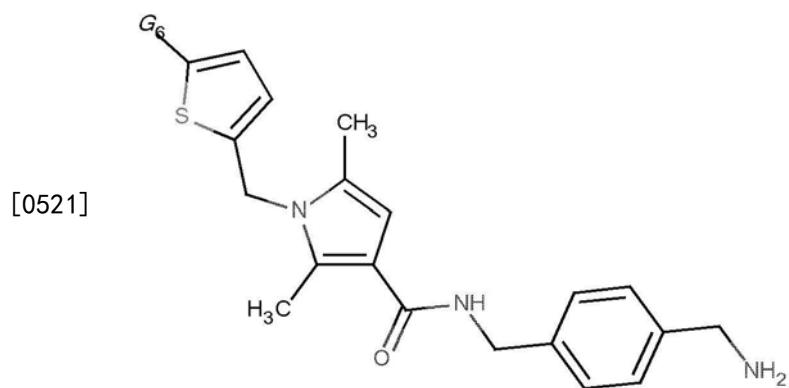


实施例编号	A	游离碱 MW	$[M+H]^+$
8		430.6	431.29
9		429.6	430.1
10 [0517]		429.6	430.16
11		414.5	437.2 (M+Na)
12		404.5	405.19

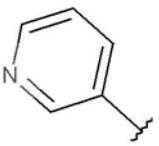
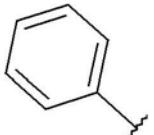
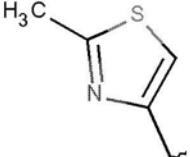
实施例编号	A	游离碱 MW	$[M+H]^+$
13		430.6	431.17
14		430.6	431.36
[0518]			
15		433.5	434.24
16		424.5	425.35
17		425.5	426.23

实施例编号	A	游离碱 MW	[M+H] ⁺
18 [0519]		414.5	415.24
19		428.5	429.42

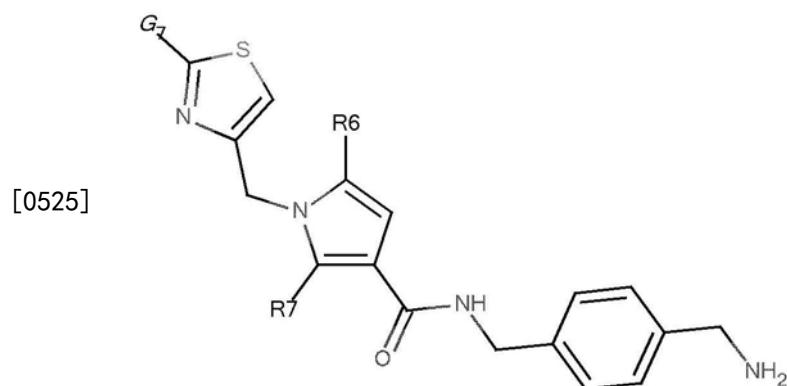
[0520] 表2



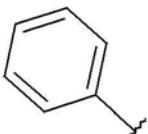
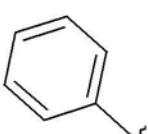
实施例编号	G6	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
20 [0522]	H	353.5	353.87

21		430.6	431.16
22 [0523]		429.6	430.15
23		450.6	451.16

[0524] 表3



[0526]

实 施 例 编 号	G7	R6	R7	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
24			CH ₃	492.6	493.19
25		CH ₃	H	416.5	416.83

[0527]

实施例编 号	G7	R6	R7	游离碱 MW	[M+H] ⁺
26		CH ₃	CH ₃	436.6	437.14
27		CH ₃	CH ₃	465.0	465.13
28		CH ₃	CH ₃	465.0	465.14
29		CH ₃	CH ₃	448.6	449.16
30		CH ₃	CH ₃	444.6	445.32
31		CH ₃	CH ₃	431.6	454.18 (M+Na)
32		CH ₃	CH ₃	431.6	432.38
33		CH ₃	CH ₃	460.6	461.36

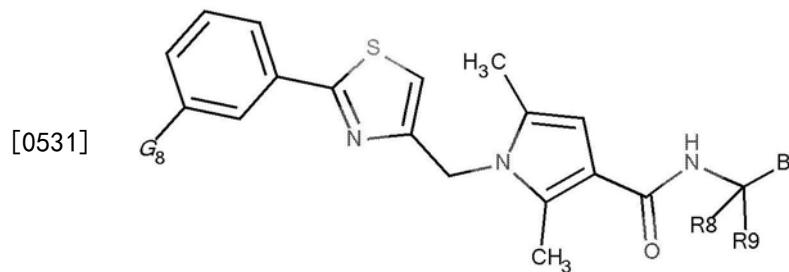
[0528]

实施例编号	G7	R6	R7	游离碱 MW	[M+H] ⁺
34		CH ₃	CH ₃	460.6	461.37
35		CH ₃	CH ₃	444.6	445.37
36		CH ₃	CH ₃	431.6	432.39
37		CH ₃	CH ₃	436.6	437.32
38		CH ₃	CH ₃	444.6	445.36
39		CH ₃	CH ₃	420.5	421.19
40		CH ₃	CH ₃	432.5	433.21

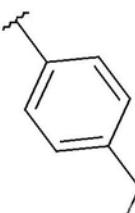
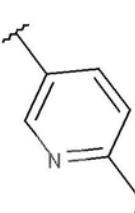
[0529]

实施例编号	G7	R6	R7	游离碱 MW	$[M+H]^+$
41		CH ₃	CH ₃	474.6	475.26

[0530] 表4



[0532]

实施例编号	B	R8	R9	G8	游离碱 MW	[M+H] ⁺
42		(R)-CH ₃	H	H	444.6	445.15
43		H	H	H	431.6	432.22

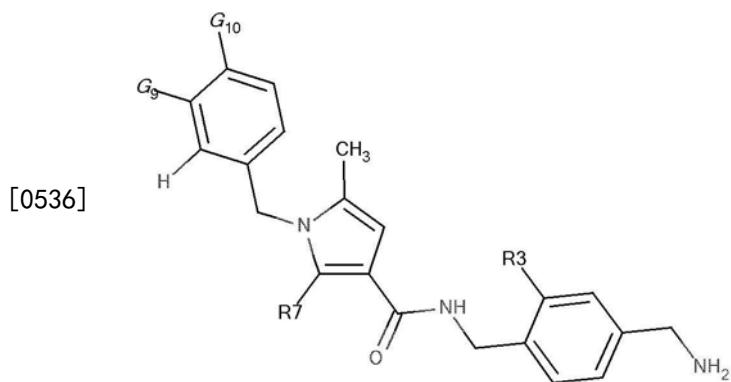
[0533]

实施例编号	B	R8	R9	G8	游 离 碱 MW	[M+H]⁺
44		H	H	F	449.5	450.18
45		H	H	H	448.6	449.14
46		H	H	H	444.6	445.18
47		H	H	H	448.6	449.07
48		H	H	H	444.593	467.15 (M+Na)
49		H	H	H	465.01	465.00

[0534]

实施例编号	B	R8	R9	G8	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
50		H	H	H	498.564	499.04
51		H	H	H	444.593	467.03 (M+Na)
52		-CH ₂ -CH ₂ - (以形成螺-环-丙基)		H	456.604	
53		H	H	H	460.592	483.21 (M+Na)
54		H	H	H	460.592	483.29 (M+Na)

[0535] 表5



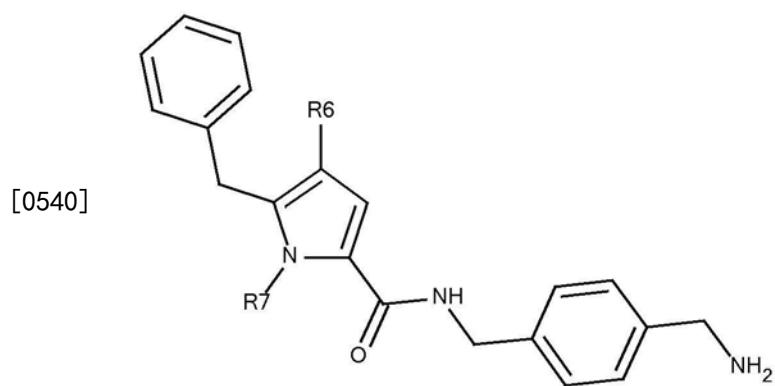
[0537]

实施例编 号	G9	G10	R3	R7	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
55	H	H	H	H	347.5	348.24
56	H	H	Cl	H	381.9	382.15
57	H	H	H		409.5	410.24
58	CH ₃ CH ₂ O	H	H	CH ₃	391.5	392.21
59	H	CH ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	391.5	392.21
60	H		H	CH ₃	453.6	454.2
61	H	CH ₃ O	H	CH ₃	377.5	378.71
62	H ₂ NCO	H	H	CH ₃	390.5	391.15
63	H	H ₂ NCO	H	CH ₃	390.5	391.13
64	NC	H	H	CH ₃	372.5	373.14
65	H	NC	H	CH ₃	372.5	373.13
66	H ₂ NCH ₂	H	H	CH ₃	376.5	377.18

[0538]

