



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109311847 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201780034028.9

(22) 申请日 2017.05.31

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109311847 A

(43) 申请公布日 2019.02.05

(30) 优先权数据

1609517.6 2016.05.31 GB

1702044.7 2017.02.08 GB

62/343,363 2016.05.31 US

62/456,219 2017.02.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.11.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2017/051546 2017.05.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/207983 EN 2017.12.07

(73) 专利权人 卡尔维斯塔制药有限公司

地址 英国威尔特郡

(72) 发明人 丽贝卡·路易丝·戴维

汉娜·乔伊·爱德华兹

戴维·米歇尔·埃万斯

西蒙·泰亚比·霍奇森

斯蒂芬·约翰·派森

戴维·菲利普·鲁克

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 关旭颖 程金山

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 105143201 A, 2015.12.09

WO 2013111108 A1, 2013.08.01

CN 103080104 A, 2013.05.01

审查员 张旋

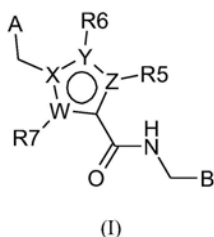
权利要求书6页 说明书100页

(54) 发明名称

作为血浆激肽释放酶抑制剂的吡唑衍生物

(57) 摘要

本发明提供式(I)的化合物的选择:

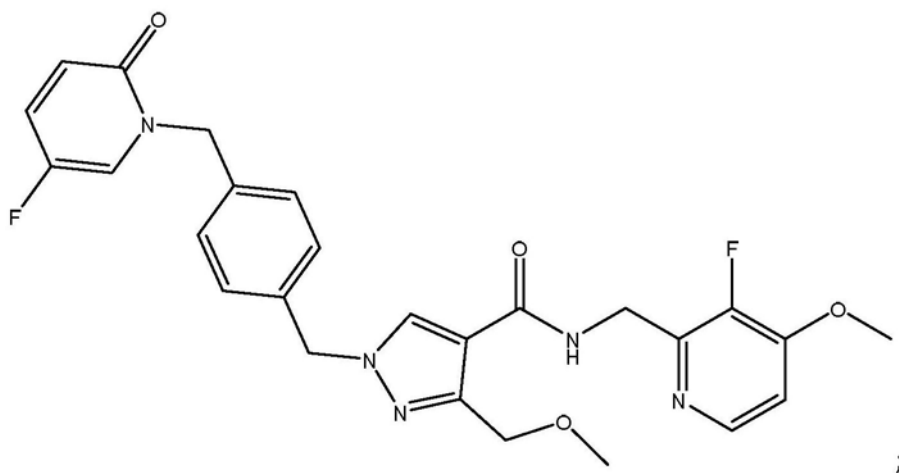
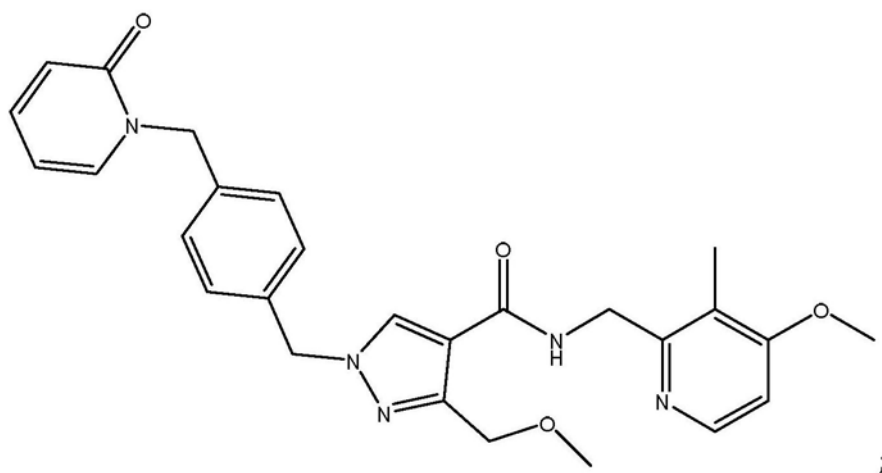
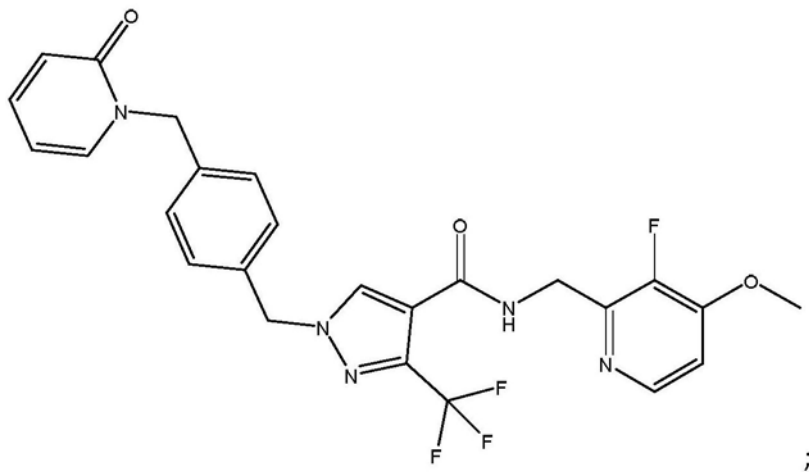


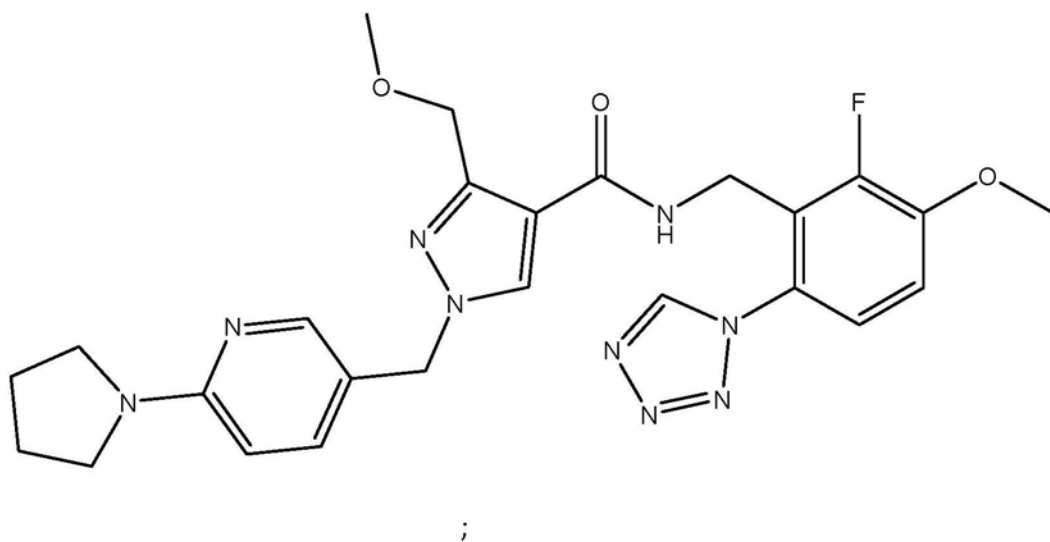
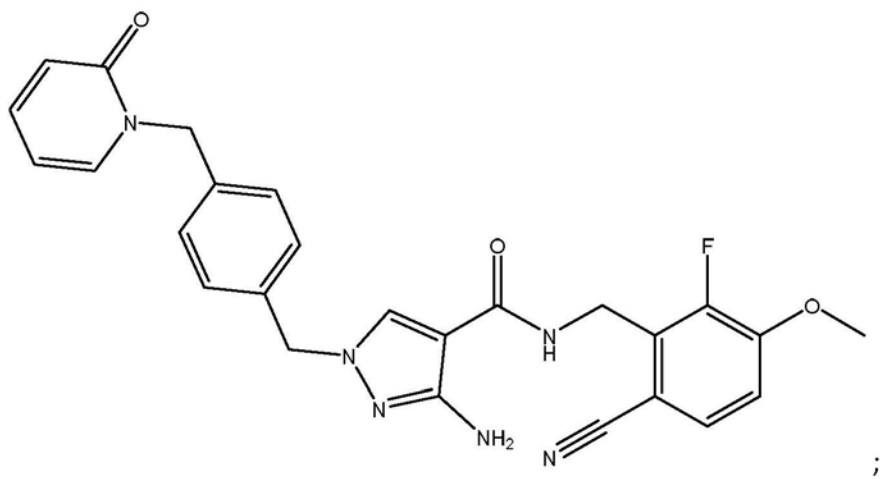
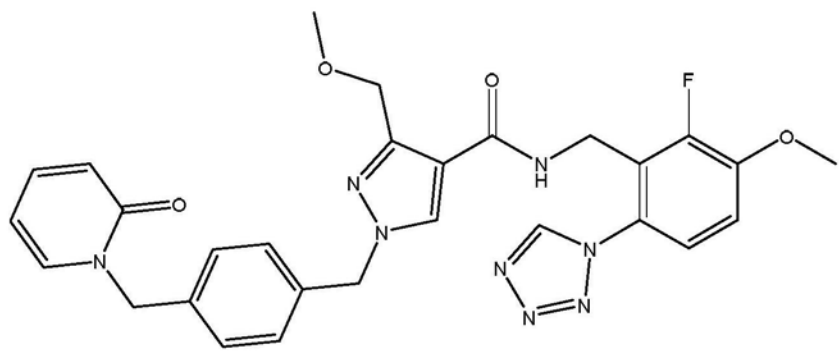
(I) 包含这样的化合物的组合

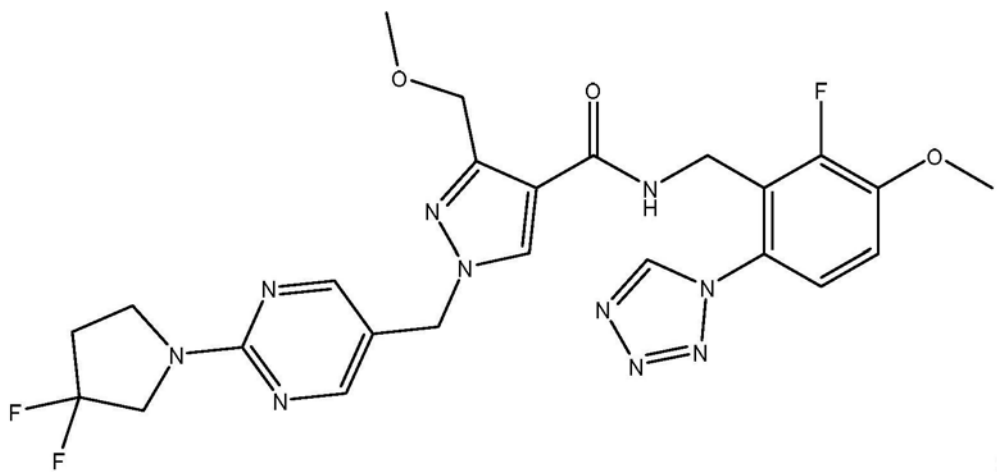
物; 这样的化合物在治疗中(例如在其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况的治疗或预防中)的用途; 以及利用这样的化合物治疗患者的方法; 其中R5、R6、R7、A、B、W、X、Y和Z如本文所定

义。

1. 一种化合物, 所述化合物选自由下列各项组成的组:

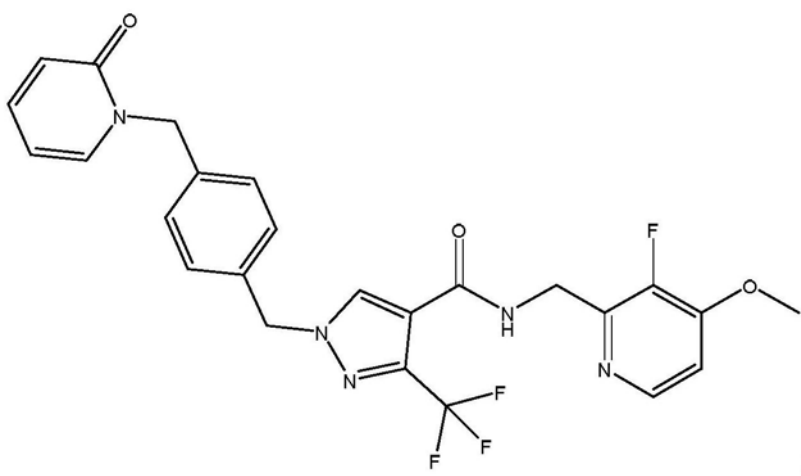






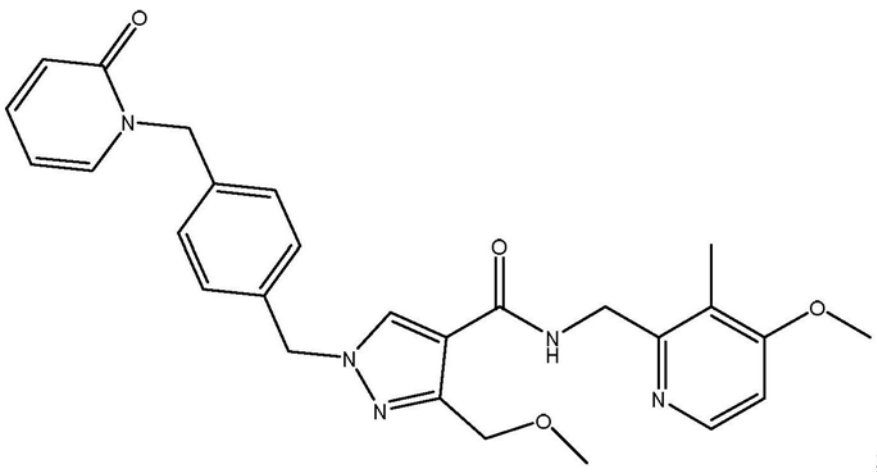
及其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



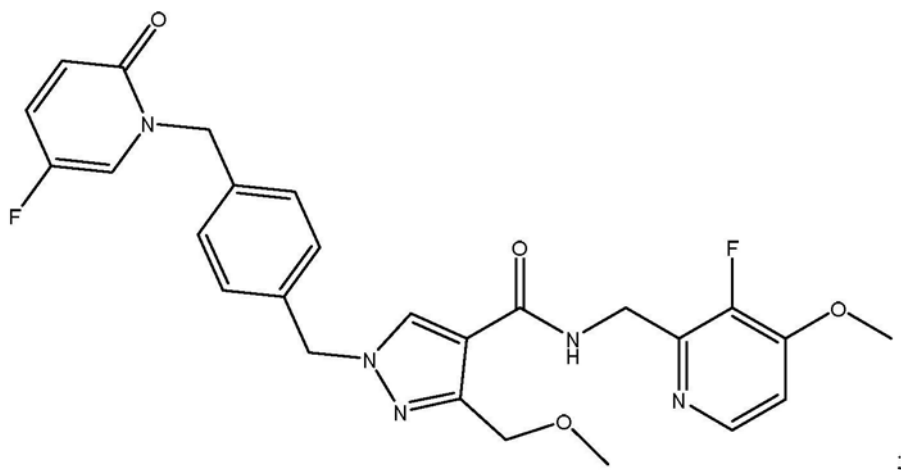
及其药用盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



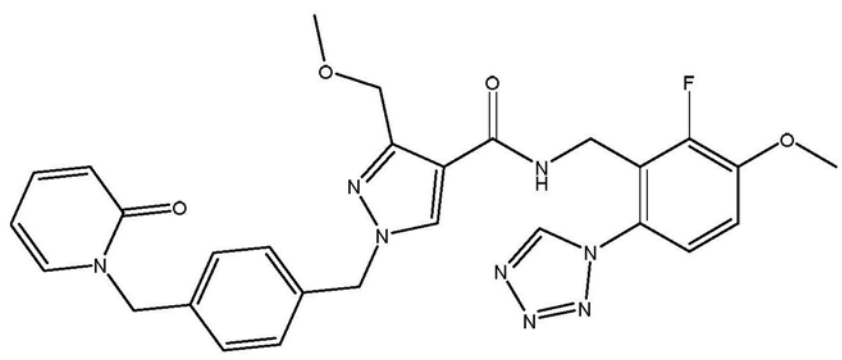
及其药用盐。

4. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



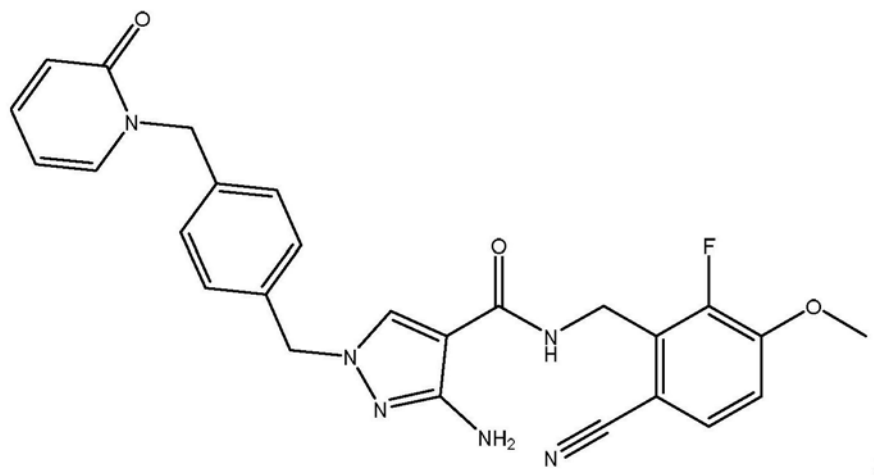
及其药用盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