实施例编 号	G9	G10	R3	R7	游离碱 MW	[M+H] ⁺
67	H	H ₂ NCH ₂	H	CH ₃	376.5	377.19
68	H	H ₃ CCONHCH ₂	H	CH ₃	418.5	419.16
69		H	H	CH ₃	423.5	424.28
70	H		H	CH ₃	423.5	424.33
71		H	H	CH ₃	424.5	425.41
72		H	H	CH ₃	424.5	425.36
73		H	H	CH ₃	432.6	433.24
74		H	H	CH ₃	430.6	431.28

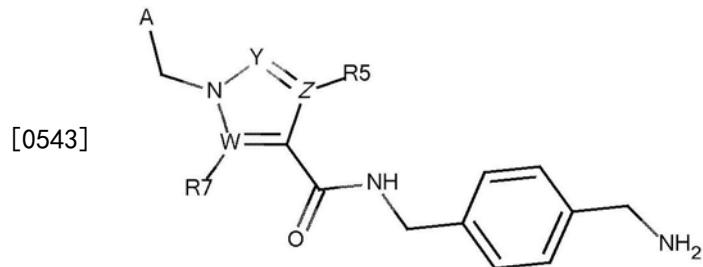
[0539] 表6



[0541]

实施例编号	R7	R6	游离碱MW	[M+H] ⁺
75	CH ₃	CH ₃	347.5	348.2
76	H	CH ₃	333.4	334.17
77	CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃	361.5	362.19
78	CH ₃ CH ₂	CH ₃	375.5	376.21

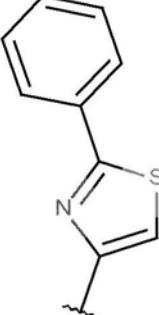
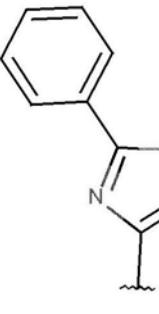
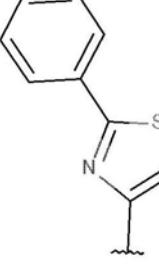
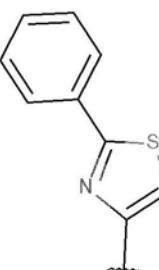
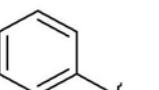
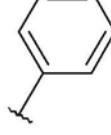
[0542] 表7



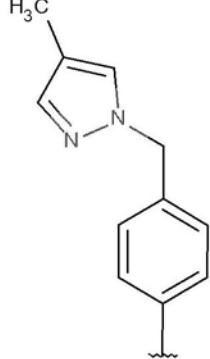
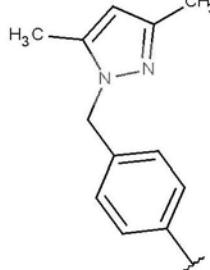
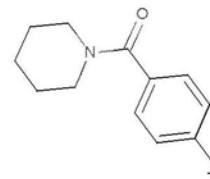
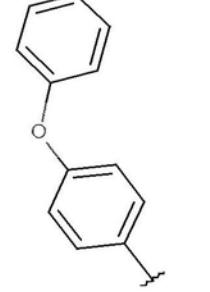
[0544]

实施例 编号	A	R7	R5	W	Z	Y	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
79		H	H	C	C	N	405.5	

[0545]

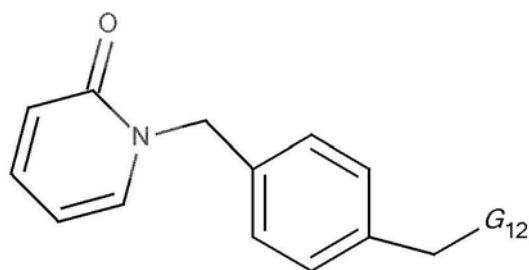
实 施 例 编 号	A	R7	R5	W	Z	Y	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
80		CH ₃	H	C	C	N	417.5	418.16
81		H	CH ₃	C	C	N	417.5	418.14
82		CF ₃	H	C	C	N	471.5	494.06 (M+Na)
83		H	CF ₃	C	C	N	471.5	494.04 (M+Na)
84		H		C	C	N	396.5	397.21

[0546]

实 施 例 编 号	A	R7	R5	W	Z	Y	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
85		H	H	C	C	N	414.5	437.32 (M+Na)
86		H	H	C	C	N	428.5	429.31
87		H	H	C	C	N	431.53	432.24
88		不 存 在	不 存 在	N	N	CH	413.48	455.06 (M+MeCN)

[0547] 表8

[0548]

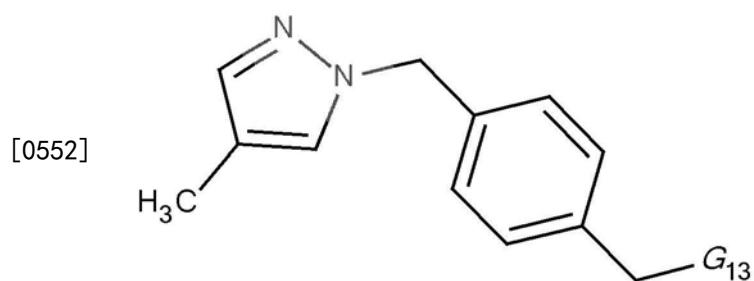


[0549]

[0550]

实施例编号	G12	游离碱 MW	[M+H] ⁺
92		482.6	483.2
93		494.6	495.2
94		482.6	483.3
95		496.6	497.4

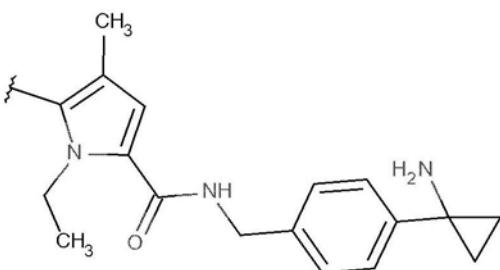
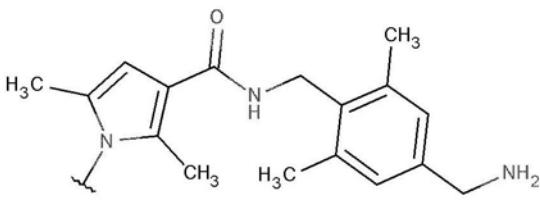
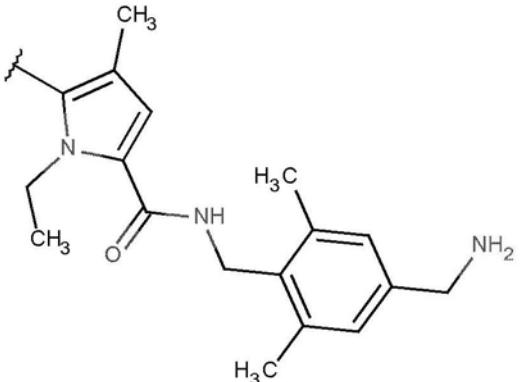
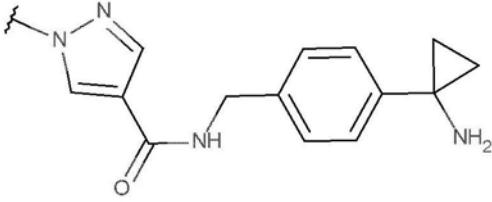
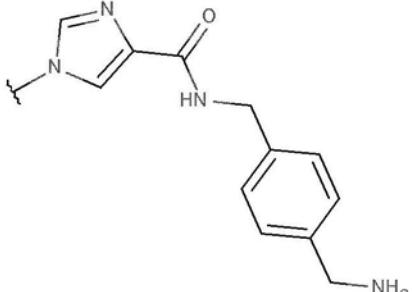
[0551] 表9



[0553]

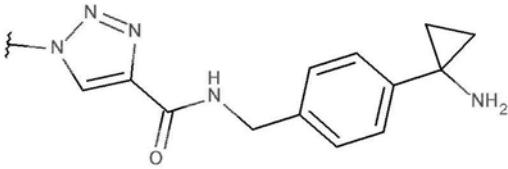
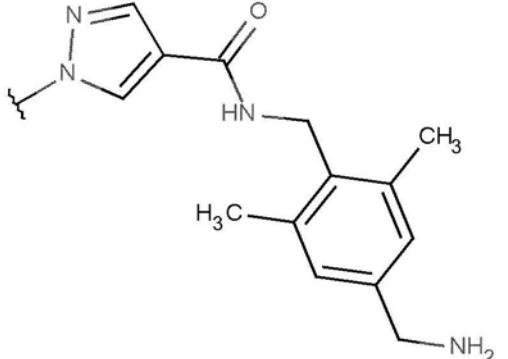
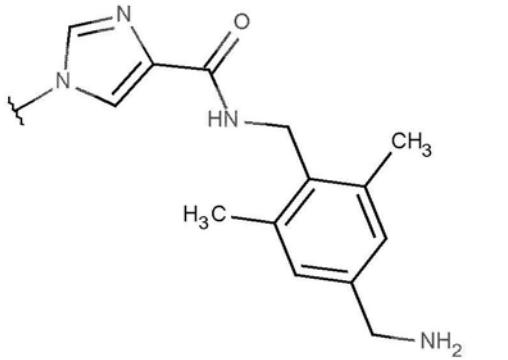
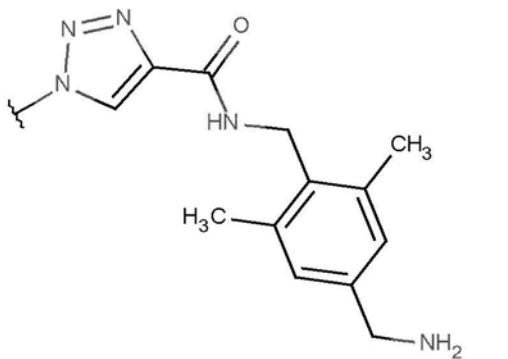
实施例编号	G13	游离碱 MW	[M+H] ⁺
96		441.6	442.3
97		455.6	456.3
98		467.6	468.3
99		469.6	470.2

[0554]

100		481.6	482.3
101		469.6	470.3
102		483.7	484.3
103		440.54	441.2
104		414.50	415.3

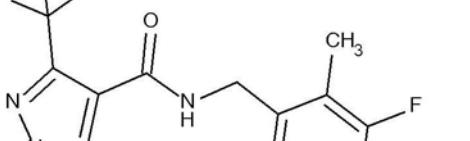
[0555]

[0556]

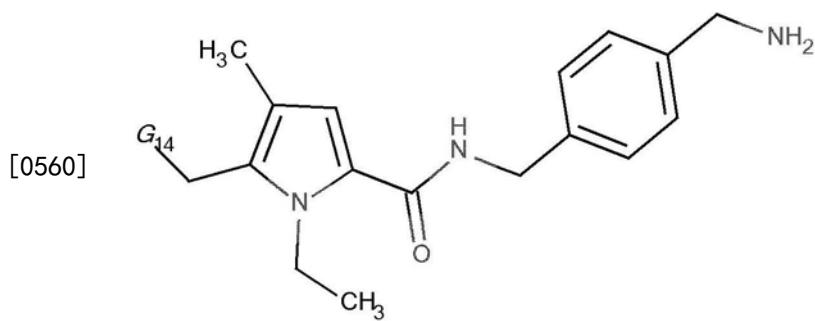
110		441.53	442.2
111		442.56	443.3
112		442.56	443.3
113		443.54	444.3

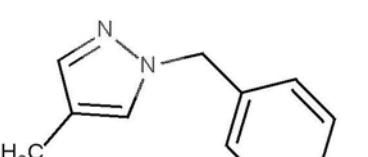
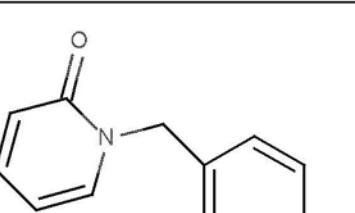
[0557]

[0558]

119		514.52	514.98
120		528.54	528.90

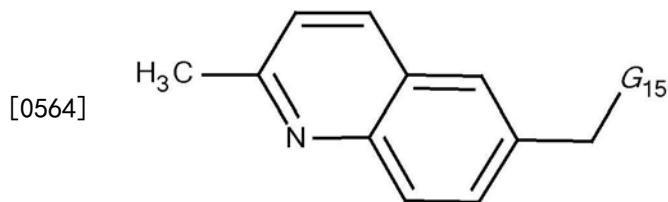
[0559] 表10



实施例编号	G14	游 离 碱 MW	[M+H] ⁺
121 [0561]		455.6	456.2
122		468.6	469.2

123 [0562]		444.6	445
---------------	---	-------	-----

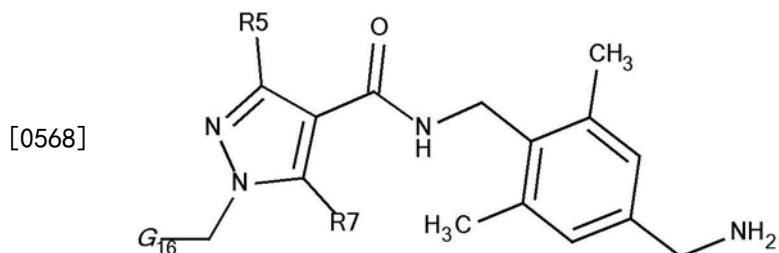
[0563] 表11



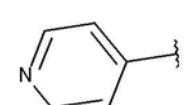
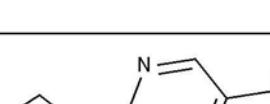
[0565]

[0566]

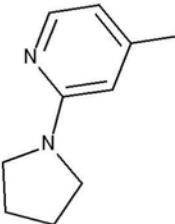
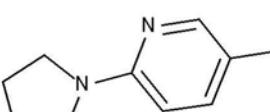
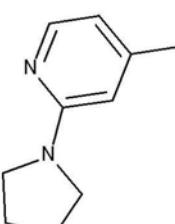
[0567] 表12



[0569]

实施例编号	G16	R5	R7	游离碱 MW	[M+H] ⁺
129		CF ₃	H	486.54	487.03
130		CF ₃	H	486.54	

[0570]

131		H	CH ₃	432.57	432.99
132		CH ₃	H	432.57	
133		CH ₃	H	432.57	432.99

[0571] 表13

实施例编号	名称
8	2,5-二甲基-1-(5-吡啶-3-基-噻吩-3-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
9	2,5-二甲基-1-(4-苯基-噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
10	2,5-二甲基-1-(5-苯基-噻吩-3-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
11	2,5-二甲基-1-(3-苯基-异噁唑-5-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
12	1-苯并噁唑-2-基甲基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
13	2,5-二甲基-1-(4-吡啶-3-基-噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
14	2,5-二甲基-1-(4-吡啶-4-基-噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺

[0573]

实施例编号	名称
15	2,5-二甲基-1-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
16	2,5-二甲基-1-(6-苯基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
17	1-[2,3']联吡啶基-6-基甲基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
18	2,5-甲基-1-(2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
19	2,5-二甲基-1-(5-甲基-2-苯基-噁唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
20	2,5-二甲基-1-噻吩-2-基甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-酰胺 甲基-苄基酰胺
21	2,5-二甲基-1-(5-吡啶-4-基-噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
22	2,5-二甲基-1-(5-苯基-噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
23	2,5-二甲基-1-[5-(2-甲基-噻唑-4-基)-噻吩-2-基甲基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
24	5-甲基-2-苯基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
25	2-甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
26	2,5-二甲基-1-[2-(2-噻吩基)-噻唑-4-基甲基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
27	2,5-二甲基-1-[2-(3-氯苯基)-噻唑-4-基甲基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
28	2,5-二甲基-1-[2-(4-氯苯基)-噻唑-4-基甲基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺

[0574]

实施例编号	名称
29	1-[2-(3-氟-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
30	2,5-二甲基-1-(2-m-甲苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
31	2,5-二甲基-1-(2-吡啶-3-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
32	2,5-二甲基-1-(2-吡啶-4-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
33	2,5-二甲基-1-(3-甲氧基苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
34	2,5-二甲基-1-(4-甲氧基苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
35	2,5-二甲基-1-(2-对-甲苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
36	2,5-二甲基-1-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
37	2,5-二甲基-1-(2-噻吩-3-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
38	1-(2-苄基-噻唑-4-基甲基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
39	2,5-二甲基-1-(2-呋喃-3-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
40	2,5-二甲基-1-(2-吡嗪-2-基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
41	1-[2-(4-乙氧基-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
42	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 [(R)-1-(4-氨基甲基-苯基)-乙基]-酰胺

[0575]

实施例编号	名称
43	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 (6-氨基甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺
44	1-[2-(3-氟-苯基)-噻唑-4-基甲基]-2,5-二甲基-1H-吡咯 -3-甲酸(6-氨基甲基-吡啶-3-基甲基)-酰胺
45	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺
46	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-3-甲基-苄基酰胺
47	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-氟-苄基酰胺
48	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-((R)-1-氨基-乙基)-苄基酰胺
49	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-氯-苄基酰胺
50	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-三氟甲基-苄基酰胺
51	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 -4-((S)-1-氨基-乙基)-苄基酰胺
52	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 [1-(4-氨基甲基-苯基)-环丙基]-酰胺
53	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-3-甲氧基-苄基酰胺
54	2,5-二甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-甲氧基-苄基酰胺
55	1-苄基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基 酰胺
56	1-苄基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-氯- 苄基酰胺

实施例编号	名称
57	1-苄基-5-甲基-2-苯基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
58	1-(3-乙氧基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
59	1-(4-乙氧基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
60	1-(4-苄基氧基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
61	1-(4-甲氧基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
62	1-(3-氨基甲酰基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
63	1-(4-氨基甲酰基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
[0576]	64 1-(3-氰基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	65 1-(4-氰基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	66 1-(3-氨基甲基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	67 1-(4-氨基甲基-苄基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	68 1-[4-(乙酰基氨基-甲基)-苄基]-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	69 1-联苯基-3-基甲基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
	70 1-联苯基-4-基甲基-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺