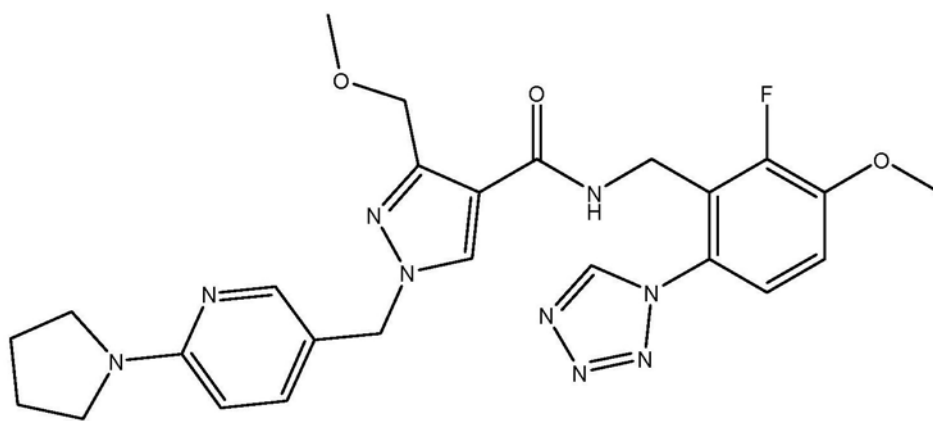
及其药用盐。

6. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



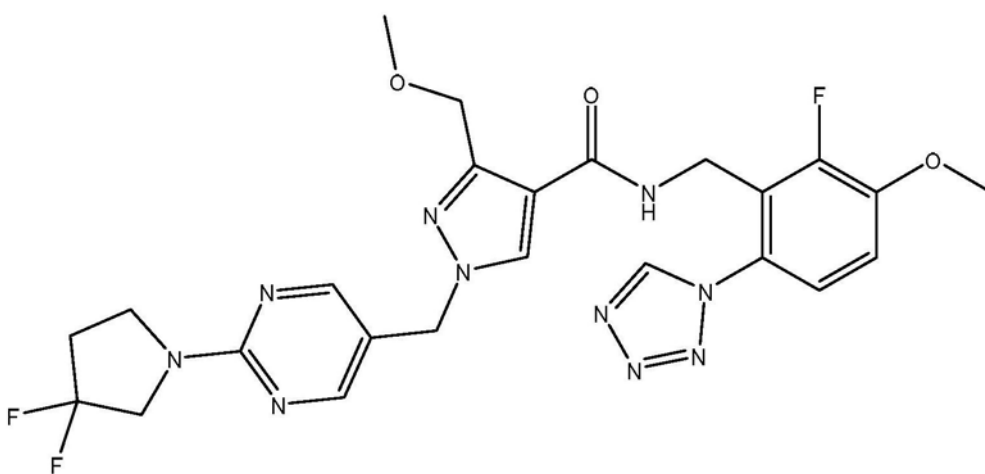
及其药用盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



及其药用盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



及其药用盐。

9. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药用盐以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的化合物或其药用盐在制造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况的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况选自受损视敏度,糖尿病性视网膜病,糖尿病性黄斑水肿,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,感染性休克,低血压,癌症,成人呼吸窘迫综合征,弥漫性血管内凝血,心肺旁路手术期间凝血和外科手术后出血。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是炎症。

13. 根据权利要求10所述的用途,其中由血浆激肽释放酶介导的所述疾病或病况是遗传性血管性水肿。

14. 根据权利要求10所述的用途,其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是糖尿病性黄斑水肿。

15. 根据权利要求10所述的用途,其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况选自与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。

16. 根据权利要求10所述的用途, 其中所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是视网膜静脉阻塞。

作为血浆激肽释放酶抑制剂的吡唑衍生物

[0001] 本发明涉及作为血浆激肽释放酶抑制剂的酶抑制剂并且涉及包含这样的抑制剂的药物组合物以及这样的抑制剂的用途。

背景技术

[0002] 本发明的杂环衍生物是血浆激肽释放酶的抑制剂并且具有大量治疗应用,尤其是治疗与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管通透性(retinal vascular permeability)。

[0003] 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)。

[0004] 血浆激肽释放酶被认为在多种炎症病症中起作用。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性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)。

[0005] 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性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管通透性的治疗剂的效用。

[0006] 血浆激肽释放酶也在凝血中起作用。内源性凝血级联可以通过因子XII (FXII) 活化。一旦FXII被活化(活化为FXIIa), FXIIa通过因子XI (FXI) 的活化而触发纤维蛋白形成, 由此引起凝血。血浆激肽释放酶是内源性凝血级联中的关键组分, 因为其将FXII活化为FXIIa, 由此引起内源性凝血途径的活化。此外, FXIIa还进一步活化血浆前激肽释放酶, 得到血浆激肽释放酶。这引起血浆激肽释放酶系统和内源性凝血途径的正反馈放大 (Tanaka等 (Thrombosis Research (血栓研究) 2004, 113, 333-339); Bird等 (Thrombosis and Haemostasis (血栓与止血), 2012, 107, 1141-50)。

[0007] 血液中的FXII与带负电表面(如在心肺旁路手术期间血液所经过的氧合器的外部管道或膜的表面)的接触引发酶原FXII的构象改变, 得到少量的活性FXII (FXIIa)。如上所述, FXIIa的形成触发血浆激肽释放酶的形成, 引起凝血。FXII活化为FXIIa也可以通过与在各种来源(例如脓毒症期间的细菌, 来自降解细胞的RNA)上的带负电表面接触而在体内发生, 由此引起弥漫性血管内凝血 (Tanaka等 (Thrombosis Research (血栓研究) 2004, 113, 333-339))。

[0008] 因此, 血浆激肽释放酶的抑制将抑制上述凝血级联, 并且因此将可用于治疗其中不希望凝血的弥漫性血管内凝血和心肺旁路手术期间凝血。例如, Katsuura等 (Thrombosis Research (血栓研究), 1996, 82, 361-368) 显示, 针对LPS诱导的弥漫性血管内凝血施用血浆激肽释放酶抑制剂PKSI-527显著地抑制了通常在弥漫性血管内凝血中发生的血小板计数和纤维蛋白原水平的降低以及FDP水平的增加。Bird等 (Thrombosis and Haemostasis (血栓与止血), 2012, 107, 1141-50) 显示, 在血浆激肽释放酶缺陷小鼠中, 凝血时间增加, 并且血栓形成显著减少。Revenko等 (Blood (血液), 2011, 118, 5302-5311) 显示, 在使用反义寡核苷酸治疗的小鼠中血浆前激肽释放酶水平的降低产生了抗血栓形成效果。Tanaka等 (Thrombosis Research (血栓研究) 2004, 113, 333-339) 显示, 使血液与DX-88 (血浆激肽释放酶抑制剂) 接触引起活化凝血时间 (ACT) 的增加。Lehmann等 (Expert Opin. Biol. Ther. 2008, 1187-99) 显示, 发现艾卡拉肽 (Ecallantide) (血浆激肽释放酶抑制剂) 使接触活化诱导凝血 (contact activated induced coagulation) 延缓。Lehmann等断定, 艾卡拉肽“因为其通过抑制血浆激肽释放酶来抑制内源性凝血途径而具有体外抗凝血效果”。

[0009] 血浆激肽释放酶还在血小板活化的抑制以及因此的止血中起作用。血小板活化是凝血中最早的步骤之一, 其引起血管损害后的血小板栓子形成和快速止血。在血管损伤位置处, 暴露的胶原蛋白和血小板之间的相互作用对于血小板的保留和活化以及随后的止血来说是至关重要的。

[0010] 一旦活化, 血浆激肽释放酶即与胶原蛋白结合, 并且由此干扰由GPVI受体介导的胶原蛋白介导的血小板活化 (Liu等 (Nat Med., 2011, 17, 206-210))。如以上所讨论的, 血浆

激肽释放酶抑制剂通过抑制血浆激肽释放酶介导的因子XII的活化来降低血浆前激肽释放酶活化并且由此通过接触活化系统降低激肽释放酶系统的正反馈放大。

[0011] 因此,血浆激肽释放酶的抑制减少了血浆激肽释放酶与胶原蛋白的结合,由此减少在止血中的血浆激肽释放酶的干扰。因此,血浆激肽释放酶抑制剂将可用于治疗脑出血和外科手术出血。例如,Liu等(Nat Med.,2011,17,206-210)证实,全身施用小分子PK抑制剂ASP-440减少了大鼠中的血肿扩大(hematoma expansion)。脑血肿可以在脑内出血之后发生并且由作为血管损伤的结果从血管向周围脑组织中出血而引起。由Liu等报道的在脑出血模型中的出血由涉及使血管受损的脑实质中的切口的外科手术引发。这些数据证实,血浆激肽释放酶抑制使来自外科手术后的出血和血肿体积减少。Björkqvist等(Thrombosis and Haemostasis(血栓与止血),2013,110,399-407)证实,抑酶肽(抑制包括血浆激肽释放酶在内的丝氨酸蛋白酶的蛋白质)可以用于降低手术后出血。

[0012] 糖尿病的其他并发症如脑出血、肾病、心肌病和神经病(其都与血浆激肽释放酶相关)也可以被认为是血浆激肽释放酶抑制剂的靶标。

[0013] 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抑制剂的六元杂环)"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),以及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化表征)”, British Journal of Pharmacology (2011), 162 (7), 1639-1649) 描述。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。

[0014] 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。已知技术中的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, 如对艾卡拉肽 (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, 已知技术中的绝大部分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, Tamie J. Chilcote和Sukanto Sinha (“ASP-634: An Oral Drug Candidate for Diabetic Macular Edema (ASP-634: 用于糖尿病性黄斑水肿的口服药物候选)”, ARVO 2012年5月6日-2012年5月9日, Fort Lauderdale, Florida, Presentation 2240) 已经报道了ASP-440 (一种苜脒) 具有差的口服利用度。进一步报道的是, 通过生成前药如ASP-634可以改善吸收。然而, 已知的是, 前药可能具有若干缺点, 例如, 差的化学稳定性和潜在的来自惰性载体或未预期的代谢物的毒性。在另一篇报道中, 吲哚酰胺, 作为可能克服与具有差的或不足的ADME-tox和理化性质的药物相关的问题的化合物被要求保护, 但是没有给出或要求保护对血浆激肽释放酶的抑制 (Griffioen等, “Indole amide derivatives and related compounds for use in the treatment of neurodegenerative diseases (用于治疗神经变性疾病的吲哚酰胺衍生物及相关化合物)”, W02010, 142801)。

[0015] BioCryst Pharmaceuticals Inc. 已经报道了可口服利用的血浆激肽释放酶抑制剂BCX4161的发现 (“BCX4161, An Oral Kallikrein Inhibitor: Safety and Pharmacokinetic Results Of a Phase I Study In Healthy Volunteers (BCX4161, 一种口服激肽释放酶抑制剂: 在健康自愿者中的1期研究的安全性和药物动力学结果)”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement, February 2014, page AB39以及“A Simple, Sensitive and Selective Fluorogenic Assay to Monitor Plasma Kallikrein Inhibitory Activity of BCX4161 in Activated Plasma (一种用于监测BCX4161在活化血浆中的血浆激肽释放酶抑制活性的简单、灵敏和选择性荧光分析法)”, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 133, Issue 2, Supplement February 2014, page AB40)。然而, 人剂量相对较大, 目前以每天三次400mg的剂量在构思验证研究中被测试。

[0016] 关于不以胍或脒功能性为特征的血浆激肽释放酶抑制剂仅有很少的报道。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。在大鼠模型中以30mg/kg和100mg/kg的较高剂量验证了口服效力, 但是未报道药物动力学特征。因此, 还不知道这样的化合物是否将为临床进展提供足够的口服利用度或效力。其他实例有Brandl等 (“Aminopyridine derivatives as plasma kallikrein inhibitors

(作为血浆激肽释放酶抑制剂的氨基吡啶衍生物)”W02013/111107)和Flohr等(“5-membered heteroarylcarboxamide derivatives as plasma kallikrein inhibitors(作为血浆激肽释放酶抑制剂的5元杂芳基甲酰胺衍生物)”W02013/111108)。然而,这些文献中没有一个报道了任何体内数据,并因此还不知道这样的化合物是否将为临床进展提供足够的口服利用度或效力。另一个实例是Allan等“Benzylamine derivatives(苄胺衍生物)”W02014/108679。

[0017] 因此,需要开发新的血浆激肽释放酶抑制剂,其可用于治疗多种病症,特别是用于降低与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。优选的化合物将具有良好的药物动力学特征并且尤其适用作用于口服递送的药物。

发明内容

[0018] 本发明涉及作为血浆激肽释放酶抑制剂的一系列杂环衍生物。这些化合物显示出对血浆激肽释放酶的良好选择性并且有潜力用于治疗受损视敏度(impaired visual acuity)、糖尿病性视网膜病(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)、弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation)、心肺旁路手术期间凝血(blood coagulation during 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进行治疗的方法。

[0019] 本发明提供与我们的共同待审申请PCT/GB2015/053615(W02016/083820)紧密相关、或落在其范围内、但是未在其中具体公开的化合物。

[0020] 在第一方面中,本发明提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0021] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0022] N-[(4-氟-5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0023] 3-(甲氧基甲基)-N-[(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0024] 3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0025] 3-氨基-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0026] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0027] 3-(二甲基氨基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-

基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0028] N-[(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0029] N-[(5-氰基-3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0030] 3-(甲氧基甲基)-N-[(4-甲氧基嘧啶-2-基) 甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0031] N-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0032] N-[(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0033] N-[(3-氰基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0034] N-{{[3-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0035] N-[(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0036] N-[(5-氯-3-氰基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0037] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0038] N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0039] N-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0040] N-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0041] N-[(3-氰基-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0042] N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0043] N-[(3-氰基-6-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0044] N-{{[6-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0045] N-{{[5-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0046] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

- [0047] N-[(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0048] N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0049] N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0050] 1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0051] N-[(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0052] N-[(4-氯-5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0053] N-[(5-甲氧基-1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0054] N-[(4-氯-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0055] 3-氨基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0056] N-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0057] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0058] N-[(2-氰基-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0059] N-{{2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0060] N-{{5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0061] N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0062] N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0063] 3-氨基-N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0064] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0065] 3-氨基-N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0066] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)

甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0067] 3-氨基-N-{[5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0068] 3-氨基-N-{[2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0069] N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0070] N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0071] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0072] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0073] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0074] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0075] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0076] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0077] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0078] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0079] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0080] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0081] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0082] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0083] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0084] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0085] 3-氨基-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0086] 3-氨基-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0087] 3-氨基-N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0088] 3-(二甲基氨基)-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0089] 3-(二甲基氨基)-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0090] 3-(二甲基氨基)-N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0091] 3-氨基-N- {[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0092] N- {[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0093] N- {[2-氯-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0094] 3-(甲氧基甲基) -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) -N- {[2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0095] 3-(甲氧基甲基) -N- {[2-甲基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0096] N- [(2-氰基-6-氟苯基) 甲基] -3-(甲氧基甲基) -1- ({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0097] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0098] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0099] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0100] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0101] N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0102] N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3-(甲氧基甲基) -1- {[2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基} 吡唑-4-甲酰胺;

[0103] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基] 甲基} -3-(三氟甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0104] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基] 甲基} -3-(三氟甲基) 吡唑-4-甲酰胺;

[0105] N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- {[6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-

基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0106] 1- {[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0107] 1- {[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0108] 1- {[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0109] 1- {[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0110] 及其药用盐和溶剂化物。

[0111] 在本发明的另外的方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0112] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0113] 3-(甲氧基甲基)-N-[(4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0114] N-[(5-氯-3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0115] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0116] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0117] N-[(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0118] N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0119] N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0120] N-[(4-氯-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0121] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0122] 及其药用盐和溶剂化物。

[0123] 在本发明的另一个方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0124] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0125] 3-氨基-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0126] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

- [0127] N-[(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0128] N-[(3-氰基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0129] N-{[3-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0130] N-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0131] N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0132] N-[(3-氰基-6-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0133] N-{[6-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0134] 1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0135] 3-氨基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0136] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0137] N-[(2-氰基-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0138] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0139] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0140] N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0141] N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0142] 3-氨基-N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0143] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0144] 3-氨基-N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0145] N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;
- [0146] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-

1-基) 甲基]吡啶-2-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0147] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-3-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0148] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-3-(甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0149] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-2-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0150] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-3-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0151] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-3-(甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0152] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基} 吡啶-4-甲酰胺;

[0153] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-1-{[2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基}-3-(三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0154] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-3-(三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0155] N-[(2-氰基-6-氟苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0156] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基) 吡啶-3-基} 甲基} 吡啶-4-甲酰胺;

[0157] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基} 甲基} 吡啶-4-甲酰胺;

[0158] 及其药用盐和溶剂化物。

[0159] 在本发明的另外的方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0160] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-3-(三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0161] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-2-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0162] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-3-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0163] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-2-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0164] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基]吡啶-3-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0165] 及其药用盐和溶剂化物。

[0166] 在本发明的另外的方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0167] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

- [0168] 3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0169] 3-氨基-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0170] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0171] 3-(二甲基氨基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0172] N-[(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0173] 3-(甲氧基甲基)-N-[(4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0174] N-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0175] N-[(3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0176] N-[(5-氯-3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0177] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0178] N-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0179] N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0180] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0181] N-[(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0182] N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0183] N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0184] 1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0185] N-[(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0186] N-[(4-氯-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0187] 3-氨基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]

苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0188] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0189] N-[(2-氰基-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0190] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0191] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0192] N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0193] N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0194] 3-氨基-N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0195] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0196] N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0197] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0198] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0199] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0200] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0201] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0202] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0203] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0204] 3-氨基-N-{[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0205] N-{[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0206] N-{[2-氯-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0207] 3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0208] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0209] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0210] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0211] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;及其药用盐和溶剂化物。

[0212] 在本发明的另外的方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0213] 3-氨基-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0214] N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0215] 3-(二甲基氨基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0216] N-[(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0217] N-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0218] N-[(5-氯-3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0219] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0220] N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0221] N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0222] N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0223] 1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0224] 3-氨基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0225] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0226] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