实施例编号	名称
71	2,5-二甲基-1-(3-吡啶-3-基-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
72	2,5-二甲基-1-(3-吡啶-4-基-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
73	2,5-二甲基-1-(3-吗啉-4-基-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
74	2,5-二甲基-1-(3-哌啶-1-基-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
75	5-苄基-1,4-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
76	5-苄基-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
77	5-苄基-1-乙基-4-甲基-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
[0577]	5-苄基-4-甲基-1-丙基-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
79	1-(4-异丙基氨基甲酰基-苄基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
80	5-甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
81	3-甲基-1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
82	1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
83	1-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
84	1-苄基-3-苯基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
85	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺

[0578]

实施例编号	名称
86	1-[4-(3,5-二甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
87	1-[4-(哌啶-1-羰基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
88	1-(4-苯氧基-苄基)-1H-[1,2,4]三唑-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
89	1-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
90	2,5-二甲基-1-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
91	2,5-二甲基-1-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
92	1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
93	1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
94	2,5-二甲基-1-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
95	1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧化-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
96	2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
97	2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
98	2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
99	1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺

实施例编号	名称
100	1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
101	2,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-3-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
102	1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
103	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
104	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
105	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
[0579]	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
107	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
108	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
109	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2-甲基-苄基酰胺
110	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 4-(1-氨基-环丙基)-苄基酰胺
111	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
112	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-咪唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
113	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺

实施例编号	名称
114	3-甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
115	5-甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
116	3,5-二甲基-1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
117	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-3-氟-苄基酰胺
118	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
119	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-3-氟-2-甲基-苄基酰胺
120 [0580]	1-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-3-氟-2,6-二甲基-苄基酰胺
121	1-乙基-4-甲基-5-[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
122	1-乙基-4-甲基-5-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
123	1-乙基-4-甲基-5-(2-苯基-噻唑-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸 4-氨基甲基-苄基酰胺
124	3-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
125	5-甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
126	1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
127	1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺

实施例编号	名称
[0581]	128 2,5-二甲基-1-(2-甲基-喹啉-6-基甲基)-1H-吡咯-3-甲酸4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
	129 1-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
	130 1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
	131 5-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
	132 3-甲基-1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺
	133 3-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-吡啶-4-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸 4-氨基甲基-2,6-二甲基-苄基酰胺

[0582] 表14

[0583] 实施例的NMR数据

[0584]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
8	d6-DMSO	2.16(3H,s), 2.46(3H,s), 3.20-3.38 (2H, s, br), 3.66(2H,s), 4.32(2H,d,J= 6.0Hz), 5.03(2H,s), 6.30(1H,s), 7.00(1H,d,J= 0.8Hz), 7.15-7.25(4H,m), 7.38(1H,d,J= 1.3Hz), 7.40-7.43(1H,m), 7.98-8.01(1H,m), 8.04(1H,t,J= 6.1Hz), 8.49(1H,dd,J= 4.8,1.5Hz), 8.84(1H,d,J= 2.4Hz).
9	CD ₃ OD	2.24 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.7 Hz), 7.13 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.24-7.37 (7H, m), 7.48 (1H, d, J= 1.5 Hz), 7.57 (2H, d, J= 1.2 Hz).

[0585]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
10	CD ₃ OD	2.19 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.70 (1H, d, J= 0.9 Hz), 7.11 (1H, d, J= 1.2 Hz), 7.25-7.37 (7H, m), 7.56 (2H, d, J= 7.5 Hz).
11	CD ₃ OD	2.28 (3H, s), 2.55 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.50 (2H, d, J= 4.9 Hz), 5.29 (2H, s), 6.24 (1H, d, J= 0.6 Hz), 6.57 (1H, s), 7.39 (2H, d, J= 8.7 Hz), 7.42 (2H, d, J= 8.9 Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.77-7.80 (2H, m).
12	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.29 (1H, d, J= 0.7 Hz), 7.29 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.41 (1H, ddd, J= 8.0, 8.0, 1.0 Hz), 7.51 (1H, ddd, J= 8.2, 8.2, 1.0 Hz), 7.92 (1H, d, J= 8.0 Hz), 7.96 (1H, d, J= 8.2 Hz).
13	d6-DMSO	2.48-2.50 (6H, m) 3.89 (2H, s) 4.34 (2H, d, J = 8.0 Hz) 5.26 (2H, d, J = 8.0 Hz) 6.29 (1H, s) 7.17-7.43 (8H, m) 7.91 (1H, d, J = 4.0 Hz) 8.48 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz) 8.90 (1H, s)
14	CD ₃ OD	2.16 (3H, s) 2.43 (3H, s) 3.72 (2H, s) 4.36 (2H, s) 5.21 (2H, s) 6.19 (1H, s) 7.16-7.33 (5H, m) 7.48-7.59 (2H, m) 7.76-7.79 (1H, m) 8.39-8.44 (2H, m)

[0586]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
15	d6-DMSO	2.12 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.62-2.85 (2H, s, br), 3.21-3.37 (2H, br), 3.41 (4H, t, J=5.0Hz), 3.65-3.69 (4H, m), 4.32 (2H, d, J=6.0Hz), 4.93 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=7.3Hz), 6.29 (1H, d, J=0.6Hz), 6.70 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 (2H, d, J=8.0Hz), 7.25 (2H, d, J=8.0Hz), 7.48 (1H, dd, J=7.5, 8.5Hz), 8.02 (1H, t, J=6.0Hz)
16	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28-3.48 (2H, s, br), 3.73 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 5.21 (2H, d), 6.34 (1H, d, J=0.5Hz), 6.67-6.72 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 8.06-8.08 (2H, m), 8.14 (1H, t, J=6.0Hz)
17	d6-DMSO	2.17 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.28-3.45 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 5.24 (2H, s), 6.34 (1H, d, J=0.6Hz), 6.79 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.51-7.54 (1H, m), 7.89 (1H, t, J=7.7Hz), 7.97 (1H, d, J=7.5Hz), 8.11 (1H, t, J=6.1Hz), 8.39 (1H, dt, J=1.9, 7.9Hz), 8.64 (1H, dd, J=1.6, 5.0Hz), 9.23-9.26 (1H, m)
18	CD ₃ OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.91 (2H, s), 6.20 (1H, s), 7.24-7.30 (4H, m), 7.42-7.45 (3H, m), 7.51 (1H, s), 7.93-7.97 (2H, m).

[0587]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
19	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.97 (2H, dt, $J = 11.4, 5.6$ Hz), 4.33 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.94 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.48-7.51 (3H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 8.11 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 8.20-8.45 (2H, s, br)
20	CD ₃ OD	7.52-7.42 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz), 6.27 (1H, s), 5.31 (2H, d, $J = 0.6$ Hz), 4.57 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.55 (3H, s), 2.28 (3H, s).
21	CD ₃ OD	2.22 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.24-7.31 (5H, m), 7.36-7.40 (1H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 8.38 (1H, dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz), 8.68 (1H, dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz).
22	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.22 (1H, s), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.21-7.36 (7H, m), 7.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz).
23	CD ₃ OD	2.23 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.8$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, s).

[0588]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
24	CD ₃ OD	2.28 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.32 (2H, s), 5.03 (2H, d, J = 0.7 Hz), 6.41 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32-7.36 (5H, m), 7.41-7.43 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m).
25	d6-DMSO	2.53(3H,s), 3.28(2H,br s), 3.66(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.1Hz), 5.21(2H,s), 6.53(1H,d,J= 3.1Hz), 6.79(1H,d,J= 3.1Hz), 7.15-7.24(4H,m), 7.30(1H,s), 7.47-7.51(3H,m), 7.88-7.93(2H,m), 8.13(1H,t,J= 6.1Hz).
26	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.06 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.16 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, d, J= 5.0, 3.6 Hz), 7.38 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.55 (1H, dd, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J= 3.5, 1.0 Hz).
27	CD ₃ OD	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.22 (2H, d, J= 0.7 Hz), 6.24 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.84 (1H, s), 7.38 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.5 Hz), 7.45-7.47 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J= 2.2, 1.4 Hz).
28	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.23 (1H, d, J= 0.7 Hz), 6.88 (1H, s), 7.28 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.41 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J= 8.6 Hz), 7.91 (2H, d, J= 8.6 Hz).

[0589]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
29	d6-DMSO	2.24(3H,s), 2.53(3H,s), 3.10-3.43 (2H, s, br), 3.66(2H,s), 4.31(2H,d,J= 6.0Hz), 5.16(2H,s), 6.28(1H,s), 7.15-7.24(4H,m), 7.30(1H,s), 7.33-7.35(1H,m), 7.52-7.57(1H,m), 7.66-7.69(1H,m), 7.73-7.75(1H,m), 8.02(1H,t,J= 6.1Hz).
30	d6-DMSO	2.24(3H,s), 2.37(3H,s), 2.54(3H,s), 2.80-3.38 (2H, br s), 3.66(2H,s), 4.32(2H,d,J= 6.0Hz), 5.15(2H,s), 6.29(1H,s), 7.15-7.24(5H,m), 7.29(1H,d,J= 7.6Hz), 7.37(1H,t,J= 7.6Hz), 7.69(2H,d,J= 9.2Hz), 8.03(1H,t,J= 6.1Hz).
31	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.80 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19 (2H, s), 5.20-5.55 (2H, s, br), 6.29 (1H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, s), 7.54 (1H, ddd, J = 8.0, 4.9, 0.6 Hz), 8.08 (1H, t, J = 6.1 Hz), 8.26 (1H, dt, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 9.09 (1H, d, J = 1.8 Hz).
32	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.24 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.26-7.32 (4H, m), 7.87 (2H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.60 (2H, dd, J = 4.7, 1.5 Hz).
33	CD ₃ OD	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20-3.45 (2H, br s), 3.66 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.18-7.25 (5H, m), 7.38-7.48 (3H, m), 8.04 (1H, t, J = 6.1 Hz).

[0590]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
34	d6-DMSO	2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.13 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.05 (2H, dt, J = 8.9, 2.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.84 (2H, dt, J = 8.9, 2.9 Hz), 8.04 (1H, t, J = 6.1 Hz).
35	d6-DMSO	2.08(2H,br s), 2.24(3H,s), 2.34(3H,s), 2.54(3H,s), 3.65(2H,s), 4.31(2H,d,J= 6.1Hz), 5.14(2H,s), 6.28(1H,s), 7.17-7.24(5H,m), 7.30(2H,d,J= 8.1Hz), 7.78(2H,d,J= 8.1Hz), 8.02(1H,t,J= 6.0Hz).
36	CD ₃ OD	2.24 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 0.7 Hz), 6.95 (1H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dt, J = 7.8, 6.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.51-8.53 (1H, m).
37	CD ₃ OD	2.26 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.28 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.34 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.54-7.59 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 2.8, 1.4 Hz).
38	d6-DMSO	2.18 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.22-3.36 (2H, br s), 3.68 (2H, s), 4.28 (2H, s), 4.31 (2H, d, J=6.1Hz), 5.10 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=0.6Hz), 6.98 (1H, s), 7.18-7.28 (5H, m), 7.31-7.35 (4H, m), 8.02 (1H, t, J=6.1Hz)

[0591]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
39	d6-DMSO	2.22 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.72-5.10 (2H, br s), 5.12 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.89 (1H, dd, $J = 1.1, 0.9$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 1.8, 1.6$ Hz), 8.07 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.36 (1H, dd, $J = 1.2, 1.0$ Hz).
40	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.32 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.46-7.70 (2H, br s), 8.17 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.74 (1H, dd, $J = 14.3, 1.5$ Hz), 9.24 (1H, d, $J = 1.4$ Hz).
41	d6-DMSO	1.34 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.26-3.46 (2H, br), 3.69 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.32 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=7.9$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8.03 (1H, t, $J=6.0$ Hz)
42	d6-DMSO	1.38 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.33 (3H, t, $J = 2.0$ Hz), 2.67 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 3.28 (2H, d, $J = 10.5$ Hz), 3.37 (1H, s), 3.65 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.39 (1H, s), 7.22 - 7.28 (5H, m), 7.49 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 3.0$ Hz)

[0592]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
43	d6-DMSO	2.25(3H,s), 2.53(3H,s), 3.32(2H, s, br), 3.82(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.0Hz), 5.15(2H,s), 6.26(1H,s), 7.25(1H,s), 7.35(1H,d,J= 8.0Hz), 7.47-7.52(3H,m), 7.63(1H,dd,J= 8.0,2.1Hz), 7.88-7.92(2H,m), 8.12 (1H,t,J= 6.1Hz), 8.41(1H,s).
44	d6-DMSO	2.10(2H,br s), 2.24(3H,s), 2.53(3H,s), 3.74(2H,s), 4.37(2H,d,J= 6.4Hz), 5.16(2H,s), 6.26(1H,s), 7.30(1H,s), 7.34(2H,d,J= 7.7Hz), 7.52-7.57(1H,m), 7.62(1H,dd,J= 8.0,2.2Hz), 7.65-7.75(2H,m), 8.10(1H,t,J= 6.0Hz), 8.38(1H,d,J= 1.8Hz).
45	CD ₃ OD	2.23(3H, s), 2.54(3H, s), 3.81(2H, s), 4.46(2H, s), 5.17(2H, s), 6.25(1H, d, J=0.8 Hz), 6.79(1H, s), 7.06(1H, dd, J= 11.1, 1.2 Hz), 7.12(1H, dd, J= 7.9, 1.3 Hz), 7.32(1H, t, J=7.8 Hz), 7.42-7.45(3H, m), 7.89-7.91(2H, m).
46	d6-DMSO	2.27(3H,s), 2.31(3H,s), 2.55(3H,s), 3.99(2H,q,J= 5.7Hz), 4.31(2H,d,J= 6.0Hz), 5.16(2H,s), 6.28(1H,s), 7.14-7.15(2H,m), 7.26-7.29(2H,m), 7.49-7.53(3H,m), 7.89-7.91(2H,m), 8.03(2H, s, s, br), 8.09(1H,t,J= 6.0Hz).
47	d6-DMSO	2.27(3H,s), 2.54(3H,s) 3.33(2H,S), 3.89(2H,s), 4.37(2H,d,J= 5.9Hz), 5.17(2H,s), 6.31(1H,s), 7.17(1H,d,J= 7.9Hz), 7.23-7.32(3H,m), 7.49-7.52(3H,s), 7.88-7.91(2H,m), 8.09(1H,t,J= 5.6Hz).

[0593]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
48	d6-DMSO	1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (3H, s, br), 2.32-2.33 (2H, m), 2.66-2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (3H, dd, $J = 5.2$ Hz, 1.9 Hz), 7.89 - 7.91 (2H, m), 8.12 (3H, s, s, br)
49	d6-DMSO	2.28(3H,s), 2.55(3H,s), 2.77(2H,br s), 3.69(2H,s), 4.38(2H,d, $J= 6.0$ Hz), 5.18(2H,s), 6.34(1H,d, $J= 0.6$ Hz), 7.21(2H,s), 7.30(1H,s), 7.41(1H,s), 7.49-7.55(3H,m),7.90-7.92(2H,m), 8.07(1H,t, $J= 6.0$ Hz).
50	d6-DMSO	2.29(3H,s), 2.56(3H,s), 3.07(2H,br s), 3.78(2H,s), 4.51(2H,d, $J= 5.6$ Hz), 5.18(2H,s), 6.35(1H,s), 7.32(1H,s), 7.39(1H,d, $J= 8.0$ Hz), 7.49-7.55(4H,m), 7.69(1H,s), 7.90-7.92(2H,m), 8.13(1H,t, $J= 5.8$ Hz).
51	d6-DMSO	1.46 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.27 (3H, br.s), 2.32-2.33 (1H, m), 2.59-2.60 (1H, m), 2.66-2.68 (1H, m), 4.35 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.28 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (3H, dd, $J = 5.1$ Hz, 1.9 Hz), 7.89 - 7.92 (2H, m), 8.12 (3H, s, br)

[0594]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
52	d6-DMSO	0.85 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.66-1.81 (2H, m), 2.26 (3H, s), 3.28 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.65 (2H, s), 4.79 (1H, q, $J = 8.8$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.21 - 7.27 (5H, m), 7.48 (2H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.8$ Hz) (3H, s, obscured by DMSO)
53	d6-DMSO	2.26 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.75 - 3.80 (2H, s, brs), 3.78 (3H, s), 4.33 - 4.35 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.83 - 6.85 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.22 - 7.24 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.89 - 7.91 (2H, m), 8.06 - 8.09 (1H, t, $J = 6.0$ Hz)
54	d6-DMSO	2.27 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.68 (2H, s, br), 3.81 (3H, s), 4.29 - 4.30 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.80 - 6.82 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.04 - 7.06 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.48 - 7.52 (3H, m), 7.78 - 7.85 (1H, m), 7.89 - 7.92 (2H, m)
55	CD ₃ OD	2.18 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.96 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.29-7.31 (1H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (4H, m).
56	CD ₃ OD	2.20 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.65 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.28-7.42 (4H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

[0595]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
57	CD ₃ OD	2.20 (3H, s), 3.76 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.84 (2H, s), 6.30 (1H, d, J= 0.7Hz), 6.70 (2H, d, J= 7.1Hz), 7.00 (2H, d, J= 8.0Hz), 7.04-7.26 (10H, m).
58	d6-DMSO	1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.46-3.89 (2H, br s), 3.74 (2H, s), 3.95 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.34 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.04 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J=8.1, 2.3 Hz), 7.17-7.29 (5H, m), 8.12 (1H, t, J=6.1 Hz).
59	d6-DMSO	1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.07 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.74-4.10 (2H, br s), 3.96 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.33 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.10 (1H, t, J=6.1 Hz).
60	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 3.37 (2H, s), 3.98 (2H, q, J=5.6Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.35 (4H, m), 7.37-7.45 (6H, m), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.27-8.38 (2H, s, br)
61	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.7Hz), 4.35 (2H, d, J=6.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.83 (2H, d, J=8.8Hz), 6.89 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 8.14 (1H, t, J=6.1Hz), 8.23-8.35 (2H, s, br)