- [0227] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0228] N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0229] N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0230] 3-氨基-N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0231] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0232] N- {[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0233] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0234] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0235] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0236] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;
- [0237] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0238] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0239] N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0240] 3-氨基-N- {[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0241] N- {[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0242] N- {[2-氯-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0243] 3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N- {[2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;
- [0244] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;
- [0245] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;
- [0246] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡

咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0247] 1- {[2- (3,3-二氟吡咯烷-1-基) 嘧啶-5-基] 甲基} -N- {[2-氟-3-甲氧基-6- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺; 及其药用盐和溶剂化物。

[0248] 在本发明的另外的方面中, 还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0249] 3-氨基-N- [(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基] -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0250] N- [(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基] -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) -3- (三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0251] N- [(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基) 甲基] -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0252] 1- ({4- [(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) -N- [(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基] -3- (甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0253] 3-氨基-N- [(2,6-二氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0254] N- {[2-氟-3-甲氧基-6- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0255] N- {[5-甲氧基-2- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0256] N- [(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0257] 3-氨基-N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0258] N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -3- (二甲基氨基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0259] N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -3- (甲氧基甲基) -1- ({6- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 吡啶-3-基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0260] N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基) 甲基] -1- ({4- [(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) -3- (甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0261] N- {[2-氟-3-甲氧基-6- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(4-甲基吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0262] N- {[5-甲氧基-2- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(4-甲基吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0263] N- {[2-氟-6- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) -3- (三氟甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0264] 3-氨基-N- {[5-氯-2- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0265] N- {[5-氯-2- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0266] N- {[2-氟-3-甲氧基-6- (1,2,3,4-四唑-1-基) 苯基] 甲基} -3- (甲氧基甲基) -1-

{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0267] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0268] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;及其药用盐和溶剂化物。

[0269] 在本发明的另外的方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0270] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0271] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0272] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0273] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0274] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0275] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0276] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0277] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0278] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0279] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0280] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0281] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0282] 1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0283] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0284] 1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0285] 及其药用盐和溶剂化物。

[0286] 在本发明的又一个方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0287] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)

嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0288] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0289] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0290] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0291] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0292] 1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0293] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0294] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0295] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0296] 及其药用盐和溶剂化物。

[0297] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0298] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0299] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0300] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0301] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0302] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0303] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0304] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0305] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0306] 1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0307] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为

[0308] 1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0309] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0310] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1- {[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0311] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为1- {[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0312] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为N- [(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0313] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({5- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0314] 在本发明的优选的方面中,还提供一种化合物,其为N- [(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({6- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;或其药用盐或溶剂化物。

[0315] 在本发明的又一个方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0316] N- [(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0317] N- [(4-氟-5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0318] 3-(甲氧基甲基)-N- [(5-甲氧基吡啶-3-基)甲基]-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0319] 3-(甲氧基甲基)-N- [(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0320] N- [(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0321] N- [(5-氰基-3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0322] 3-(甲氧基甲基)-N- [(4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0323] N- [(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0324] N- [(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0325] N- [(3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0326] N- {[3-(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0327] N- [(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1- ({4- [(2-氧代吡啶-1-

基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0328] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0329] N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0330] N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0331] N-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0332] N-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0333] N-[(3-氟基-5-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0334] N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0335] N-[(3-氟基-6-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0336] N-{[6-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0337] N-{[5-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基] 甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0338] N-[(3,5-二氟吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0339] N-[(3-氟-6-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0340] N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0341] N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0342] 1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0343] N-[(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0344] N-[(4-氯-5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0345] N-[(5-甲氧基-1,4-二甲基吡啶-3-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

[0346] N-[(4-氯-1-甲基吡啶-3-基) 甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基) 甲基] 苯基} 甲基) 吡啶-4-甲酰胺;

- [0347] N-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0348] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0349] N-[(2-氰基-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0350] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0351] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0352] N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0353] N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0354] N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0355] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0356] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0357] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0358] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0359] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0360] N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0361] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0362] N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;
- [0363] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0364] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0365] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;
- [0366] N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧

代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0367] N-{[2-氯-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0368] 3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)-N-{[2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0369] 3-(甲氧基甲基)-N-{[2-甲基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0370] N-[(2-氰基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0371] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0372] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0373] N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0374] N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0375] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0376] N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺;

[0377] 1-{{2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}-N-{{2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0378] 1-{{6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-N-{{2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0379] 1-{{2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}-N-{{5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0380] 1-{{6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-N-{{5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0381] 及其药用盐和溶剂化物。

[0382] 在本发明的又一个方面中,还提供选自由下列各项组成的组的化合物:

[0383] N-{{2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0384] N-{{5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0385] N-{{2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0386] N-{{5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基}甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基}苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺;

[0387] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0388] 3-氨基-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0389] 3-氨基-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0390] 3-(二甲基氨基)-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0391] 3-(二甲基氨基)-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0392] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0393] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0394] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0395] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺;

[0396] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0397] N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0398] 1-{{2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0399] 1-{{6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0400] 1-{{2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0401] 1-{{6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}-N- {[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺;

[0402] 及其药用盐和溶剂化物。

[0403] 在另一个方面中,本发明提供本发明的化合物的前药,或其药用盐。

[0404] 在又一个方面中,本发明提供本发明的化合物的N-氧化物,或其前药或药用盐。

[0405] 将理解的是,本发明的某些化合物可以以溶剂化形式(例如水合形式)以及非溶剂化形式存在。要理解的是,本发明涵盖所有这样的溶剂化形式。

[0406] 治疗应用

[0407] 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。

[0408] 因此,本发明提供用于药物的本发明的化合物。

[0409] 本发明还提供本发明的化合物在制造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况的药物中的用途。

[0410] 本发明还提供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况的本发明的化合物。

[0411] 本发明还提供治疗其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0412] 在一个方面中,所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况选自受损视敏度,糖尿病性视网膜病,糖尿病性黄斑水肿,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,弥漫性血管内凝血,心肺旁路手术期间凝血和外科手术后出血。

[0413] 在优选的方面中,所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是与糖尿病性视网膜病和糖尿病性黄斑水肿相关的视网膜血管通透性。

[0414] 在备选的优选方面中,所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是遗传性血管性水肿。

[0415] 在备选的优选方面中,所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是糖尿病性黄斑水肿。

[0416] 在另一个方面中,所述其中涉及血浆激肽释放酶活性的疾病或病况是视网膜静脉阻塞。

[0417] 组合疗法

[0418] 本发明的化合物可以与其他治疗剂组合施用。合适的组合疗法包括本发明的化合物与一种或多种药剂组合,所述药剂选自:抑制血小板衍生生长因子(PDGF)的药剂、内皮生长因子(VEGF)、整合蛋白 $\alpha 5\beta$ 、类固醇、抑制血浆激肽释放酶的其他药剂以及其他炎症抑制剂。可与本发明化合物组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。

[0419] 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。

[0420] 在另一个方面中,本发明的化合物可以与视网膜激光治疗组合施用。激光疗法与VEGF抑制剂的玻璃体内注射的组合用于治疗糖尿病黄斑水肿是已知的(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(评价用于治疗糖尿病性黄斑水肿的雷珠单抗加瞬时或延迟激光或者曲安西龙加瞬时激光的随机化试验)”.Ophthalmology.2010年4月27日)。

[0421] 定义

[0422] 术语“烷基”包括饱和烃残基,其包括:

[0423] 至多可达10个碳原子(C_1-C_{10}),或至多可达6个碳原子(C_1-C_6),或至多可达4个碳原子(C_1-C_4)的直链基团。这样的烷基的实例包括但不限于 C_1 -甲基、 C_2 -乙基、 C_3 -丙基和 C_4 -正丁基。

[0424] 3至10个碳原子(C_3-C_{10}),或至多可达7个碳原子(C_3-C_7),或至多可达4个碳原子(C_3-C_4)的支链基团。这样的烷基的实例包括但不限于 C_3 -异丙基、 C_4 -仲丁基、 C_4 -异丁基、 C_4 -

叔丁基和C₅-新戊基。

[0425] 各自任选地如上所述被取代。

[0426] 环烷基是3至7个碳原子、或3至6个碳原子或3和5个碳原子的单环饱和烃。任选地，环烷基可以被选自以下各项中的取代基取代：烷基，烷氧基和NR₁₂R₁₃；其中R₁₂和R₁₃独立地选自H和烷基或者R₁₂和R₁₃与它们所连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环，所述杂环可以是饱和的或是具有1或2个双键的不饱和的并且其可以任选地被选自以下各项中的取代基单取代或二取代：氧代，烷基，烷氧基，OH，F和CF₃。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。

[0427] 术语“烷氧基”包括O-连接的烃残基，其包括：

[0428] 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。

[0429] 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。

[0430] 各自任选地如上所述被取代。

[0431] 除非另有说明，卤代(卤素，halo)选自Cl、F、Br和I。

[0432] 芳基是如以上所定义的。典型地，芳基任选地被1、2或3个取代基取代。任选的取代基选自以上所述的那些。合适的芳基的实例包括苯基和萘基(其各自任选地被如上所述地取代)。优选地，芳基选自苯基、取代的苯基(其中所述取代基选自以上所述的那些)和萘基。

[0433] 杂芳基是如以上所定义的。典型地，杂芳基任选地被1、2或3个取代基取代。任选的取代基选自上所述的那些。合适的杂芳基的实例包括噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，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，吡啶基，苯并咪唑基，苯并三唑基，喹啉基和异喹啉基(任选地被如上所述地取代)。

[0434] 术语“N-连接的”，如在“N-连接的吡咯烷基”中，表示杂环烷基经由环氮原子连接至分子的剩余部分。

[0435] 术语“O-连接的”，如在“O-连接的烃残基”中，表示烃残基经由氧原子连接至分子的剩余部分。

[0436] 在基团如-(CH₂)₁₋₃-芳基，中“-”表示取代基与分子剩余部分的连接点。

[0437] “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-葡萄糖胺、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。

[0438] 也可以形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。

[0439] 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)。

[0440] “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”。

[0441] 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”。

[0442] 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,否则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,这样的异构体可以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。

[0443] 提及的特定化合物也包括所有同位素变体。

[0444] 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。

[0445] 通用方法

[0446] 本发明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物组合施用,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种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。

[0447] 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。

[0448] 因此,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明的化合物和药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0449] 对于病症如与糖尿病性视网膜病和糖尿病性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。

[0450] 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。

[0451] 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。

[0452] 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。

[0453] 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。

[0454] 用于制备肠胃外溶液中的本发明的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。

[0455] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以口服施用。口服施用可以涉及吞咽,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。

[0456] 适于口服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。

[0457] 适于口服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。

[0458] 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。

[0459] 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。

[0460] 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。

[0461] 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。

[0462] 对于人类患者的施用,本发明化合物的总日剂量典型地在0.1mg至10,000mg范围,或1mg至5000mg,或10mg至1000mg,这当然取决于给药方式。如果通过玻璃体内注射施用,则设想每只眼睛在0.0001mg (0.1 μ g)至0.2mg (200 μ g)之间的较低剂量,或者每只眼睛在0.0005mg (0.5 μ g)至0.05mg (50 μ g)之间。

[0463] 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。

[0464] 合成方法

[0465] 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。

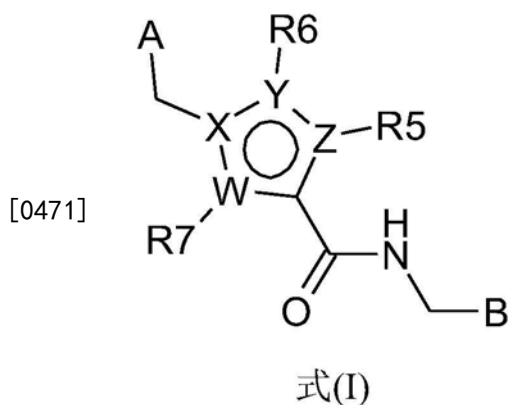
[0466] 本发明化合物可以其药用盐的形式分离,如上文之前描述的那些。

[0467] 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和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氯化氢处理而容易除去。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-苄基甲基氧基羰基(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。

[0468] 可以用于制备4-羧基咪唑的合成方法的实例描述于EP 1426364 A1 (“Imidazole-derivatives as factor Xa inhibitors (作为因子Xa抑制剂的咪唑衍生物)”,p27-28)中。

[0469] 根据以下通式I的化合物可以使用常规合成方法制备,所述方法例如但不限于在方案1中概述的路线。

[0470] 式(I)的化合物如下定义:



[0472] 其中

[0473] B是被1至4个选自以下各项中的取代基取代的苯基：烷基^b，烷氧基，OH，卤代，CN，杂芳基，COOR8，NHCOR8，CONR8R9，OCF₃和CF₃；

[0474] 或者B选自苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吗啉基和含有一个或两个选自N、O和S的杂原子的5或6元杂环；其中所述5或6元杂环可以是芳族或非芳族的；并且其中所述苯并噻吩基、所述苯并呋喃基、所述苯并吗啉基或所述5或6元杂环被1至3个选自以下各项中的取代基取代：烷基^b，烷氧基，OH，氧代（氧代基，oxo），卤代，CN，杂芳基，COOR8，NHCOR8，CONR8R9，OCF₃和CF₃；

[0475] W是C并且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；

[0476] R5和R6独立地是不存在的或独立地选自H、烷基、环烷基、烷氧基、卤代、OH、芳基、杂芳基、N-连接的吡咯烷基、N-连接的哌啶基、N-连接的吗啉基、N-连接的哌嗪基、-NR8R9、CN、COOR8、CONR8R9、-NR8COR9和CF₃；其中R5和R6中的至少一个是存在的并且不是H；

[0477] R7是H；

[0478] A选自芳基和杂芳基；其中芳基被1、2或3个独立地选自以下各项中的取代基取代：烷基，烷氧基，亚甲基二氧基（methylenedioxy），亚乙基二氧基，OH，卤代，CN，杂芳基，-(CH₂)₀₋₃-O-杂芳基，芳基^b，-O-芳基^b，-(CH₂)₁₋₃-芳基^b，-(CH₂)₁₋₃-杂芳基，-COOR10，-CONR10R11，-(CH₂)₀₋₃-NR10R11，OCF₃和CF₃；并且杂芳基被1、2或3个独立地选自以下各项中的取代基取代：烷基，烷氧基，OH，OCF₃，卤代，CN，芳基，-(CH₂)₁₋₃-芳基，-(CH₂)₀₋₃-NR10R11，杂芳基^b，-COOR10，-CONR10R11和CF₃；

[0479] R8和R9独立地选自H和烷基；

[0480] 烷基是具有多至10个碳原子（C₁-C₁₀）的直链饱和烃或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中的取代基取代：（C₁-C₆）烷氧基，OH，CN，CF₃，COOR10，CONR10R11，氟和NR10R11；

[0481] 烷基^b是具有多至6个碳原子的直链饱和烃或3至6个碳原子（C₃₋₆）的支链饱和烃；烷基^b可以任选地被1或2个独立地选自以下各项中的取代基取代：（C₁-C₆）烷氧基，OH，CN，CF₃，COOR10，CONR10R11和氟；

[0482] 环烷基是3至6个碳原子的单环饱和烃；

[0483] 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中的取代基取代：OH，CN，CF₃，COOR10，CONR10R11，氟和NR10R11；

[0484] 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中的取代基取代：烷基，烷氧基，亚甲基二氧基，亚乙基二氧基，OH，卤代，CN，杂芳基， $-(CH_2)_{0-3}-O-$ 杂芳基，芳基^b， $-O-$ 芳基^b， $-(CH_2)_{1-3}-$ 芳基^b， $-(CH_2)_{1-3}-$ 杂芳基， $-COOR_{10}$ ， $-CONR_{10R11}$ ， $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$ ， OCF_3 和 CF_3 ；

[0485] 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中的取代基取代：烷基，烷氧基，OH，卤代，CN， $-COOR_{10}$ ， $-CONR_{10R11}$ ， CF_3 和 NR_{10R11} ；

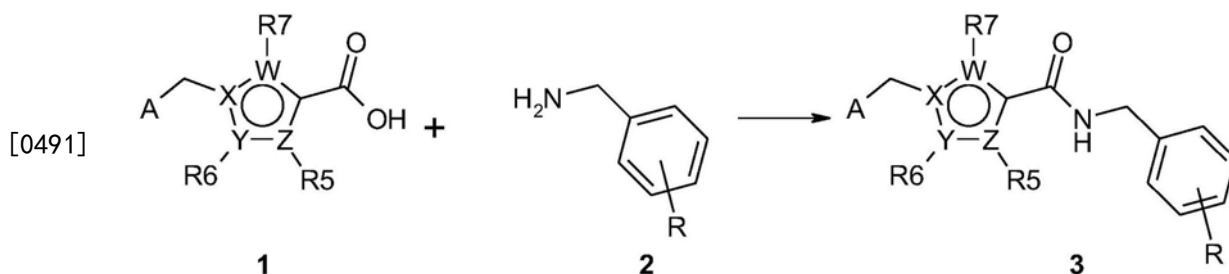
[0486] 杂芳基是5、6、9或10元单环或二环芳环，所述芳环在可能的情况下含有1、2、3或4个独立地选自N、NR₈、S和O的环成员；杂芳基可以任选地被1、2或3个独立地选自以下各项中的取代基取代：烷基，烷氧基，OH， OCF_3 ，卤代，CN，芳基， $-(CH_2)_{1-3}-$ 芳基， $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$ ，杂芳基^b， $-COOR_{10}$ ， $-CONR_{10R11}$ 和 CF_3 ；

[0487] 杂芳基^b是5、6、9或10元单环或二环芳环，所述芳环在可能的情况下含有1、2或3个独立地选自N、NR₈、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中的取代基取代：烷基，烷氧基，OH，卤代，CN，芳基， $-(CH_2)_{1-3}-$ 芳基， $-COOR_{10}$ ， $-CONR_{10R11}$ ， CF_3 和 NR_{10R11} ；

[0488] R₁₀和R₁₁独立地选自H、烷基、芳基^b和杂芳基^b，或者R₁₀和R₁₁与它们所连接的氮原子一起形成含碳的4、5、6或7元杂环，所述杂环任选地含有另外的选自N、S和O的杂原子，其可以是饱和的或是具有1或2个双键的不饱和的并且其可以任选地被选自以下各项中的取代基单取代或二取代：氧代，烷基，烷氧基，OH，卤代和 CF_3 ；

[0489] 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。

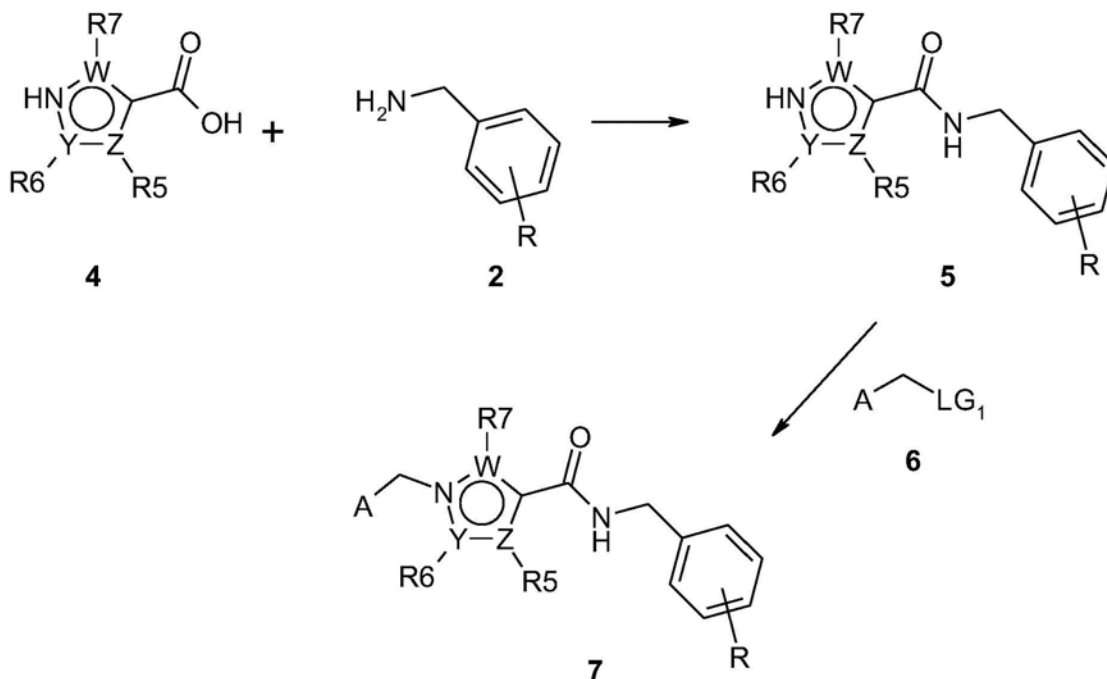
[0490] 在方案1中，将胺2与酸1偶联，得到化合物3。该偶联典型地使用标准偶联条件如羟基苯并三唑和碳二亚胺，如水溶性碳二亚胺，在有机碱存在下进行。其他标准偶联方法包括在存在2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基六氟磷酸铵、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基-六氟磷酸磷或溴-三吡咯烷基-六氟磷酸磷的情况下在存在有机碱如三乙胺、二异丙基乙胺或N-甲基吗啉的情况下酸与胺的反应。备选地，酰胺形成可以在有机碱存在下经由酰氯发生。所述酰氯可以通过文献中已知的方法形成，例如酸与草酰氯或亚硫酰氯的反应。备选地，酰胺形成可以使用羰基二咪唑经由羧酸活化发生。



[0492] 方案1

[0493] 备选地，本发明的化合物可以使用方案2a中描述的路线制备。可以使用如之前所述的合适偶联方法将酸4与胺2偶联，得到化合物5。在典型的第二步中，将杂环的氮用化合物6烷基化，得到化合物7。烷基化可以在碱如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠或氢化钠存在下进行，在这种情况下，离去基团是卤化物或磺酸盐。备选地，烷基化可以使用醇在Mitsunobu条件

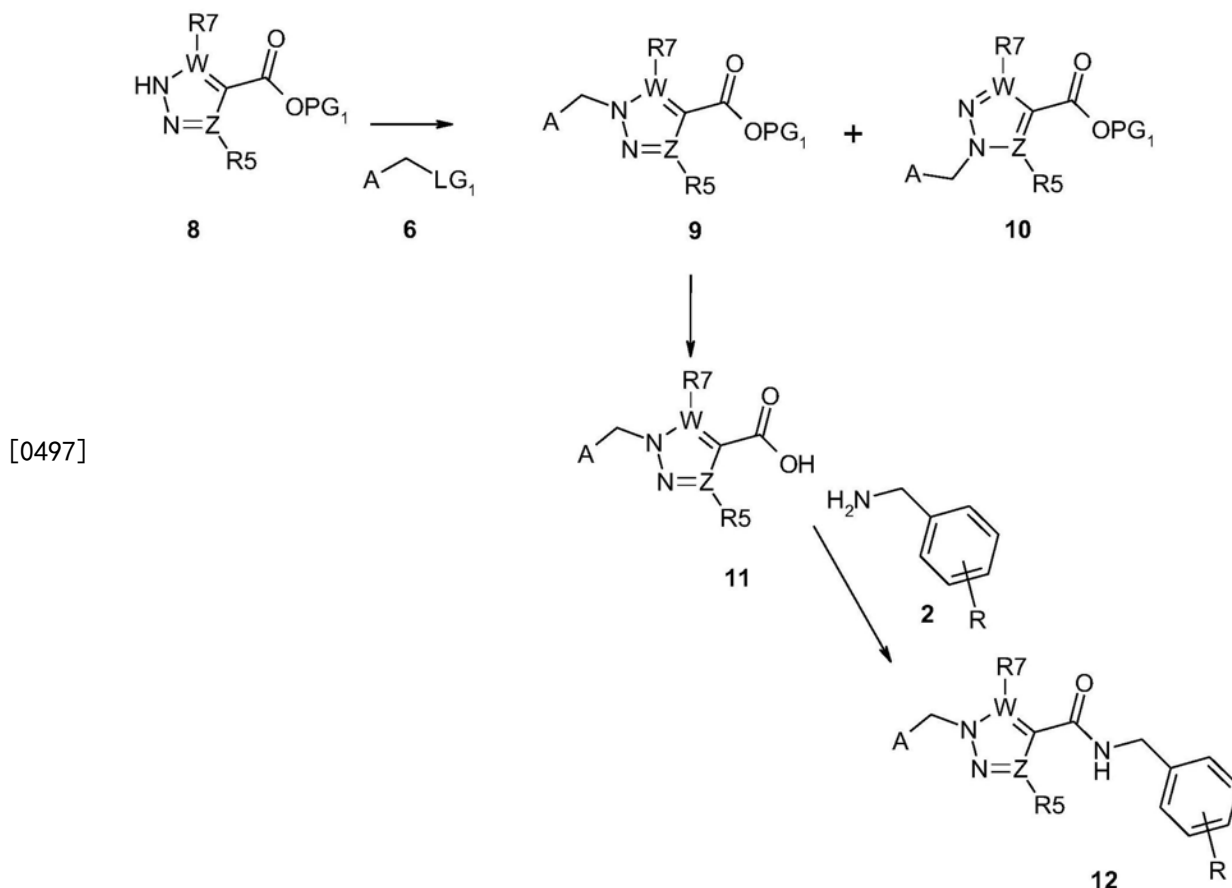
下在三苯基膦存在下进行。



[0494]

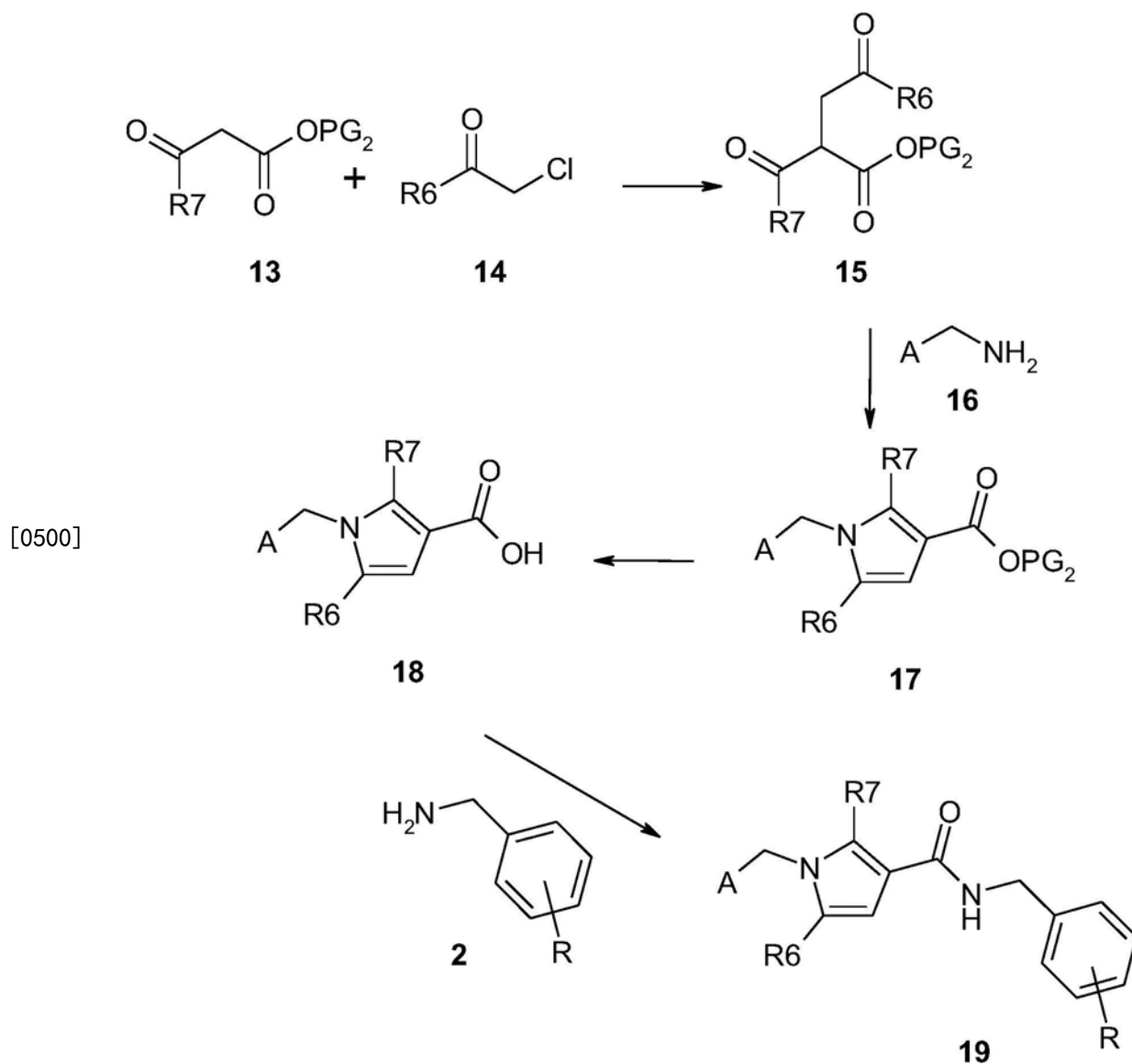
[0495] 方案2a

[0496] 在方案2a的一种变形中,根据通式I的化合物可以使用方案2b中描述的路线制备。方案2b与方案2a的区别在于部分Y等于N,因此可以采用保护基策略并且以不同的次序进行合成步骤。如之前所述的作为酯(PG)被保护的吡唑羧酸化合物8用化合物6烷基化。烷基化可以在碱如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠或氢化钠存在下进行,在这种情况下,离去基团是卤化物或磺酸盐。备选地,烷基化可以使用醇在Mitsunobu条件下在三苯基膦存在下进行。在此情况中,存在两个可能发生烷基化的氮,因此有可能形成两种区域异构体9和10。化合物9和10可以使用本领域技术人员已知的分离方法(例如通过色谱法或级分结晶)在该阶段分离或在合成的随后阶段分离。化合物9的保护基通过使用如之前所述的标准方法进行水解而被去除,得到相应的酸11。可以使用如之前所述的合适偶联方法将化合物11与胺2偶联,得到化合物12。



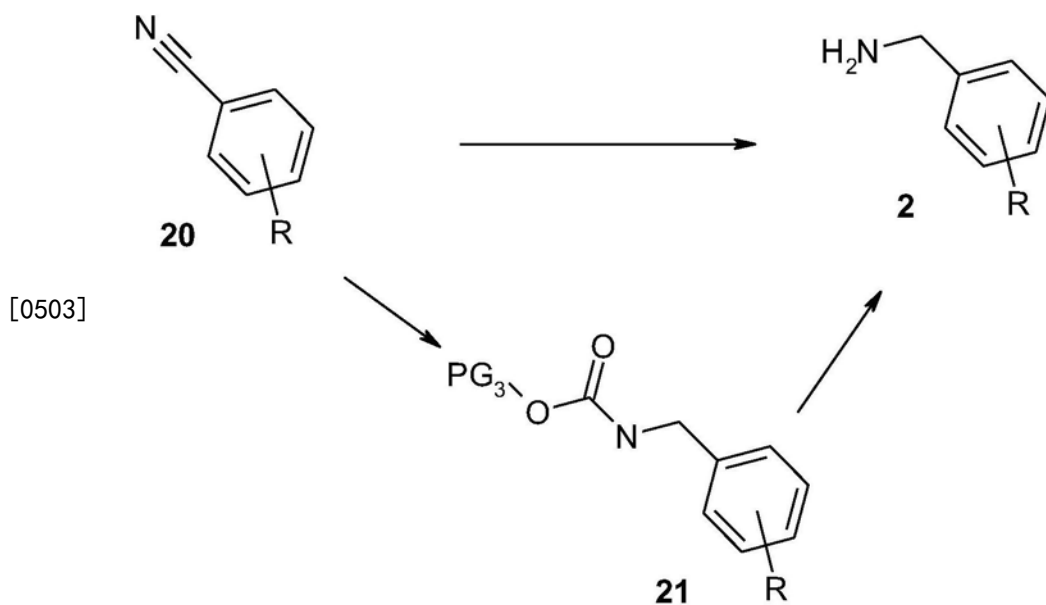
[0498] 方案2b

[0499] 备选地,根据本发明的化合物可以使用方案3中描述的路线制备。吡咯17可以以两个步骤形成,第一个步骤涉及典型地如前所述的用保护基(PG)保护的烷基酮乙酸酯13的钠盐与氯酮14在碱如碳酸钾存在下的反应以得到化合物15,化合物15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)存在下反应以得到化合物17,随后在典型的第三步中使用如前所述的标准方法将化合物17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与胺2偶联以得到化合物19。



[0501] 方案3

[0502] 胺化合物2可以使用常规合成方法例如(但不限于)方案4中所述的路线来制备。通过标准还原剂(包括但不限于氢化铝锂, 硼氢化钠, 硼氢化钠和氯化镍, 硼氢化钠和氯化钴, 硼烷)以及利用催化剂如钯、铂或阮内镍(Raney nickel)的催化氢化将腈化合物20还原。在一些情况中, 例如当还原剂是硼氢化钠或采用催化氢化时, 可以对所得的氨基进行原位保护, 例如产生氨基甲酸酯21, 例如叔丁氧基氨基甲酸酯。这可以有助于使得能够例如通过色谱法纯化中间体化合物21。随后使用如前所述的标准条件除去保护基以得到化合物2。



[0504] 方案4

实施例

[0505] 通过以下非限制性实施例来举例说明本发明,在这些实施例中使用以下缩写和定义:

[0506]

aq	水溶液
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲 鎓六氟磷酸盐(V)
hrs	小时
HOBt	羟基苯并三唑
LCMS	液相色谱质谱
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇

[0507]

Min	分钟
MS	质谱
NMR	核磁共振谱—NMR 谱在 400MHz 的频率下记录, 除非另外指出
Pet. Ether	沸点在 60-80°C 的石油醚馏份
Ph	苯基
SWFI	注射用无菌水
rt	室温
THF	四氢呋喃
TFA	三氟乙酸

[0508] 除非另外说明, 所有反应都在氮气氛下进行。

[0509] 在Bruker (400MHz) 谱仪上关于氘溶剂并且在室温记录¹H NMR谱。

[0510] 使用LCMS (其使用Chromolith Speedrod RP-18e柱, 50x 4.6mm进行, 利用在13min 内的10%至90% 0.1% HCO₂H/MeCN至0.1% HCO₂H/H₂O的线性梯度, 流速1.5mL/min) 或使用Agilent, X-Select, 酸性, 5-95% MeCN/水 (4min) 获得分子离子。使用与ThermoFinnigan Surveyor LC系统结合的具有电喷雾离子化的ThermoFinnigan Surveyor MSQ质谱仪收集数据。

[0511] 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 2525二元梯度泵送系统以典型地20mL/min 流速, 利用Waters 2996光电二极管阵列检测器进行。

[0512] 所有溶剂和商购试剂以原样使用。

[0513] 使用自动化软件如作为来自MDL Information Systems的ISIS Draw软件包的部分提供的Autonom软件或作为MarvinSketch的组件或作为IDBS E-WorkBook的组件提供的Chemaxon软件生成化学名称。

[0514] A.1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮

[0515] 将4-(氯甲基) 苄基醇 (5.0g, 31.93mmol) 溶解在丙酮 (150mL) 中。加入2-羟基吡啶 (3.64g, 38.3mmol) 和碳酸钾 (13.24g, 95.78mmol) 并将反应混合物在50°C 搅拌3小时, 之后将溶剂在真空中除去并将剩余物置于氯仿 (100mL) 中。将该溶液用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂3% MeOH/97% CHCl₃, 得到白色固体, 其被鉴定为1-(4-羟甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮 (5.30g, 24.62mmol, 77% 收率)。