[0596]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
62	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=5.8Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 5.13 (2H, s), 6.33 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.35-7.42 (5H, m), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97 (1H, s), 8.19 (1H, t, J=6.0Hz), 8.20-8.29 (2H, s, br)
63	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.8Hz), 4.24 (2H, d, J=6.0Hz), 5.14 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.32 (3H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.81 (2H, d, J=8.3Hz), 7.92 (1H, s), 8.17 (1H, t, J=6.0Hz), 8.19-8.27 (2H, s, br)
64	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.6Hz), 4.36 (2H, d, J=6.0Hz), 5.17 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.19 (1H, d, J=7.3Hz), 7.31 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.39 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56 (1H, t, J=7.8Hz), 7.74 (1H, d, J=7.7Hz), 8.15-8.28 (3H, m)
65	d6-DMSO	2.05 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.99 (2H, q, J=5.7Hz), 4.336 (2H, d, J=6.0Hz), 5.21 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=8.2Hz), 7.32 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40 (2H, d, J=8.0Hz), 7.81 (2H, d, J=8.2Hz), 8.18 (1H, t, J=6.0Hz), 8.25-8.34 (2H, s, br)

[0597]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
66	d6-DMSO	2.10 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.98 (4H, d, J=5.2Hz), 4.36 (2H, d, J=6.1Hz), 5.09 (2H, s), 6.34 (1H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.36 (2H, d, J=3.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 8.17 (1H, t, J=6.1Hz), 8.24-8.38 (4H, s, br)
67	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.70 (4H, s), 4.36 (2H, d, J=6.1Hz), 5.11 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.92 (2H, d, J=8.1Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1Hz), 7.40 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43 (2H, d, J=8.1Hz), 8.17 (1H, t, J=6.1Hz), 8.23-8.36 (4H, s, br)
68	d6-DMSO	1.84 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.98 (2H, dt, J= 5.8, 5.7 Hz), 4.19 (2H, d, J= 5.9 Hz), 4.36 (2H, d, J= 6.0 Hz), 5.06 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.84 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.1 Hz), 7.40 (2H, d, J= 8.2 Hz), 8.15 (1H, t, J= 6.1 Hz), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, d, J= 6.0 Hz).
69	d6-DMSO	2.10(3H, s), 2.40(3H, s), 2.72(2H, s, br), 3.69(2H, s), 4.33(2H, d, J= 6.1Hz), 5.16(2H, s), 6.34(1H, s), 6.80(1H, d, J= 7.7Hz), 7.20-7.26(5H, m), 7.34-7.47(4H, m), 7.52-7.63(3H, m), 8.08(1H, t, J= 6.1Hz).
70	d6-DMSO	2.10(3H,s), 2.20(2H,s, br), 2.40(3H,s), 3.67(2H,s), 4.33(2H,d,J= 6.0Hz), 5.13(2H,s), 6.34(1H,s), 6.97(2H,d,J= 8.2Hz), 7.20-7.26(4H,m), 7.32-7.39(1H,m), 7.41-7.47(2H,m), 7.52-7.63(4H,m), 8.08(1H,t,J= 6.1Hz).

[0598]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
71	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H,s), 3.20-3.40 (2H, s, br), 3.69 (2H,s), 4.33 (2H,d, J=6.1 Hz), 5.18 (2H,s), 6.34 (1H,s), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 7.21 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=7.5Hz), 7.47-7.50 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=7.9Hz), 7.99-8.01 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=6.1Hz), 8.57 (1H, dd, J=1.5, 5.0Hz), 8.81-8.83 (1H, m)
72	d6-DMSO	2.11 (3H, s), 2.41 (3H,s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.68 (2H,s), 4.33 (2H,d, J=6.1 Hz), 5.19 (2H,s), 6.36 (1H,s), 6.86 (1H, d, J=7.5Hz), 7.23 (2H, d, J=8.1Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43 (1H, s), 7.45 (1H, t, J=7.5Hz), 7.62 (2H, dd, J=1.5, 4.5Hz), 7.68 (1H, d, J=7.5Hz), 8.09 (1H, t, J=6.1Hz), 8.63 (2H, dd, J=1.5, 4.5Hz)
73	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.04 (4H, t, J=4.9Hz), 3.23-3.37 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 3.71 (4H, t, J=4.9Hz), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 5.01 (2H, s), 6.19 (1H, 7.6Hz), 6.31 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.81 (1H, dd, J=2.1, 9.2Hz), 7.12-7.15 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=8.2Hz), 7.25 (2H, d, J=8.2Hz), 8.05 (1H, t, J=6.1Hz)

[0599]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
74	d6-DMSO	1.48-1.54 (2H, m), 1.55-1.59 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.05-3.09 (4H, m) 3.25-3.36 (2H, s, br), 3.72 (2H, s), 4.33 (2H, d, J=6.0Hz), 5.00 (2H, s)m 6.16 (1H, d, J=7.5Hz), 6.31 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.10 (1H, t, J=7.8Hz), 7.22 (2H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2Hz), 8.06 (1H, t, J=6.0Hz)
75	CD ₃ OD	2.05 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.91 (2H, s), 3.97 (2H, s), 4.46 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.03 (2H, d, J= 7.2 Hz), 7.15 (1H, d, J= 7.3 Hz), 7.22 (2H, d, J= 7.6 Hz), 7.34 (4H, s).
76	d6-DMSO	1.92 (3H, s), 3.19-3.42 (2H, s, br), 3.67 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.36 (2H, d, J= 6.1 Hz), 6.57 (1H, d, J= 2.3 Hz), 7.12-7.30 (9H, m), 8.25 (1H, t, J= 6.0 Hz), 11.10 (1H, s, br).
77	d6-DMSO	0.91 (3H, t, J=7.0Hz), 2.01 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.96 (2H, s), 4.15 (2H, q, J=7.0Hz), 4.33 (2H, d, J=6.1Hz), 6.69 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=7.2Hz), 7.14-7.22 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m), 8.36 (1H, t, J=6.1Hz)
78	d6-DMSO	0.67 (3H, t, J=7.6Hz), 1.24-1.34 (2H, m), 2.01 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.95 (2H, s), 4.09 (2H, t, J=7.6Hz), 4.32 (2H, d, J=6.1Hz), 6.68 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=7.2Hz), 7.16-7.22 (4H, m), 7.25-7.31 (5H, m), 8.35 (1H, t, J=6.1Hz)

[0600]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
79	d6-DMSO	1.15 (6H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.68-3.74 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.03-4.13 (1H, m), 4.41 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.40 (2H, s), 7.31-7.41 (6H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.15 (2H, br.s + <i>HCl salt</i>), 8.28 (1H, s), 8.69 (1H, t, $J = 6.0$ Hz)
80	CD ₃ OD	2.68 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.50 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.89-7.92 (3H, m).
81	CD ₃ OD	2.40 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.48 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.36 (4H, s), 7.41-7.46 (4H, m), 7.89-7.93 (2H, m), 8.16 (1H, s).
82	d6-DMSO	3.98 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.61 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.49-7.53 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.91-7.94 (2H, m), 8.15-8.40 (2H, s, br), 8.55 (2H, s), 8.94 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)
83	d6-DMSO	3.98 (2H, q, $J = 5.64$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 5.96$), 5.61 (2H, s), 7.32 (2H, d, $J = 8.16$), 7.42 (2H, d, $J = 8.16$ Hz), 7.50 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.93 (2H, d,d, $J = 2.44, 7.16$ Hz), 8.33 (2H, s, br), 8.56 (1H, s), 8.96 (1H, t)
84	CD ₃ OD	4.05 (2H, s) 4.44 (2H, s) 5.25 (2H, s) 6.96-7.03 (2H, m) 7.22-7.36 (4H, m) 7.39-7.57 (7H, m) 7.66-7.68 (1H, m) 8.09 (1H, s)

[0601]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
85	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J = 5.68$ Hz), 4.38 (2H, d $J = 5.92$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 5.68$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.16$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.60$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.08$), 7.39 (2H, d, $J = 8.04$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.68 (1H, t, $J = 6.08$ Hz)
86	d6-DMSO	2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.98 (2H, q, $J = 5.82$ Hz), 4.39 (2H, d, $J = 6.79$ Hz), 5.16 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.01$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.01$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.33$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.33$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.08 (3H, s, br), 8.24 (1H, s), 8.67 (1H, t, $J = 5.90$ Hz).
87	d6-DMSO	3.23 (2H, s, br), 3.55 (2H, s, br), 3.88 (6H, s, br), 3.98 (2H, q, $J = 5.8$ Hz), 4.40 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.39 (2H, s), 7.27- 7.36 (6H, m), 7.40 (2H, d, 8.1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.25 (2H, s, br), 8.31 (1H, s), 8.71 (1H, s)
88	d6-DMSO	3.99 (2H, q, $J = 5.19$ Hz), 4.41 (2H, d, $J = 6.136$ Hz), 5.45 (2H, s), 7.00- 7.03 (4H, m), 7.14-7.18 (1H, m), 7.33- 7.39 (7H, m), 8.07 (3H, s, br), 8.81 (1H, s), 9.07-9.10 (1H, m).

[0602]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
89	d6-DMSO	0.88 – 0.95 (2H, m), 0.97 – 1.04 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, br s), 4.33 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.07 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 1.4$, 6.7 Hz), 6.40 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.16 – 7.31 (8H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.8$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 1.5, 6.8$ Hz), 7.87 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.55 (1H, t, $J=6.0$ Hz).
90	d6-DMSO	2.06 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.06 (4H, s), 6.23 (1H, dt, J = 1.4, 6.7 Hz), 6.32 (1H, s), 6.40 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.86 - 6.88 (2H, m), 7.23 - 7.25 (2H, m), 7.27 - 7.29 (2H, m), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 9.2$ Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.4, 2.0, 6.8 Hz), 8.11 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).
91	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.31 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.07 (4H, s), 6.24 (1H, td, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.32 – 6.37 (1H, m), 6.42 (1H, dd, $J = 0.7, 9.1$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.8 Hz), 7.72 – 7.79 (1H, m), 7.93 (1H, t, $J = 5.9$ Hz).

[0603]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
92	d6-DMSO	0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.70 (1H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.06-7.16 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 6.8, 1.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$).
93	d6-DMSO	0.80-0.88 (2H, m), 0.88-0.98 (5H, m), 1.98 (3H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J = 6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.67 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.11-7.28 (6H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 6.8, 1.6\text{Hz}$), 8.32 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$).
94	d6-DMSO	1.87 (1H, s), 1.96 (1H, t, $J = 1.2\text{ Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.32 - 2.35 (8H, m), 3.69 (1H, s), 4.28 (1H, s), 4.34 (2H, d, $J = 4.8\text{ Hz}$), 5.03 - 5.04 (4H, m), 6.22 (1H, dt, $J = 1.4, 6.7\text{ Hz}$), 6.28 - 6.29 (1H, m), 6.38 - 6.40 (1H, m), 6.83 - 6.85 (2H, m), 6.92 - 6.93 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.21 - 7.23 (2H, m), 7.40 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 9.2\text{ Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.4, 2.0, 6.8\text{ Hz}$) ppm. NH2 未观察到

[0604]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
95	d6-DMSO	0.95 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.87 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.96 (2H, t, $J = 1.24$ Hz), 2.31 (6H, s), 3.91 (2H, s), 4.15 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.35 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.21 (1H, dt, $J = 1.4$, 6.7 Hz), 6.38 - 6.41 (1H, m), 6.21 - 6.22 (1H, m), 6.89 - 6.96 (2H, m), 7.01 - 7.03 (2H, m), 7.19 - 7.21 (2H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6$, 9.1 Hz), 7.73 - 7.78 (2H, m)
96	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.69 – 3.03 (2H, br s), 3.69 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.26 – 6.36 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.18 – 7.31 (5H, m), 7.46 – 7.55 (1H, m), 8.07 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).
97	d6-DMSO	2.04 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.41 (3H, s), 3.23 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.11 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.19-7.22 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).
98	d6-DMSO	0.82 – 0.90 (2H, m), 0.90 – 0.96 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (2H, br s), 4.31 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.05 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.11 – 7.21 (4H, m), 7.21 – 7.27 (3H, m), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).

[0605]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
99	d6-DMSO	0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.82 (2H, s, br), 1.98 (6H, m), 2.27 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.30 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.02 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.04-7.17 (5H, m), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.21 (1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$).
100	d6-DMSO	0.82-0.88 (2H, m), 0.88-0.98 (5H, m), 1.98 (6H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.31 (2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.67 (1H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.19-7.26 (3H, m), 7.49 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J = 6.1\text{Hz}$).
101	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02-2.14 (2H, s, br), 2.32 (6H, s), 2.34 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.33 (2H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.03 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.29 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.95 (2H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.42 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, s).
102	d6-DMSO	0.94 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.32 (6H, s), 3.66 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 4.35 (2H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.97-7.01 (m, 4H), 7.10 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, t, $J = 5.0\text{Hz}$).
103		0.79 – 0.95 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.36 (2H, br s), 4.34 (2H, d, $J = 5.9\text{ Hz}$), 5.20 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.12 – 7.27 (9H, m), 7.51 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.53 (1H, t, $J = 6.0\text{ Hz}$).

[0606]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
104		1.98 (3H, s), 3.20-3.40 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.12 – 7.32 (9H, m), 7.52 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 8.38 (1H, t, $J = 6.4$ Hz).
105		0.81 – 0.89 (2H, m), 0.89 – 0.96 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.66 (2H, br s), 4.32 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.17 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.13 – 7.24 (7H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.35 (1H, t, $J = 6.4$ Hz).
106		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.32 (2H, br s), 3.65 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.05 – 7.25 (8H, m), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.38 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).
107		1.98 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.19 – 2.41 (2H, br s), 3.64 (2H, s), 4.34 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.19 (2H, s), 5.21 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.08 – 7.14 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.17 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).
108		1.98 (3H, s), 2.89 (2H, br s), 3.70 (2H, s), 4.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.11 – 7.36 (9H, m), 7.52 (1H, s), 8.61 (1H, s), 9.02 (1H, t, $J = 6.2$ Hz).

[0607]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
109		1.91 (2H, br s), 1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.38 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.01 – 7.16 (3H, m), 7.17 – 7.26 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.85 (1H, t, $J = 6.1$ Hz).
110		0.87 – 1.11 (4H, m), 1.99 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.80 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.12 – 7.38 (9H, m), 7.53 (1H, s), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, t, $J = 6.3$ Hz).
111	d6-DMSO	1.97 (3H, s), 2.14-2.30 (2H, s, br), 2.29 (6H, s), 3.62 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.95 (1H, t, $J = 4.7$ Hz), 8.23 (1H, s).
112	d6-DMSO	1.82-2.00 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.31 (6H, s), 3.60 (s, 2H), 4.39 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.17 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (s, 1H), 7.25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 1.3$ Hz).
113	d6-DMSO	1.91-2.04 (2H, s, br), 1.98 (3H, s), 2.32 (6H, s), 3.60 (2H, s), 4.43 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.21 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.95 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.29 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.59 (1H, s).

[0608]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
114	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (6H, s), 3.93 (2H, d, $J= 5.5\text{Hz}$), 4.37 (2H, d, $J= 5.0\text{Hz}$), 5.18 (2H, s), 5.20 (2H, s), 7.09 (2H, s) 7.14-7.20 (4H, m) 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.86 (1H, t, $J= 4.9\text{Hz}$), 8.08 (3H, br s), 8.14 (1H, s).
115	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.94 (2H, d, $J= 5.8\text{Hz}$), 4.40 (2H, d, $J= 5.0\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.06-7.09 (4H, m), 7.15-7.18 (2H, m) 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, t, $J= 4.9\text{Hz}$), 8.08 (2H, br s), 8.14 (1H, s).
116	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.38 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.94 (2H, d, $J= 5.8\text{Hz}$), 4.40 (2H, d, $J= 5.0\text{Hz}$), 5.20 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.06-7.09 (4H, m), 7.15-7.18 (2H, m) 7.23 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.99 (1H, t, $J= 4.9\text{Hz}$), 8.08 (2H, br s), 8.14 (1H, s).
117	d6-DMSO	1.99 (3H, s), 2.09 (2H, br s), 3.71 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J= 5.9\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.02 (1H, d, $J= 11.2\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J= 7.9\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J= 8.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J= 7.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.80 (1H, t, $J= 5.9\text{Hz}$).
118	d6-DMSO	1.98 (3H, s), 2.30 (6H, s), 3.61 (2H, s), 4.36 (2H, d, $J= 4.7\text{ Hz}$), 5.21 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.98 (2H, s), 7.17-2.26 (5H, m), 7.53 (1H, s), 8.20 (1H, t, $J= 4.6\text{ Hz}$), 8.38 (1H, s)

[0609]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
119	d6-DMSO	1.70- 2.20 (2H, br s), 1.99 (3H, s), 2.18 (3H, d, J= 1.6Hz), 3.71 (2H, s), 4.36 (2H, d, J= 5.2 Hz), 5.23 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J= 8.0Hz), 7.21-7.29 (6H, m), 7.54 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, t, J= 5.2Hz).
121	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (8H, m), 3.67 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.14 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.17 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.15-7.29 (5H, m), 7.49 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 6.1Hz).
122	d6-DMSO	0.94 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.98 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.33 (2H, d, J = 6.1Hz), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 6.68 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.40 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.70-7.76 (1H, m), 8.35 (1H, t, J = 6.2Hz).
123	d6-DMSO	1.11 (3H, t, J = 6.9Hz), 2.05 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.10 (2H, s), 4.34 (2H, d, J = 6.1Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.9Hz), 6.66 (1H, s), 7.15-7.28 (5H, m), 7.44-7.53 (3H, m), 7.86-7.93 (2H, m), 8.34 (1H, t, J = 6.2Hz).