[0516] $[M+Na]^+ = 238$

[0517] B1.1- (4-氯甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮

[0518] 将1- (4-羟甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮 (8.45g, 39.3mmol)、干燥DCM (80mL) 和三乙胺 (7.66mL, 55.0mmol) 在冰浴中冷却。加入甲磺酰氯 (3.95mL, 51.0mmol) 并在冰浴中搅拌 15min。将冰浴除去并在室温继续搅拌过夜。将反应混合物在DCM (100mL) 和饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 之间分配。将水层进一步用DCM (2x 50mL) 萃取并将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到1- (4-氯甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮 (8.65g, 36.6mmol, 93%收率), 为淡黄色固体。

[0519] [MH]⁺ = 234.1

[0520] B2.1- (4-溴甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮

[0521] 将1- (4-羟甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮 (2.30g, 6.97mmol) 溶解在DCM (250mL) 中。向该溶液中加入三溴化磷 (5.78g, 21.37mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时并用CHCl₃ (250mL) 稀释。将滤液用饱和NaHCO₃ (aq) (30mL)、水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤、干燥 (Na₂SO₄) 并在真空中蒸发, 得到白色固体, 其被鉴定为是1- (4-溴甲基-苄基) -1H-吡啶-2-酮 (2.90g, 10.43mmol, 98%)。

[0522] [M+H]⁺ = 277.7

[0523] C.3- (甲氧基甲基) -1- (4- ((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酸甲酯

[0524] 将碳酸钾 (519mg, 3.76mmol) 加入至3- (甲氧基甲基) -1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (320mg, 1.88mmol; CAS no. 318496-66-1 (根据WO 2012/009009中所述的方法合成)) 和1- (4- (氯甲基) 苄基) 吡啶-2 (1H) -酮 (527mg, 2.26mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液并在60℃加热过夜。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释并用盐水 (2x 100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在真空中还原。将粗产物通过快速色谱法 (40g柱, 0-100% EtOAc, 在异己烷中) 纯化, 得到两种区域异构体。收集离开柱的第二种异构体, 得到3- (甲氧基甲基) -1- (4- ((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (378mg, 1.01mmol, 53.7%收率), 为无色胶状物。

[0525] [MH]⁺ = 368.2

[0526] D.3- (甲氧基甲基) -1- (4- ((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酸

[0527] 向在THF (5mL) 和MeOH (5mL) 中的3- (甲氧基甲基) -1- (4- ((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (3.77g, 10.26mmol) 加入2M NaOH溶液 (15.39mL, 30.8mmol) 并在室温搅拌过夜。加入1M HCl (50mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在真空中还原, 得到3- (甲氧基甲基) -1- (4- ((2-氧代吡啶-1 (2H) -基) 甲基) 苄基) -1H-吡啶-4-甲酸 (1.22g, 3.45mmol, 33.6%收率), 为白色粉末。

[0528] [MH]⁺ = 354.2

[0529] G. [4- (4-甲基-吡啶-1-基甲基) -苯基] -甲醇

[0530] 将4- (氯甲基) 苄基醇 (5.47g, 34.9mmol) 溶解在丙酮 (50mL) 中。加入4-甲基吡啶 (2.86g, 34.9mmol) 和碳酸钾 (5.07g, 36.7mmol) 并将反应混合物在室温搅拌18小时并在60℃搅拌30小时, 之后将溶剂在真空中除去并将剩余物置于EtOAc (100mL) 中。将该溶液用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂梯度为在异己烷中的10至80% EtOAc, 将级分合并并在真空中蒸发, 得到白

色固体,其被鉴定为[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-甲醇(3.94g,18.90mmol,54%收率)。

[0531] $[MH]^+ = 203$

[0532] H.1-(4-氯甲基-苄基)-4-甲基-1H-吡唑

[0533] 将[4-(4-甲基-吡唑-1-基甲基)-苄基]-甲醇(2.03g,10.04mmol)和三乙胺(1.13g,11.54mmol)溶解在DCM(40mL)中。向该溶液中逐滴加入甲磺酰氯(1.26g,11.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时并用CHCl₃(250mL)稀释。将混合物用饱和NH₄Cl(30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂梯度为在异己烷中的0至60%EtOAc,将级分合并并在真空中蒸发,得到白色固体,其被鉴定为1-(4-氯甲基-苄基)-4-甲基-1H-吡唑(1.49g,6.62mmol,60%收率)。

[0534] $[MH]^+ = 221, 223$

[0535] M.3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0536] 将1-(4-溴甲基-苄基)-1H-吡啶-2-酮(850mg,3.06mmol)溶解在DMF(10mL)中。加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(522mg,3.36mmol)和碳酸铯(1.99g,6.11mmol)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。将该溶液用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂梯度为30%Pet Ether/70%EtOAc至100%EtOAc,得到两种区域异构体。收集离开柱的第二种异构体,得到3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(480mg,1.36mmol,45%收率),为白色固体。

[0537] $[MH]^+ = 353.1$

[0538] N.3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸

[0539] 将3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(480mg,1.36mmol)溶解在THF(50mL)和水(5mL)中。加入氢氧化锂(163mg,6.81mmol)。将反应混合物在50℃搅拌18小时,之后将挥发物在真空中除去并将含水剩余物用CHCl₃(150mL)洗涤。将水层用1M HCl酸化至pH7并用CHCl₃(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发,得到白色固体,其被鉴定为3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸(370mg,1.14mmol,84%收率)。

[0540] $[MH]^+ = 325.2$

[0541] P.(2-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0542] 将2-氟-3-甲氧基苄腈(500mg,3.31mmol)溶解在甲醇(40mL)中。将该溶液冷却至0℃。加入六水合氯化镍(II)(79mg,0.33mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.44g,6.62mmol),之后逐份加入硼氢化钠(876mg,23.16mmol)。将反应混合物搅拌,允许温热至室温并搅拌3天。将MeOH在真空中除去。将剩余物溶解在CHCl₃(150mL)中,用饱和NaHCO₃(aq)(50mL),水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂20%EtOAc/80%Pet.Ether,得到白色固体,其被鉴定为(2-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(540mg,0.2mmol,64%收率)。

[0543] $[MH]^+ = 255.8$

[0544] Q.2-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐

[0545] 将(2-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(600mg, 2.35mmol)溶解在二噁烷(40mL)中的4M HCl中。在室温2小时后,将溶剂在真空中除去,得到淡黄色固体,其被鉴定为2-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐(414mg, 2.17mmol, 92%收率)。

[0546] $[MH]^+ = 155.9$

[0547] T. 3-氨基吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯

[0548] 向在DCM(10mL)中的5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(250mg, 1.61mmol)加入二碳酸二叔丁酯(352mg, 1.61mmol)和二异丙基乙胺(702 μ L, 521mg, 4.03mmol)并将反应在室温搅拌过夜。将反应混合物用DCM稀释,加入水,分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。快速色谱法得到3-氨基吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯,为白色固体(122mg, 30%收率)。

[0549] $[MH]^+ = 256.2$

[0550] U. 3-乙酰胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯

[0551] 将3-氨基吡唑-1,4-二甲酸1-叔丁基4-乙酯和乙酰氯的混合物在0℃搅拌然后在回流加热2小时。将过量的乙酰氯在真空中除去。加入水并将所得的混合物在室温搅拌18小时。将沉淀通过真空过滤收集并干燥,得到3-乙酰胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯,为白色固体(46mg)。将含水滤液用DCM(4x 15mL)萃取并将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到另一批的3-乙酰胺基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(48mg)(总收率94mg, 99%)。

[0552] $[MH]^+ = 197.8$

[0553] V. 5-二甲基氨基-1H-吡唑-4-甲酸酯

[0554] 将5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸酯(1.0g, 6.45mmol)溶解在甲醇(200mL)中并将溶液用氮气吹扫。加入甲醛(37重量%, 4.5mL, 21.18mmol),之后加入10%Pd/C(1.0g)。将反应混合物在Parr氢化器上在10psi振荡18小时。将反应混合物通过硅藻土过滤以除去催化剂并将剩余物用甲醇(200mL)和水(20mL)洗涤。将合并的滤液在真空中蒸发。将粗制剩余物与甲醇/二乙醚一起研磨并将滤液浓缩,得到无色油状物,其被鉴定为是标题化合物(1.1g, 6.00mmol, 93%收率)。

[0555] $[MH]^+ = 183.7$

[0556] 参考例

[0557] 参考例A至G对应于我们的共同待审申请PCT/GB2015/053615(WO2016/083820)的实施例1、2、3、41、77、83和126。

[0558] 参考例H对应于我们的共同待审申请PCT/GB2015/053615(WO2016/083820)的实施例88。

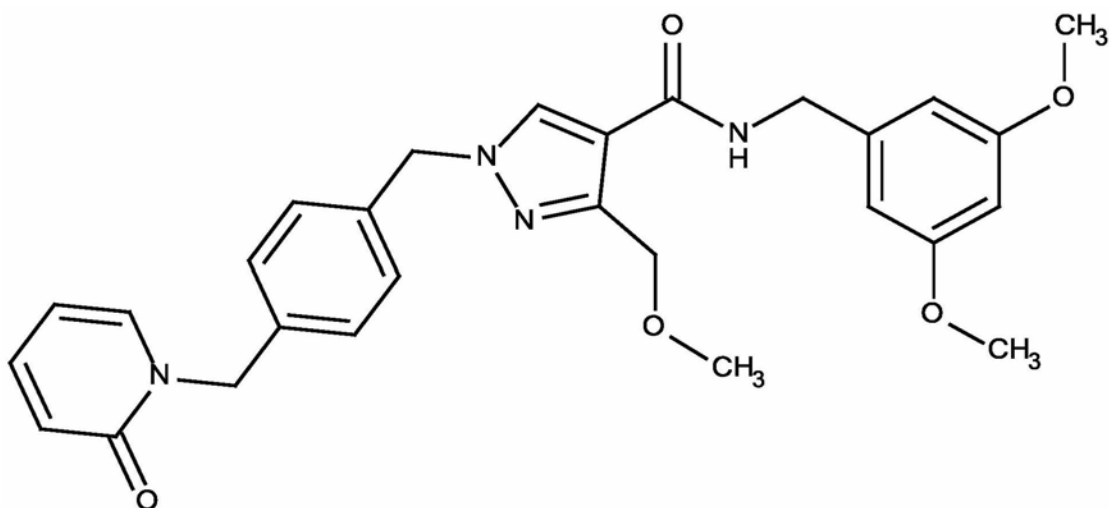
[0559] 参考例I和J与WO2103/111108的实施例7和27类似。

[0560] 参考例K与本申请的实施例79类似。

[0561] 参考例A

[0562] N-(3,5-二甲氧基苄基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺

[0563]



[0564] 向3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酸(80mg, 0.226mmol)、(3,5-二甲氧基苄基)甲胺(45.4mg, 0.272mmol)和HATU(95mg, 0.249mmol)在无水DCM(1.5mL)和无水DMF(0.3mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙胺(99 μ l, 0.566mmol)并将混合物在室温搅拌过夜。将反应在真空中浓缩并将剩余物通过快速色谱法纯化,上样在DCM中,用1至10%MeOH(含0.3% NH_3)/DCM的梯度洗脱,得到胶状物。将其溶解在乙腈(0.5mL)中并加入水(3mL),形成沉淀。将其超声处理,然后过滤并在真空下干燥,得到N-(3,5-二甲氧基苄基)-3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酰胺(76mg, 0.150mmol, 66.1%收率),为粘性淡黄色固体。

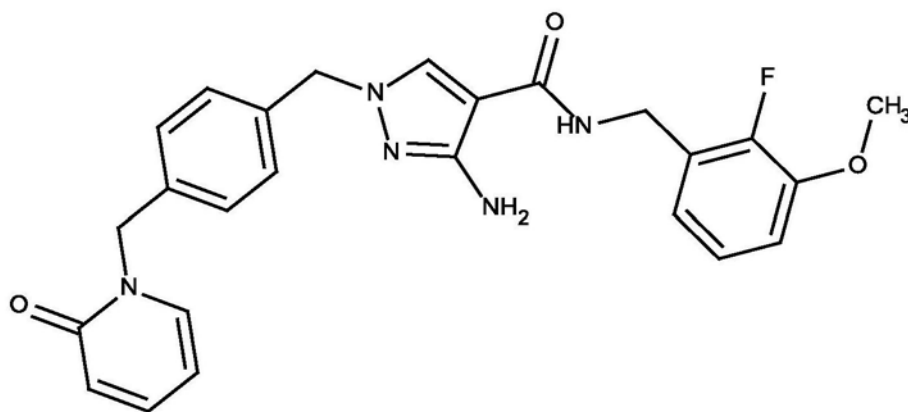
[0565] NMR(d_6 -DMSO) δ : 3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, $J=5.8\text{Hz}$), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J=6.7, 1.4\text{Hz}$), 6.37 (1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 6.40 (1H, dd, $J=9.2, 1.4\text{Hz}$), 6.44 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, $J=9.1, 6.6, 2.1\text{Hz}$), 7.76 (1H, dd, $J=6.8, 2.1\text{Hz}$), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)。

[0566] $[\text{MH}]^+=503.3$

[0567] 参考例B

[0568] 3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苄甲酰胺

[0569]



[0570] 将3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸(75mg, 0.23mmol)溶解在DCM(20mL)和DMF(1mL)中。将该溶液冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。加入2-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐(53mg, 0.28mmol),之后加入HOBt(34mg, 0.25mmol)和三乙胺(70mg, 0.69mmol)。然后

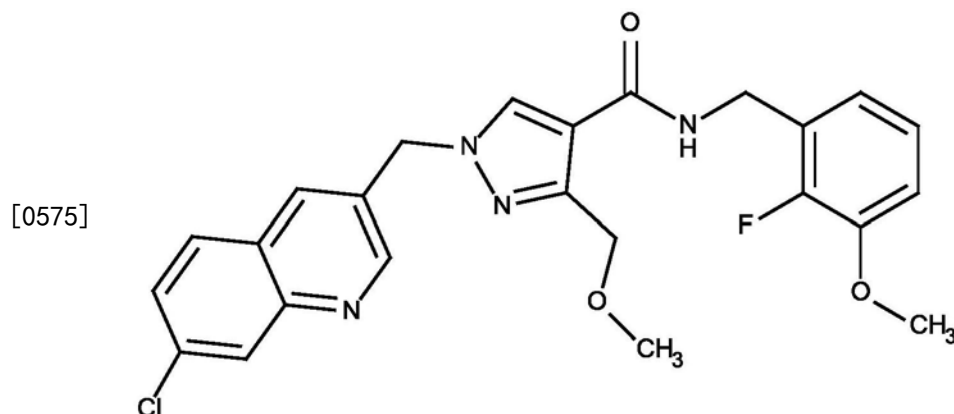
加入水溶性碳二亚胺 (53mg, 0.28mmol)。将反应混合物搅拌, 允许温热至室温并搅拌3天。将混合物用氯仿 (200mL) 稀释并用 NaHCO_3 (aq) (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂4%MeOH/96% CHCl_3 , 得到白色固体, 其被鉴定为3-氨基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺 (92mg, 0.20mmol, 86% 收率)。

[0571] $[\text{MH}]^+ = 462.2$

[0572] ^1H NMR: (d_6 -DMSO) δ : 3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J=0.7\text{Hz}$), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.26 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, $J=6.6, 1.6\text{Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, $J=5.9\text{Hz}$)。

[0573] 参考例C

[0574] 1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺



[0576] (7-氯-喹啉-3-基)-甲醇

[0577] 将7-氯喹啉-3-甲酸 (500mg, 2.4mmol) 溶解在无水THF (20mL) 中并冷却至 -20°C 。向该溶液加入三乙胺 (1.0mL, 7.23mmol) 和氯甲酸异丁酯 (0.38mL, 2.9mmol)。将反应混合物在 -20°C 搅拌20min然后在 0°C 倒入硼氢化钠 (731mg, 19mmol) 在水 (2mL) 中的溶液中。使反应混合物温热至室温并搅拌18小时。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释并分离各层。将有机层用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中蒸发, 得到黄色固体。将该固体通过在二氧化硅上的色谱法进行纯化, 用EtOAc/Pet Ether洗脱, 得到(7-氯-喹啉-3-基)-甲醇, 为灰白色固体, 134mg, 29% 收率。

[0578] $[\text{MH}]^+ = 194.1$

[0579] 3-溴甲基-7-氯-喹啉

[0580] 将(7-氯-喹啉-3-基)-甲醇 (134mg, 0.692mmol) 溶解在DCM (5mL) 中。加入 PBr_3 (65 μL , 0.692mmol) 并将反应在室温搅拌3小时。在完成后, 将反应混合物用稀 NaHCO_3 (aq) (10mL) 猝灭。分离各层并将有机物用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩, 得到黄色固体, 其被鉴定为3-溴甲基-7-氯-喹啉 (78mg, 44% 收率)。

[0581] $[\text{MH}]^+ = 257.6$

[0582] 1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0583] 将3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (51mg, 0.304mmol; CAS no. 318496-66-1

(根据WO 2012/009009中所述的方法合成)置于DMF (2mL) 中并用碳酸钾 (84mg, 0.608mmol) 和3-溴甲基-7-氯-喹啉 (78mg, 0.304mmol) 处理。将反应在室温搅拌过夜。加入EtOAc (60mL) 和水 (20mL) 并分离各层。将有机层用水 (3x 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚洗脱, 得到两种异构体产物。流动更快的产物被鉴定为是非所需的区域异构体。流动较慢的产物得到黄色油状物并被鉴定为是1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (53mg, 50%收率)。

[0584] [MH]⁺ = 345.8

[0585] 1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸

[0586] 向在乙醇 (10mL) 中的1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸甲酯 (53mg, 0.153mmol) 中加入氢氧化钠 (61mg, 1.53mmol) 并将反应在剧烈回流下加热4.5小时。将混合物冷却并在真空中浓缩。将剩余物用水 (5mL) 稀释, 用2M HCl调节至pH 3.6并用90%氯仿/10%异丙醇 (6x 15mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸, 为淡黄色固体 (50mg, 98%收率)。