[0610]

实施例编号	溶剂	化学位移(ppm)
124	d6-DMSO	2.31 (3H, s), 2.36 (6H, s), 2.80 (3H, s), 3.92 (2H, d, $J = 5.72\text{Hz}$), 4.39 (2H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 5.46 (2H, s), 7.09 (2H, s), 7.68-7.75 (2H, m), 7.91-7.92 (1H, m), 7.98-8.07 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.37 (3H, s), 8.62 (1H, d, $J = 7.56\text{Hz}$).
126	d6-DMSO	2.36 (6H, s), 2.87 (3H, s), 3.91 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.41 (2H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 5.68 (2H, s), 7.13 (2H, s), 7.81 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.17-8.34 (4H, m), 8.39 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, br, s).
127	d6-DMSO	2.37 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.92 (2H, d, $J = 5.36\text{Hz}$), 4.43 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 5.80 (2H, s), 7.14 (2H, s), 7.76-7.82 (1H, m), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.37 (3H, s), 8.64 (1H, s), 8.81 (1H, br, s).
128	d6-DMSO	2.07 (3H, s), 2.35 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.35 (2H, d, $J = 4.7\text{ Hz}$), 5.25 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.97 (2H, s), 7.30 - 7.34 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.51 (1H, br s), 7.89 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$).
129	d6-DMSO	2.01 (4H, s), 2.37 (6H, s), 3.65-3.72 (4H, m), 3.91 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.41 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 5.55 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.16 (2H, s), 7.92 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 8.42 (2H, s), 8.49 (1H, s), 8.58 (1H, s).

[0611] 生物学方法

[0612] 式(I)化合物抑制血浆激肽释放酶的能力可以使用以下生物学测定确定：

[0613] 血浆激肽释放酶的IC₅₀的确定

[0614] 血浆激肽释放酶体外抑制活性使用标准公开的方法确定(参见例如Johansen等, Int.J.Tiss.Reac.1986,8,185;Shori等,Biochem.Pharmacol.,1992,43,1209;Stürzebecher等,Biol.Chem.Hoppe-Seyler,1992,373,1025)。人血浆激肽释放酶(Protogen)在37℃与荧光底物H-DPro-Phe-Arg-AFC和各种浓度的试验化合物温育。残留的酶活性(初始反应速率)通过测量在410nm的光学吸光度的变化确定并且确定试验化合物的IC₅₀值。

[0615] 从这些测定获得的数据示于下表15中。一般地但不是排他地,优选的化合物具有小于200nM的IC₅₀。

[0616] 表15

实施例编号	IC50 (人 PKal) nM
1	63
2	15
3	6
4	121
8	348
9	543
10	571
11	2419
12	5119
13	2383
14	2295
15	5694
16	186

[0617]

实施例编号	IC50 (人 PKal) nM	
17	492	
18	435	
19	768	
20	4947	
21	4522	
22	3269	
23	1596	
24	431	
25	1327	
26	437	
27	848	
28	1326	
29	140	
[0618]	30	773
	31	251
	32	732
	33	919
	34	3599
	35	2100
	36	203
	37	170
	38	2311
	39	1092
	40	1661
	41	4704
	42	953
	43	196
	44	355

实施例编号	IC50 (人 PKal) nM
45	135
46	1164
47	74
48	624
49	89
50	56
51	341
52	475
53	677
54	30
55	3267
56	3856
57	7178
[0619]	58
	4915
	59
	2742
	60
	3115
	61
	2990
	62
	6034
	63
	7338
	64
	6253
	65
	4558
	66
	5383
	67
	3503
	68
	2093
	69
	689
	70
	4593
	71
	702
	72
	3021

实施例编号	IC50 (人 PKal) nM
73	7580
74	1584
75	4499
76	8767
77	3722
78	4133
79	5546
80	2340
81	695
82	488
83	452
84	8379
85	11
[0620]	
86	7
87	5480
88	6989
89	226
90	114
91	29
92	40
93	2845
94	11
95	16
96	63
97	28
98	701
99	38
100	2321

实施例编号	IC50 (人 PKal) nM
101	4
102	11
103	694
104	30
105	941
106	2
107	3
108	33
109	5
110	2584
111	1
112	2
113	2
[0621]	114
	0.6
	115
	8
	116
	11699
	117
	51
	118
	1
	119
	9
	121
	155
	122
	151
	123
	2149
	124
	2
	125
	3
	126
	3
	127
	731
	128
	934
	129
	24

[0622] 对于针对相关酶KLK1的抑制活性进一步筛选所选的化合物。式(I)化合物抑制KLK1的能力可以使用以下生物学测定确定：

[0623] 对于KLK1的IC₅₀的确定

[0624] 体外KLK1抑制活性使用标准公开的方法确定(参见例如Johansen等,Int.J.Tiss.Reac.1986,8,185;Shori等,Biochem.Pharmacol.,1992,43,1209;Stürzebecher等,Biol.Chem.Hoppe-Seyler,1992,373,1025)。人KLK1(Callbiochem)在37℃与荧光底物H-DVal-Leu-Arg-AFC和各种浓度的试验化合物温育。残留酶活性(初始反应速率)通过测量在410nm的光学吸光度的变化确定并确定试验化合物的IC₅₀值。

[0625] 从此测定获得的数据示于下表16中:

[0626] 表16 (KLK1活性)

[0627]

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
1	>10,000
2	>10,000
3	>10,000
4	>10,000
8	6360
9	>10,000
10	>10,000
11	>10,000
12	>10,000
13	>10,000
14	6370
15	>10,000

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
16	>10,000
17	>10,000
18	>10,000
19	>10,000
20	2400
21	7500
22	>10,000
23	>10,000
24	>10,000
25	>10,000
26	>10,000
27	>10,000
[0628]	28 >10,000
	29 >10,000
	30 >10,000
	31 8080
	32 >10,000
	33 >10,000
	34 >10,000
	35 >10,000
	36 >10,000
	37 >10,000
	38 >10,000
	39 >10,000
40	>10,000
41	>10,000
42	>10,000

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
43	>10,000
44	>10,000
45	>10,000
46	4890
47	>10,000
48	>10,000
49	>10,000
50	>10,000
51	>10,000
52	>10,000
53	>10,000
54	>10,000
[0629]	56
	5480
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	>10,000
	4230
	6970
	>10,000
	>10,000
	70
	>10,000

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
71	>10,000
72	>10,000
73	>10,000
74	>10,000
75	>10,000
76	>10,000
77	>10,000
78	>10,000
79	>10,000
80	>10,000
81	>10,000
82	>8660
[0630]	83 >10,000
	84 >10,000
	85 >8510
	86 >10,000
	87 >10,000
	88 >10,000
	89 >10,000
	90 >10,000
	91 >10,000
	92 10,000
	93 >10,000
	94 10900
	95 3900
	96 >10,000
	97 >10,000

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
98	>10,000
99	>10,000
100	>10,000
101	6310
102	4270
103	>10000
104	>10000
105	>10000
106	>10000
107	>10000
108	>10000
109	>10000
[0631]	110 >10000
	111 >10000
	112 >10000
	113 >10000
	114 >10000
	115 >10000
	116 >10000
	117 >10000
	118 >10000
	119 >10000
	121 >10,000
	122 >10,000
	123 >10,000
124	301
125	657

实施例编号	IC ₅₀ (人 KLK1) nM
126	566
127	>10,000
128	2660
129	>10,000

[0633] 对于针对相关酶纤溶酶、凝血酶、胰蛋白酶、因子Xa和因子XIIa的抑制活性进一步筛选所选的化合物。式(I)化合物对这些酶的能力使用以下生物学测定确定：

[0634] 酶选择性的确定

[0635] 使用适当荧光底物测定人丝氨酸蛋白酶纤溶酶、凝血酶、胰蛋白酶、因子Xa和因子XIIa的酶活性。蛋白酶活性通过监测在5分钟内从所述底物释放的荧光的累积进行测量。每分钟荧光增加的线性速率表示为百分比(%)活性。每种底物分解的K_m通过Michaelis-Menten方程的标准转换确定。以底物K_m浓度进行化合物抑制剂测定并且将活性计算为获得未抑制的酶活性(100%)的50%抑制的抑制剂的浓度(IC₅₀)。

[0636] 从这些测定获得的数据示于在下表17中：

[0637] 表17(选择性数据)

实施例号	IC50 (nM)			
	凝血酶	胰蛋白酶	纤溶酶	因子 XIIa
1	>40000	>40000	>40000	>10000
2	>40000	>40000	24805	>10000
83	>40000	26565	27242	>8510
84	>40000	>40000	>40000	>10000
101				>10000
119				>40000

124				>40000
125				>40000
126				>40000
127				>40000

[0640] 药代动力学

[0641] 对选出的实例进行药代动力学研究,以评估在雄性Sprague-Dawley大鼠中在单次口服剂量后的药代动力学。典型地,对两只或三只大鼠施用5mL/kg的标称2mg/mL(10mg/kg)组合物的试验化合物的单次口服剂量,所述试验化合物在5%克列莫佛(cremophor):5%乙

醇:90%磷酸酯缓冲盐水中或在20%Labrasol:80%水中。在给药后,在8小时的时间期内收集血液样品。采样时间包括5、15和30分钟,随后1、2、4、6和8小时。在收集后,将血液样品离心并且通过LCMS对试验化合物的浓度进行血浆部分分析。从这些研究获得的经口暴露数据如下所示:

[0642] 表18(经口暴露数据)

实施例编号	口服剂量 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)
1	11	81	280
2	11	59	300
37	10	171	210
43	8.9	71	240
45	10	228	155
101	9.7	67	300

[0643]