[0587] [MH]⁺ = 332

[0588] 1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0589] 在0℃将1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸 (25mg, 0.075mmol) 置于DCM (5mL) 中。向该溶液中加入三乙胺 (52μL, 0.377mmol)、HOBt (12mg, 0.09mmol) 和水溶性碳二亚胺 (20mg, 0.106mmol)。15min后, 加入2-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐 (14mg, 0.075mmol) 并使反应温热至室温并搅拌过周末。将反应用CHCl₃ (50mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 洗涤, 之后用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过色谱法纯化, 用6%甲醇/94%DCM洗脱, 得到白色固体 (16mg, 45%收率), 其被鉴定为是1-(7-氯-喹啉-3-基甲基)-3-甲氧基甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺。

[0590] [MH]⁺ = 469

[0591] ¹H NMR (DMSO) : 3.20 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)

[0592] 参考例D

[0593] 3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈

[0594] 向大的微波瓶, 将氰基铜 (1.304g, 14.56mmol) 加入至2-溴-3-氟-4-甲氧基吡啶 (1g, 4.85mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。将反应瓶密封并加热至100℃达16小时。将反应混合物用水 (20mL) 和EtOAc (20mL) 稀释。对稠的悬浮液进行超声处理并需要额外的水 (40mL) 和EtOAc (2x 50mL), 利用超声处理破碎沉淀的固体。将合并的层通过硅藻土塞过滤并将有机层分离, 用盐水 (50mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并将溶剂在减压下除去, 得到浅绿色固体, 其被鉴定为所需的化合物3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈 (100mg, 0.578mmol, 12%收率)。

[0595] (3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯

[0596] 将3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-甲腈(100mg, 0.578mmol)溶解在无水甲醇(10mL, 247mmol)中并加入六水合氯化镍(14mg, 0.058mmol), 之后加入二碳酸二叔丁酯(255mg, 1.157mmol)。将所得的浅绿色溶液在冰盐浴中冷却至-5℃然后逐份加入硼氢化钠(153mg, 4.05mmol), 将反应温度保持在~0℃。将深褐色溶液在0℃搅拌并缓慢地允许温热至室温然后在室温搅拌3小时。将反应混合物在40℃蒸发至干燥, 得到黑色剩余物, 将所述剩余物用DCM(10mL)稀释并用碳酸氢钠(10mL)洗涤。因此形成乳剂, 将有机物经由相分离柱分离并浓缩。将粗制液体通过色谱法纯化, 用EtOAc/异己烷洗脱, 得到标题化合物(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯, 为清澈黄色油状物(108mg, 62%收率)。

[0597] $[MH]^+ = 257$

[0598] C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐

[0599] 将(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-氨基甲酸叔丁酯(108mg, 0.358mmol)置于异丙醇(1mL)中, 然后在室温加入HCl(6N, 在异丙醇中)(1mL, 0.578mmol), 并且在40℃搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩, 然后与乙醚一起研磨, 超声处理, 然后倾析, 得到奶油色固体(75mg, 55%收率), 其被鉴定为是C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐。

[0600] $[MH]^+ = 157$

[0601] 3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶-4-甲酸(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-酰胺

[0602] 将3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸(75mg, 0.212mmol)、C-(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基)-甲胺盐酸盐(49mg, 0.212mmol)和HATU(89mg, 0.233mmol)悬浮在无水DCM(3mL)中, 向其中加入三乙胺(177μL, 1.270mmol), 超声处理然后在室温搅拌4小时。在减压下除去溶剂并将所得的剩余物用氯化铵溶液(5mL)猝灭。产生灰白色固体, 将其超声处理, 在减压下过滤, 用水洗涤, 然后置于真空炉中在40℃过夜。将粗制物料通过色谱法纯化, 用(1%氨-甲醇)/DCM洗脱, 得到3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶-4-甲酸(3-氟-4-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-酰胺, 为白色固体(67mg, 64%收率)

[0603] $[MH]^+ = 492$

[0604] NMR(d^6 -DMSO) δ : 3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, $J = 1.4, 6.7$ Hz), 6.39 (1H, ddd, $J = 0.7, 1.4, 9.2$ Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, $J = 2.1, 6.6, 8.9$ Hz), 7.75 (1H, ddd, $J = 0.7, 2.1, 6.8$ Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, $J = 5.4$ Hz)

[0605] 参考例E

[0606] 6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸

[0607] 在室温向2-氟-3-甲氧基苯甲酸(10g, 58.8mmol)在乙酸(50mL)和水(50mL)中的悬浮液中逐滴加入溴(6.06mL, 118mmol)。然后将反应加热至60℃达1小时。将反应冷却至室温并将白色沉淀过滤。将固体用水(200mL)和异己烷(50mL)洗涤, 得到6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸, 为白色固体, 12.098g, 82%收率。

[0608] $[MH]^+ = 249/251$

[0609] (6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇

[0610] 向6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸(4.13g, 16.58mmol)在THF(20mL)中的经搅拌的溶

液中加入4-甲基吗啉(1.914mL, 17.41mmol), 然后加入氯甲酸异丁酯(2.15mL, 16.58mmol)。1小时后, 将反应混合物过滤以除去产生的任何盐, 将固体用另外的THF(10mL)洗涤。将滤液和洗液合并并在冰浴中冷却至0℃, 然后一次性加入在冷水(10mL)中的NaBH₄(0.659g, 17.41mmol)(气体溢出), 然后使其温热至室温并搅拌2小时。通过小心加入1M HCl(30mL)直至获得酸性pH来猝灭反应混合物。将产物萃取到二乙醚(150mL)中。然后将有机层用2M NaOH(2x 100mL)洗涤以除去起始的羧酸, 然后通过用1M HCl(100mL)洗涤酸化, 之后用盐水(100mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在真空中除去溶剂。将粗产物通过色谱法纯化, 用0-50%EtOAc/异己烷洗脱, 得到(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)-甲醇, 为无色油状物, 1.37g, 50%收率。

[0611] [MH]⁺=217/219

[0612] 1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苄

[0613] 将(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)-甲醇(500mg, 2.127mmol)在无水DCM(4mL)中的溶液用三乙胺(415μL, 2.98mmol)处理, 之后用甲磺酰氯(214μL, 2.77mmol)处理。将混合物在环境温度搅拌过夜。将反应混合物在DCM(50mL)和饱和NH₄Cl水溶液(40mL)之间分配。收集有机层并将水层进一步用DCM(40mL)萃取。将合并的有机物用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将粗制物料通过色谱法纯化, 用0至30%EtOAc/异己烷的梯度洗脱, 得到1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苄(468mg, 86%收率), 为白色固体。

[0614] 2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)-异吲哚-1,3-二酮

[0615] 向1-溴-2-氯甲基-3-氟-4-甲氧基-苄(460mg, 1.815mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液中加入酞酰亚胺钾(403mg, 2.178mmol), 并将混合物在90℃加热过夜。将混合物用EtOAc(75mL)稀释并用水(3x 35mL)、盐水(35mL)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩至黄色固体。将粗制物料通过快速色谱法纯化, 用0至50%EtOAc/异己烷的梯度洗脱。分离所需产物2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)-异吲哚-1,3-二酮, 为白色针状物, 372mg, 56%收率。

[0616] [MH]⁺=364.0/366.0

[0617] 6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄胺

[0618] 将2-(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)-异吲哚-1,3-二酮(0.368g, 1.011mmol)在甲醇(7.5mL)中的悬浮液用水合肼(0.064mL, 1.314mmol)处理, 并将反应混合物在回流下加热5小时。将粗制混合物直接上样到SCX柱(8g)上, 用MeOH洗涤并用1%NH₃/MeOH洗脱, 得到6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄胺(204mg, 85%收率), 为黄色油状物。

[0619] [MH]⁺=233.9/235.9

[0620] 3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄甲酰胺

[0621] 在25mL烧瓶中装入3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡啶-4-甲酸(130mg, 0.368mmol)、(6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄基)胺(86mg, 0.368mmol)、HATU(154mg, 0.405mmol)、无水DCM(3mL)和无水DMF(0.5mL)。加入N,N-二异丙基乙胺(160μL, 0.920mmol)并将混合物在环境温度搅拌过夜。将反应在真空下浓缩并重新溶解在MeOH(4mL)中, 然后通过SCX纯化, 用MeOH洗涤, 用1%NH₃/MeOH洗脱。将剩余物进一步通过色谱法纯化, 用0至10%MeOH(含0.3%NH₃)/DCM的梯度洗脱, 得到3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡啶-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苄甲酰胺(191mg, 89%

收率),为白色泡沫状物。

[0622] $[MH]^+ = 569.2/571.2$

[0623] 3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0624] 向二氰基锌(24.13mg,0.205mmol)和3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸6-溴-2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺(90mg,0.158mmol)在二甲基乙酰胺(1.2mL)中的脱气溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(18.26mg,0.016mmol)并将混合物加热至110℃过夜。将混合物通过色谱法纯化,用0至10%(0.3% NH_3 /MeOH)/DCM的梯度洗脱,得到3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸6-氰基-2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺,为淡黄色泡沫状物,21mg,25%收率。

[0625] $[MH]^+ = 516.3$

[0626] 1H NMR (d^6 -DMSO) δ :3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J=6.7, 1.4$ Hz), 6.39 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, $J=8.9, 6.6, 2.1$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=8.6, 1.5$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J=6.8, 2.1$ Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, $J=5.2$ Hz)

[0627] 参考例F

[0628] 2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛

[0629] 向装有甲醇(8mL,198mmol)的冰-盐冷却的烧瓶中缓慢加入氢化钠(1.318g, 33.0mmol)。完成添加后,将冷却浴除去,然后允许温热至室温。在第二容器(250mL烧瓶)中,将2-氯-3,6-二氟苯甲醛(5g,27.5mmol)溶解在无水甲醇(60mL,1483mmol)和THF(25mL, 305mmol)的混合物中并温热至60℃。同时,在60℃将甲醇钠溶液缓慢加入至反应混合物。完成添加后,将反应混合物在60℃加热过夜。在减压下除去溶剂,得到淡黄色固体,将所述固体用水(100mL)猝灭,超声处理然后搅拌30min。将所得的黄色固体过滤,用水洗涤,然后在减压下干燥,之后转移至真空烘箱在40℃过夜。将粗制物料通过色谱法纯化,用EtOAc/异己烷洗脱,得到所需化合物2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛,为灰白色固体,3.19g,61%收率。

[0630] $[MH]^+ = 189/191$

[0631] 2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯

[0632] 在充有氮的气球下将2-氯-3-氟-6-甲氧基-苯甲醛(2g,10.61mmol)溶解在无水DCM(30mL,466mmol)中并在盐-冰浴中冷却。向该溶液中逐滴加入二乙基氨基三氟化硫(4.20mL,31.8mmol)以形成黄色溶液。将反应在0℃搅拌5min,然后除去冷却浴,并允许反应温热至室温过夜。将反应混合物缓慢猝灭到饱和碳酸氢钠(100mL)中,将有机层分离,用盐水(100mL)洗涤并使用相分离柱干燥。在减压下除去溶剂,得到橙色油状物,将其通过色谱法纯化,用EtOAc/异己烷洗脱。分离2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯(1.0g,43%收率),为淡黄色油状物,其在静置后固化。

[0633] 2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄腈

[0634] 将2-氯-3-二氟甲基-1-氟-4-甲氧基-苯(1g,4.75mmol)溶解在无水二甲基乙酰胺(7mL,74.7mmol)中,向其中加入二氰基锌(0.558g,4.75mmol)。将氮气鼓泡到反应混合物中达20min,然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.087g,0.095mmol)和[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)络合物以及二氯甲烷(0.139g,0.190mmol)。将反应混合物在150℃

在氮气氛下加热过夜。将反应混合物猝灭到水 (100mL) 中,然后用EtOAc (3x 200mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (3x 200mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在减压下蒸发,得到深褐色油状物。将粗产物通过色谱法纯化,用EtOAc/异己烷洗脱,得到2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄腈 (182mg,17%收率),为褐色固体。

[0635] $[MH]^+ = 202.1$

[0636] (2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0637] 将2-(二氟甲基)-6-氟-3-甲氧基-苄腈 (182mg,0.778mmol) 溶解在无水甲醇 (5mL, 124mmol) 中,向其中加入六水合氯化镍 (19mg,0.078mmol),之后加入二碳酸二叔丁酯 (343mg,1.556mmol)。将所得的浅绿色溶液在冰-盐浴中冷却至-5℃,然后逐份加入硼氢化钠 (206mg,5.45mmol),将反应温度保持在~0℃。将深褐色溶液在0℃搅拌并缓慢温热至室温过夜。在减压下除去溶剂然后在DCM (10mL) 和水 (10mL) 之间分配。将水层用DCM (2x 10mL) 再萃取。将合并的有机物用盐水 (10mL) 洗涤,使用相分离筒干燥并在真空中浓缩。将粗产物通过色谱法纯化,用EtOAc/异己烷洗脱,得到(2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯,为白色蜡状固体 (158mg,63%收率)。

[0638] $[MNa]^+ = 328$

[0639] 2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐

[0640] 将(2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯 (158mg,0.492mmol) 置于异丙醇 (1mL) 中,然后加入HCl (6N,在异丙醇中) (1mL,0.778mmol) 并在40℃搅拌1小时。形成灰白色沉淀并经由真空过滤收集,并用异丙醇 (1mL) 洗涤,得到所需产物2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐,为灰白色固体 (43mg,22%收率)。

[0641] $[MH]^+ = 206$

[0642] 3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0643] 将3-(甲氧基甲基)-1-(4-((2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)苄基)-1H-吡唑-4-甲酸 (58mg,0.162mmol)、2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐 (40.2mg,0.163mmol) 和HATU (68.3mg,0.180mmol) 悬浮在无水DCM (3mL) 中,向其中加入三乙胺 (91μL,0.653mmol),超声处理,然后在室温搅拌3小时。在减压下除去溶剂并将剩余物用氯化铵溶液 (5mL) 猝灭,产生浅褐色固体,将其在室温搅拌过周末。将固体在减压下过滤,用水洗涤,在减压下干燥,然后置于干燥器中在50℃达3小时。分离所需产物3-,乙氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸2-二氟甲基-6-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺 (74mg,83%收率),为自由流动的奶油状固体。

[0644] $[MH]^+ = 541.2$

[0645] NMR (d^6 -DMSO) δ 3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, $J=1.4, 6.7$ Hz), 6.39 (1H, dt, $J=1.0, 9.2$ Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, $J=0.7, 2.1, 6.8$ Hz), 8.08 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 8.22 (1H, s)

[0646] 参考例G

[0647] 5-溴甲基-2-氟-吡啶

[0648] 将2-氟-5-甲基吡啶 (5.0g,45mmol) 溶解在1,2-二氯乙烷 (120mL) 中。向该溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (9.61g,54mmol) 和偶氮二异丁腈 (739mg,4.5mmol)。将反应在回流 (95

℃) 搅拌5小时然后将反应冷却至室温。将反应混合物用CHCl₃ (50mL) 稀释并用饱和NaHCO₃ (1x 20mL)、水(1x20mL) 洗涤,之后用盐水(1x 20mL) 洗涤,干燥(Na₂SO₄) 并通过PS纸过滤并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法(二氧化硅) 纯化,用10%EtOAc,90%Pet.Ether洗脱,得到无色油状物,其被鉴定为是5-溴甲基-2-氟-吡啶,5.9g,69%收率。

[0649] [MH]⁺=191.876

[0650] NMR(CDC13): 4.46 (2H, s), 6.93 (1H, dd, J=8.4, 3.0Hz), 7.84 (1H, td, J=7.8, 2.6Hz), 8.23 (1H, d, J=2.2Hz)

[0651] 1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯

[0652] 将3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(1.57g, 7.53mmol) 溶解在DMF (20mL) 中,加入5-溴甲基-2-氟-吡啶(1.3g, 6.84mmol) 和碳酸铯(6.69g, 20.53mmol)。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,将该溶液用水(1x 30mL)、盐水(1x 30mL) 洗涤,干燥(Na₂SO₄) 并通过PS纸过滤并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法(二氧化硅) 纯化,用85%Pet.Ether、15%EtOAc洗脱,得到白色泡沫状固体(1.26g, 58%收率),其被鉴定为是1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯。

[0653] [MMeCN]⁺=358.75

[0654] 1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸

[0655] 将1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸乙酯(1.26g, 3.97mmol) 溶解在THF (50mL) 和水(5mL) 中,然后加入氢氧化锂(476mg, 19.86mmol)。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剩余物置于EtOAc (50mL) 中。萃取水层并用1M HCl酸化至pH2并用CHCl₃ (3x 50mL) 萃取。将合并的萃取物用水(1x 30mL) 洗涤,之后用盐水(1x 30mL) 洗涤,干燥(Na₂SO₄) 并通过PS纸过滤并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法(二氧化硅) 纯化,用3%MeOH,97%CHCl₃洗脱,得到无色油状物,其被鉴定为是1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸,946mg, 82%收率。

[0656] [MH]⁺=289.82

[0657] 1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸

[0658] 将1-(6-氟-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸(300mg, 1.04mmol) 溶解在二噁烷(25mL) 和吡咯烷(2mL) 中,并将反应混合物在80℃ 搅拌18小时。完成后,将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,将该溶液用水(1x 30mL)、盐水(1x 30mL) 洗涤,干燥(Na₂SO₄) 并通过PS纸过滤并在真空中蒸发。将剩余物通过色谱法纯化,用1%AcOH,9%MeOH,90%CHCl₃洗脱,得到白色泡沫状固体(267mg, 76%收率),其被鉴定为是1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸。

[0659] [MH]⁺=340.72

[0660] 1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺

[0661] 在0℃将2-氟-3-甲氧基-苄胺盐酸盐(56mg, 0.294mmol) 和1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸(100mg, 0.294mmol) 合并并置于DCM (10mL) 中。向该溶液中加入HOBt (48mg, 0.353mmol)、三乙胺(205μL, 1.469mmol) 和水溶性碳二亚胺(79mg, 0.411mmol)。使反应温热至室温并搅拌3天。将反应用CHCl₃ (50mL) 稀释并加入饱和NaHCO₃水溶液(20mL)。将有机层分离,干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗产物通过色谱法纯化,

用MeOH/DCM洗脱,得到所需产物1-(6-吡咯烷-1-基-吡啶-3-基甲基)-3-三氟甲基-1H-吡啶-4-甲酸2-氟-3-甲氧基-苯甲酰胺,为白色固体,95mg,68%收率。

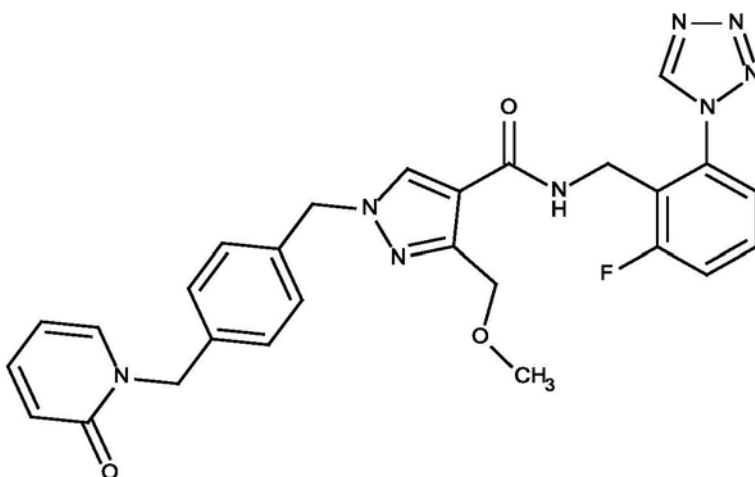
[0662] $[MH]^+ = 478.0$

[0663] 1H NMR (DMSO) δ : 1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 8.74 (1H, t, $J = 5.8$ Hz)

[0664] 参考例H

[0665] N- {[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺

[0666]



[0667] $[M+H]^+ = 529.3$

[0668] 1H NMR: (d6-DMSO) 3.18 (3H, s), 4.26 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.42 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.18 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 9.84 (1H, s)

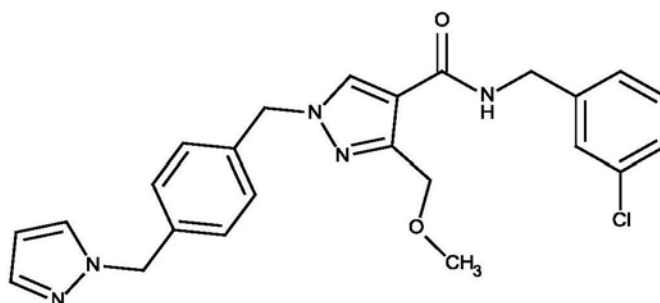
[0669] IC_{50} (人PKA1) = 1.1nM

[0670] IC_{50} (人KLK1) = >40,000nM

[0671] 参考例I

[0672] 与来自W0 2013/111108的实施例7类似。

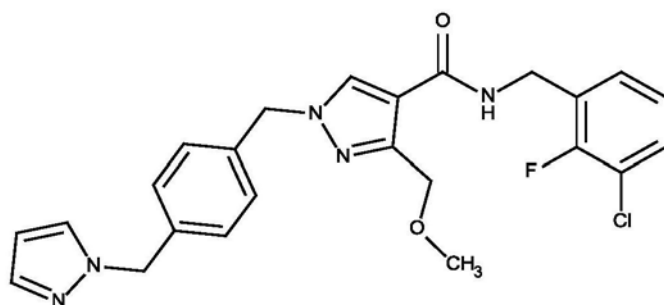
[0673]



[0674] 参考例J

[0675] 与来自W0 2013/111108的实施例27类似。

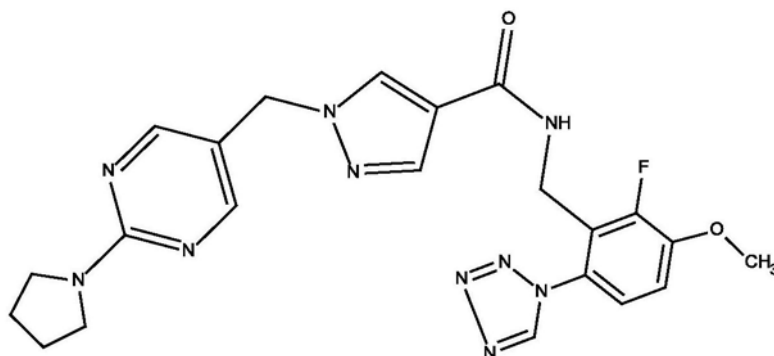
[0676]



[0677] 参考例K

[0678] 与本发明的实施例79类似。

[0679]

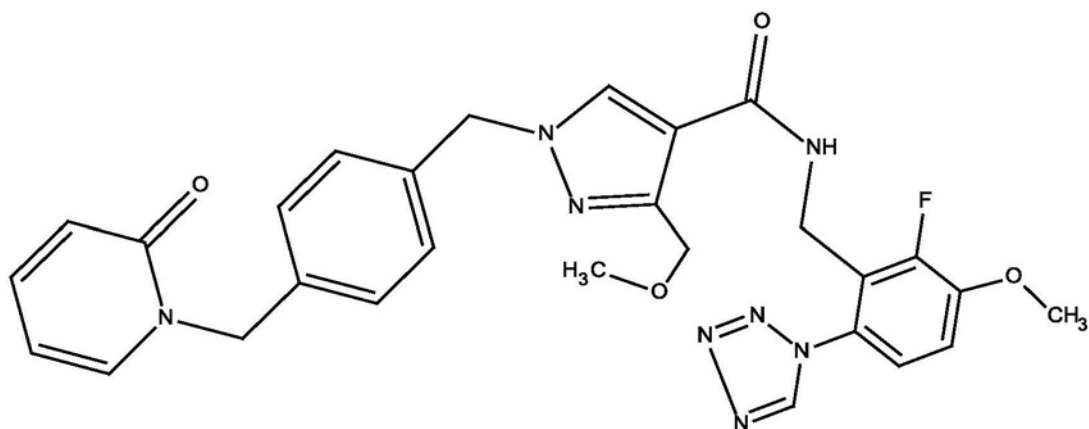


[0680] 本发明的实施例

[0681] 实施例39

[0682] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0683]



[0684] A. 6-叔丁氧基羰基氨基-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲酯

[0685] 将6-溴-2-氟-3-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.0g, 7.6mmol) 溶解在二噁烷 (50mL) 中。加入氨基甲酸叔丁酯 (980mg, 8.4mmol)、4,5-(双(二苯膦基)-9,9-二甲基咕吨 (440mg, 0.76mmol)、乙酸钼 (II) (171mg, 0.76mmol) 和碳酸铯 (4.95g, 15.2mmol) 并将反应混合物在氮环境下在100℃搅拌18小时,之后将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释,通过硅藻土过滤并且用EtOAc (50mL) 洗涤剩余物。将合并的滤液在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂10%EtOAc、90%Pet Ether,得到黄色油状物,其在静置后固化并且被鉴定为6-叔丁氧基羰基氨基-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲酯 (2.09g, 6.97mmol, 92%)。

[0686] B. (3-氟-2-羟甲基-4-甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

[0687] 将6-叔丁氧基羰基氨基-2-氟-3-甲氧基-苯甲酸甲酯(480mg, 1.6mmol)溶解在THF(50mL)中并且在氮下冷却至0℃。逐滴加入硼氢化锂在THF(1.6mL, 3.21mmol)中的2M溶液。在室温18小时之后,缓慢加入饱和氯化铵水溶液并且用EtOAc(3x 50mL)萃取反应混合物。将合并的有机萃取物用水(1x30mL)、盐水(1x30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂60%EtOAc、40%Pet Ether,得到白色固体,其被鉴定为(3-氟-2-羟甲基-4-甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(426mg, 1.57mmol, 98%)。

[0688] $[\text{MH}]^+ = 277.7$

[0689] C. (6-氨基-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇

[0690] 将(3-氟-2-羟甲基-4-甲氧基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(426mg, 1.57mmol)溶解在二噁烷(50mL)中的4M HCl中。在室温一小时之后,将溶剂在真空中除去,得到白色固体,其被鉴定为(6-氨基-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇(320mg, 1.54mmol, 98%)。

[0691] D. (2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苯基)-甲醇

[0692] 将(6-氨基-2-氟-3-甲氧基-苯基)-甲醇(320mg, 1.54mmol)溶解在乙酸(20mL)中。加入原甲酸三甲酯(491mg, 4.62mmol)和叠氮化钠(301mg, 4.62mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时,之后将反应混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(2x 100mL)萃取。将该溶液用水(1x30mL)、盐水(1x30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂60%EtOAc、40%Pet Ether,得到黄色油状物,其被鉴定为(2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苯基)-甲醇(160mg, 0.71mmol, 46%)。

[0693] $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.2$

[0694] E. 1-(2-溴甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑

[0695] 将(2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苯基)-甲醇(160mg, 0.71mmol)溶解在二氯甲烷(50mL)中。向该溶液中加入三溴化磷(386mg, 1.43mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时并用 CHCl_3 (100mL)稀释,用饱和 NaHCO_3 (1x30mL)、水(1x30mL)、盐水(1x30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中蒸发,得到白色固体,其被鉴定为1-(2-溴甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑(其在不进行进一步纯化的情况下使用)(204mg, 71mmol, 100%)。

[0696] $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 330.1$

[0697] F. 1-(2-叠氮基甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑

[0698] 将1-(2-溴甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑(205mg, 0.71mmol)溶解在DMF(20mL)中。加入叠氮化钠(93mg, 1.43mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时,之后将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释。将该溶液用水(1x30mL)、盐水(1x30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂60%Pet Ether、40%EtOAc,得到白色固体,其被鉴定为1-(2-叠氮基甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑(128mg, 0.51mmol, 72%)。

[0699] $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+ = 291.2$

[0700] G. 2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苄胺

[0701] 将1-(2-叠氮基甲基-3-氟-4-甲氧基-苯基)-1H-四唑(128mg, 0.51mmol)溶解在MeOH(40mL)中将该溶液在10%Pd/C(50mg)上在大气压下氢化2小时,之后将催化剂通过硅藻土滤除并且将剩余物用MeOH(100mL)洗涤。将合并的滤液在真空中蒸发,得到黄色油状

物,其被鉴定为2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苄胺(100mg,0.45mmol,87%)。

[0702] H.N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0703] 将3-甲氧基甲基-1-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基甲基)-苄基]-1H-吡唑-4-甲酸(65mg,0.18mmol)溶解在DCM(30mL)中。在室温加入(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)(84mg,0.22mmol)和N,N-二异丙基乙胺(48mg,0.37mmol)。在20min之后,加入2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苄胺(43mg,0.19mmol)并且将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物用CHCl₃(50mL)稀释并且用饱和NaHCO₃(aq)(1x30mL)、水(1x30mL)、盐水(1x30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且在真空中蒸发,得到黄色油状物。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂5%MeOH、95%CHCl₃,得到白色固体,其被鉴定为标题化合物(111mg,0.2mmol,47%)。

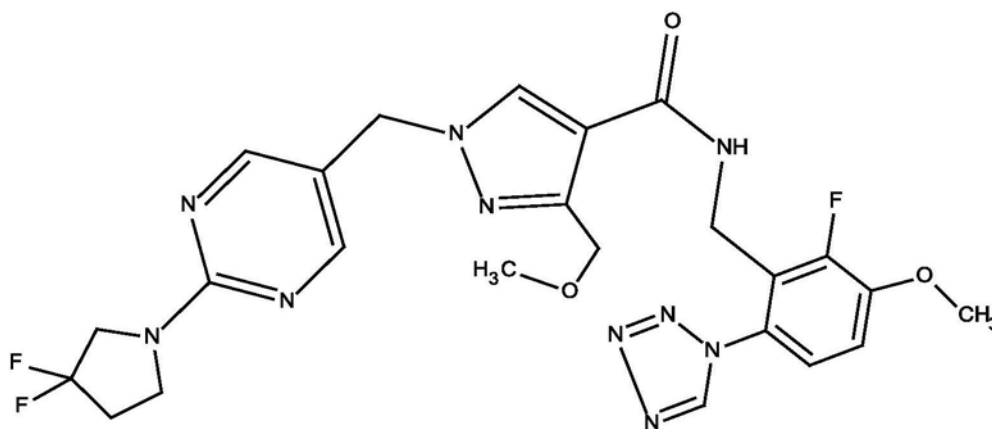
[0704] [MH]⁺=559.4

[0705] ¹H NMR: (d6-DMSO) δ: 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J=4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19 (2H, d, J=8.2Hz), 7.24 (2H, d, J=8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J=6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J=5.2Hz), 9.73 (1H, s)

[0706] 实施例86

[0707] 1- {[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0708]



[0709] A. 2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-甲酸乙酯

[0710] 2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(1.5g,8.04mmol)溶解在二噁烷(50mL)中。加入3,3-二氟吡咯烷盐酸盐(1.73g,12.06mmol)和三乙胺(2.44g,24.1mmol)并且将反应混合物在80℃搅拌18小时,之后将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释。将该溶液用水(1x 30mL)、盐水(1x 30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂1%MeOH、99%CHCl₃,得到浅黄色固体,其被鉴定为2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4g,5.44mmol,68%收率)。

[0711] [MH]⁺=258.2

[0712] B. [2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基]-甲醇

[0713] 将2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-甲酸乙酯(1.4g,5.44mmol)溶解在甲苯

(50mL) 中。将该溶液在氮下冷却至 -78°C 并且逐滴加入 DIBAL (在甲苯中的 1M 溶液) (16.33mL, 16.33mmol)。在该温度下 90 分钟之后, 使反应温热至室温并搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0°C 并且逐滴加入 2M HCl, 之后加入冰水 (50mL)。将沉淀通过硅藻土滤除并且将滤液用碳酸钠碱化至 pH9。将有机层分离并且将水层用 EtOAc (3x 100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (1x 30mL)、盐水 (1x 30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂 4% MeOH、96% CHCl_3 , 得到白色固体, 其被鉴定为 [2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基]-甲醇 (650mg, 3.02mmol, 55% 收率)。

[0714] $[\text{MH}]^+ = 216.3$

[0715] C. 乙酸 2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲酯

[0716] 将 [2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基]-甲醇 (650mg, 3.02mmol) 溶解在 DCM (50mL) 中。将该溶液冷却至 0°C , 加入乙酸酐 (463mg, 4.53mmol)、4-(二甲基氨基) 吡啶 (185mg, 1.51mmol) 和吡啶 (1.2g, 15.1mmol)。使反应混合物达到室温并且在室温搅拌 2 小时, 之后将反应混合物用 CHCl_3 (50mL) 稀释, 用水 (1x 30mL)、盐水 (1x 30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂 80% Pet. Ether、20% EtOAc, 得到白色固体, 其被鉴定为乙酸 2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲酯 (737mg, 2.87mmol, 95% 收率)。

[0717] $[\text{MH}]^+ = 258.2$

[0718] D. 2-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-5-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯

[0719] 将乙酸 2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲酯 (695mg, 2.7mmol) 溶解在干燥乙腈 (50mL) 中。向该溶液中加入 3-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (CAS no. 318496-66-1 (根据在 W0 2012/009009 中描述的方法合成)) (460mg, 2.7mmol) 和三氟甲磺酸三甲基硅酯 (1.076mL, 5.95mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌 18 小时, 之后将溶剂在真空中除去并且将剩余物溶解在 EtOAc (50mL) 中, 用水 (1x 30mL)、盐水 (1x 30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且在真空中蒸发。将剩余物通过快速色谱法 (二氧化硅) 纯化, 洗脱剂梯度为 30% Pet. Ether、70% EtOAc 至 100% EtOAc, 得到两种异构产物。流动更快的产物被鉴定为是非所需的区域异构体。流动较慢的产物得到黄色油状物并被鉴定为是 2-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-5-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (210mg, 0.57mmol, 21% 收率)。

[0720] $[\text{MH}]^+ = 368.3$

[0721] E. 1-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸

[0722] 将 2-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-5-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯 (210mg, 0.57mmol) 溶解在 THF (50mL) 和水 (5mL) 中。加入氢氧化锂 (68mg, 2.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 之后将反应混合物在真空中浓缩并且将剩余物用 1M HCl 酸化至 pH2 并且用 CHCl_3 (3x 50mL) 萃取。将合并的萃取物用水 (1x 30mL)、盐水 (1x 30mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中蒸发, 得到白色固体, 其被鉴定为 1-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸 (130mg, 0.37mmol, 64% 收率)。

[0723] $[\text{MH}]^+ = 354.2$

[0724] F.1- {[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0725] 将1-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)-嘧啶-5-基甲基]-3-甲氧基甲基-1H-吡唑-4-甲酸(130mg,0.37mmol)溶解在DCM(30mL)中。在室温加入(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)(167mg,0.44mmol)和N,N-二异丙基乙胺(143mg,1.1mmol)。在20min之后,加入2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苄胺(90mg,0.40mmol)并且将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物用CHCl₃(50mL)稀释并且用饱和NaHCO₃(aq)(1x 30mL)、水(1x 30mL)、盐水(1x 30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且在真空中蒸发,得到黄色油状物。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂4%MeOH、96%CHCl₃,得到白色固体,其被鉴定为1-[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺(112mg,0.2mmol,55%收率)。

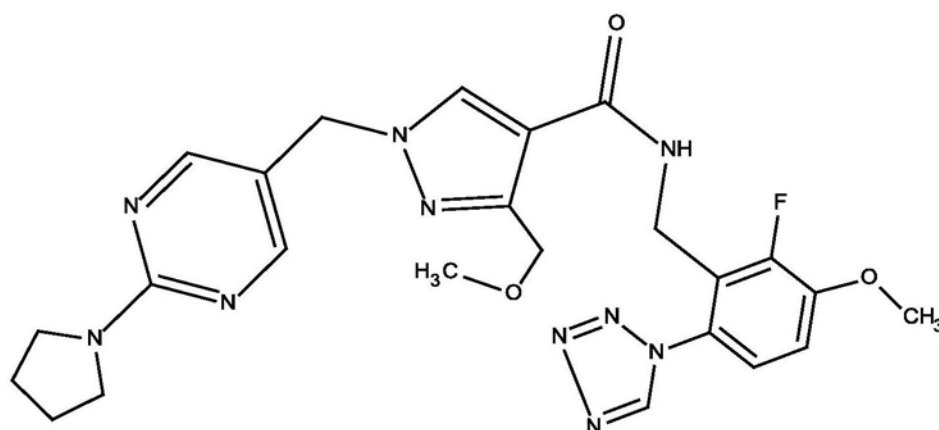
[0726] [MH]⁺=559.3

[0727] ¹H NMR (d6-DMSO) δ:2.50-2.57 (2H,m), 3.18 (3H,s), 3.69 (2H,t,J=7.4Hz), 3.87 (2H,t,J=12.2Hz), 3.94 (3H,s), 4.22 (2H,d,J=4.7Hz), 4.41 (2H,s), 5.15 (2H,s), 7.37-7.41 (2H,m), 8.09 (1H,s), 8.14 (1H,t,J=5.2Hz), 8.41 (2H,s), 9.73 (1H,s)

[0728] 实施例79

[0729] N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺

[0730]



[0731] A.N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}吡唑-4-甲酰胺

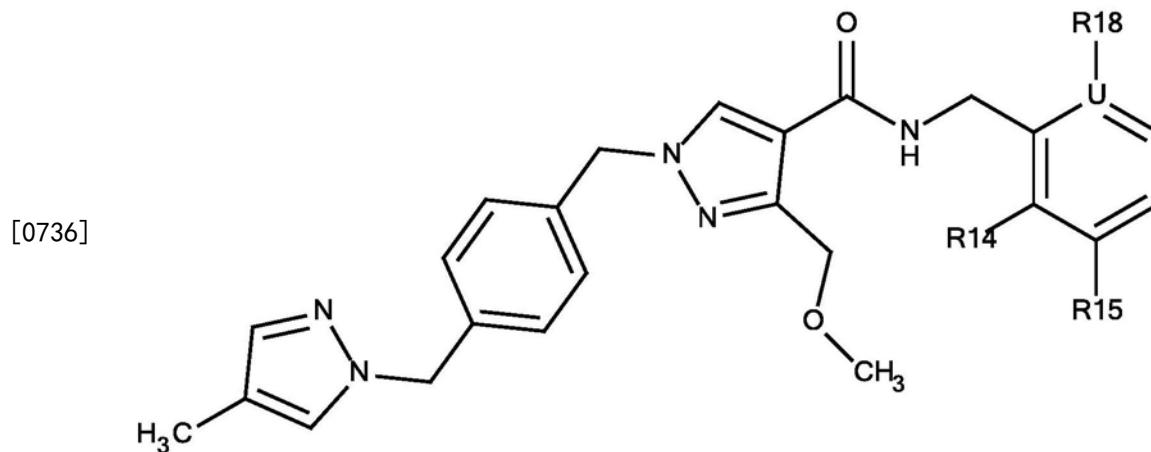
[0732] 将3-甲氧基甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-嘧啶-5-基甲基)-1H-吡唑-4-甲酸(CAS no.1938129-73-7(根据在WO 2016083816中描述的方法合成))(200mg,0.63mmol)溶解在DCM(30mL)中。在室温加入(2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)(287mg,0.76mmol)和N,N-二异丙基乙胺(244mg,1.89mmol)。在20min之后,加入2-氟-3-甲氧基-6-四唑-1-基-苄胺(143mg,0.64mmol)并且将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物用CHCl₃(50mL)稀释并且用饱和NaHCO₃(aq)(1x 30mL)、水(1x 30mL)、盐水(1x 30mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且在真空中蒸发,得到黄色油状物。将剩余物通过快速色谱法(二氧化硅)纯化,洗脱剂4%MeOH、96%CHCl₃,得到白色固体,其被鉴定为N- {[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-[2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲

基}吡唑-4-甲酰胺(230mg,0.44mmol,70%收率)。

[0733] $[MH]^+ = 523.4$

[0734] 1H NMR (d6-DMSO) δ : 1.89-1.92 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.45 (4H, t, $J=6.7Hz$), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, $J=4.6Hz$), 4.42 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, t, $J=4.9Hz$), 8.33 (2H, s), 9.73 (1H, s)

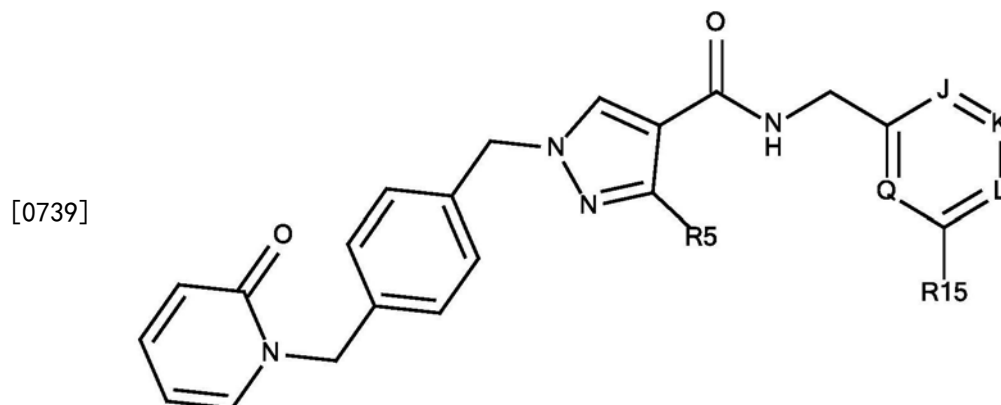
[0735] 表1



[0737]

实施例编号	R14	R15	R18	U	游离碱MW	$[M+H]^+$
1	F	MeO	无	N	478.5	479.3

[0738] 表2

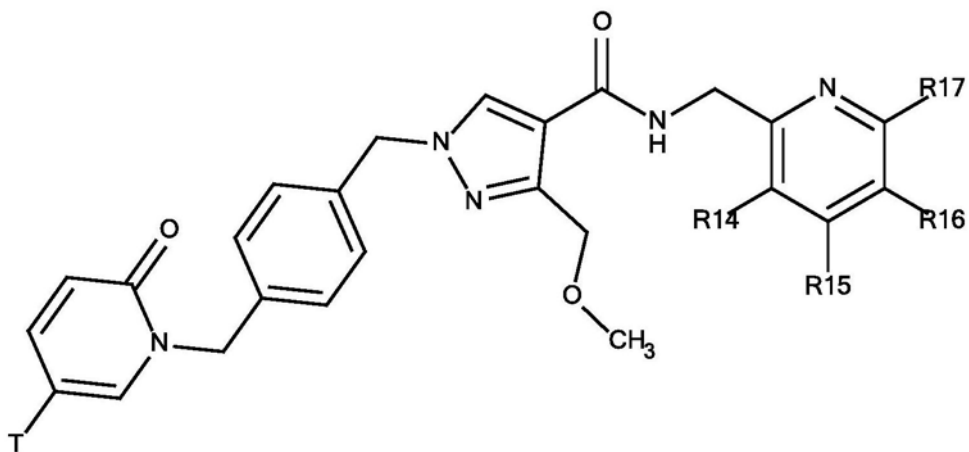


[0740]

实施例 编号	R5	Q	R15	L	K	J	游离碱 MW	[M+H] ⁺
2	CH ₂ OMe	C-F	MeO	CH	N	N	492.5	
3	CH ₂ OMe	C-H	MeO	CH	N	N	474.5	
4	CH ₂ OMe	C-H	MeO	N	CH	N	474.5	475.3
5	NH ₂	C-F	MeO	CH	CH	N	462.5	463.3
6	CF ₃	C-F	MeO	CH	CH	N	515.5	516.3
7	NMe ₂	C-F	MeO	CH	CH	N	490.5	491.4
8	CH ₂ OMe	C-H	MeO	N	CH	C-CN	498.5	499.3
9	CH ₂ OMe	C-F	MeO	N	CH	C-CN	516.5	
10	CH ₂ OMe	N	MeO	CH	CH	N	474.5	475.3

[0741] 表3

[0742]



[0743]

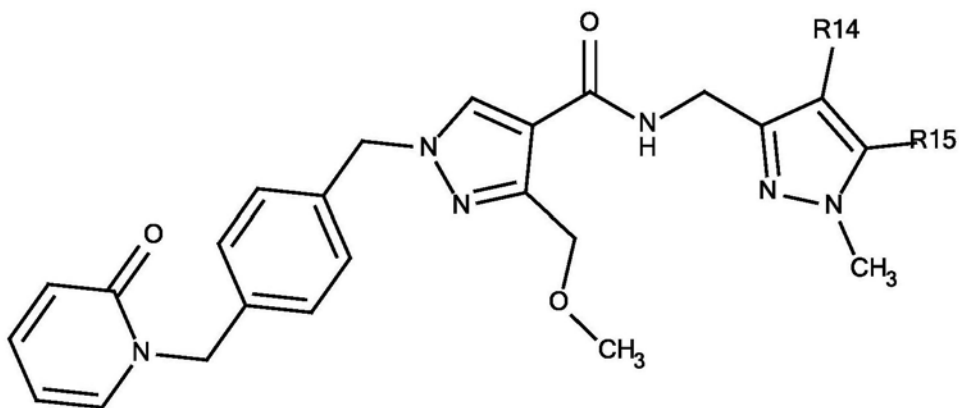
实施例 编号	T	R14	R15	R16	R17	游离碱 MW	[M+H] ⁺
11	H	Me	OMe	Me	H	501.6	502.4
12	H	CN	OMe	H	H	498.5	
13	H	CN	H	H	H	468.5	469.3
14	H	CHF ₂	OMe	H	H	523.5	
15	H	H	OMe	Cl	H	508.0	
16	H	CN	H	Cl	H	503.0	525.3 [M+Na] ⁺
17	H	F	H	Cl	H	495.9	496.3
18	H	F	Cl	H	H	495.9	
19	H	F	H	Me	H	475.5	
20	H	H	OMe	Me	H	487.6	488.3
21	H	CN	H	Me	H	482.5	
22	H	Me	OMe	H	H	487.6	488.3
23	H	CN	H	H	OMe	498.5	
24	H	F	OMe	H	CHF ₂	541.5	
25	H	F	OMe	CHF ₂	H	541.5	
26	H	F	H	F	H	479.5	480.3
27	H	F	H	H	Me	475.5	476.3

[0744]

28	H	F	Me	H	H	475.5	476.3
29	H	Cl	Me	H	H	492.0	492.3
30	F	F	OMe	H	H	509.5	510.3

[0745] 表4

[0746]



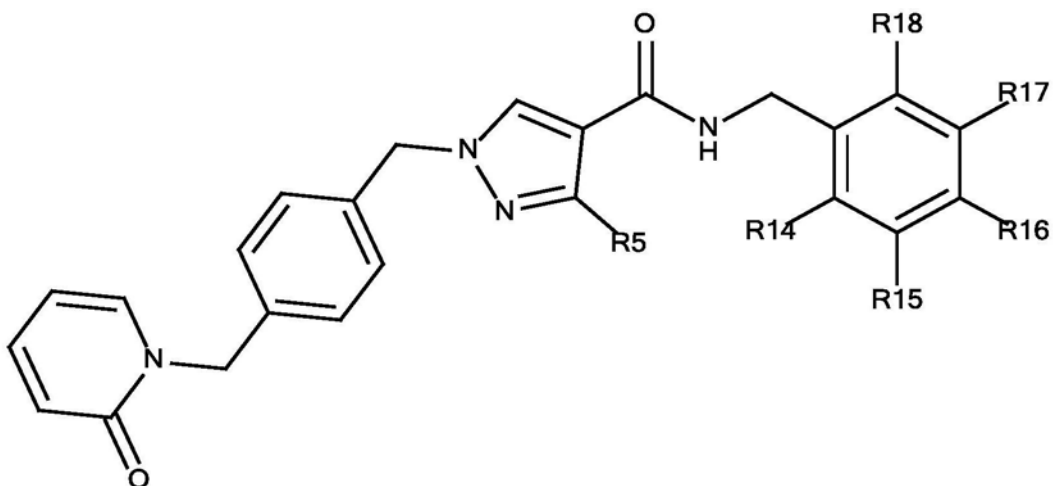
[0747]

实施例编号	R14	R15	游离碱MW	[M+H] ⁺
31	H	OMe	476.5	477.4
32	Cl	OMe	511.0	
33	Me	OMe	490.6	
34	Cl	H	480.9	481.2

[0748]

表5

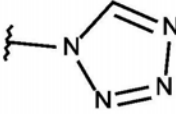
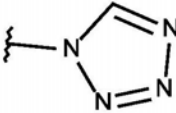
[0749]



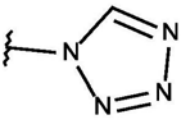
[0750]

实施例编号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游离碱MW	[M+H] ⁺
-------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-------	--------------------

[0751]

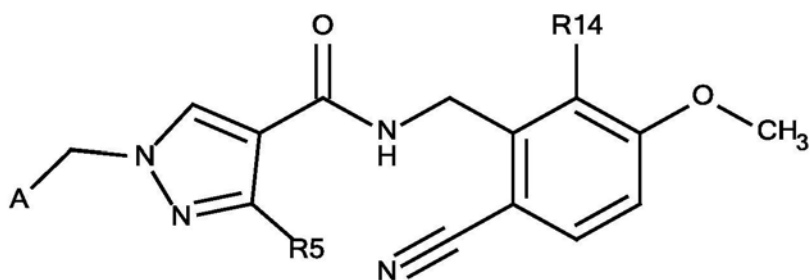
35	NH ₂	F	OM _e	H	H	F	479.5	480.3
36	CH ₂ OM _e	F	OM _e	H	OM _e	F	538.5	
37	CH ₂ OM _e	CN	H	H	OM _e	H	497.5	498.3
38	CH ₂ OM _e	CN	OM _e	H	H	H	497.5	498.3
39	CH ₂ OM _e	F	OM _e	H	H		558.6	559.4
40	CH ₂ OM _e	H	OM _e	H	H		540.6	541.4
41	CH ₂ OM _e	H	OM _e	H	H	Me	486.6	487.4
42	CH ₂ OM _e	F	OM _e	H	H	CONH ₂	533.6	534.4
43	NH ₂	F	OM _e	H	H	CN	486.5	487.3
44	NMe ₂	F	OM _e	H	H	CN	514.6	515.4
45	NH ₂	H	OM _e	H	H	CN	468.5	
46	NMe ₂	H	OM _e	H	H	CN	496.6	
47	NH ₂	H	OM _e	H	H	CF ₃	511.5	

[0752]

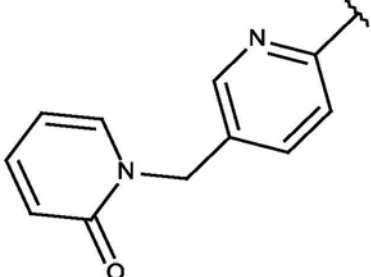
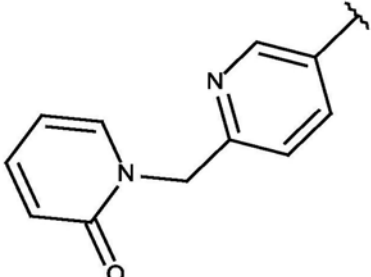
48	NH ₂	H	OM e	H	H	CHF ₂	493.5	
49	CH ₂ OM e	H	F	H	H		528.5	529.3
50	NMe ₂	F	OM e	H	H	F	507.5	

[0753] 表6

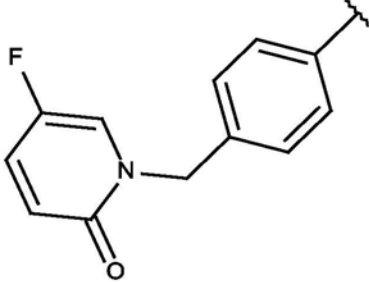
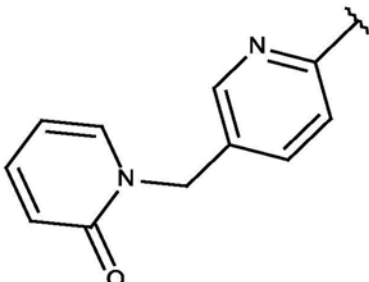
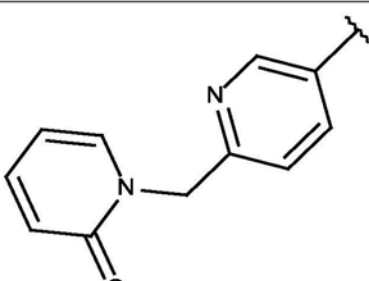
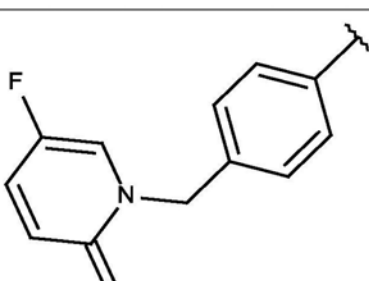
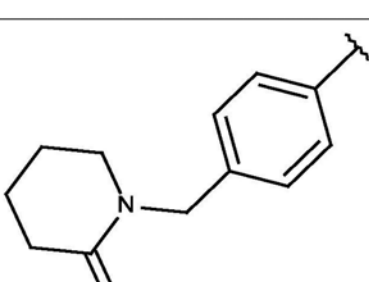
[0754]



[0755]

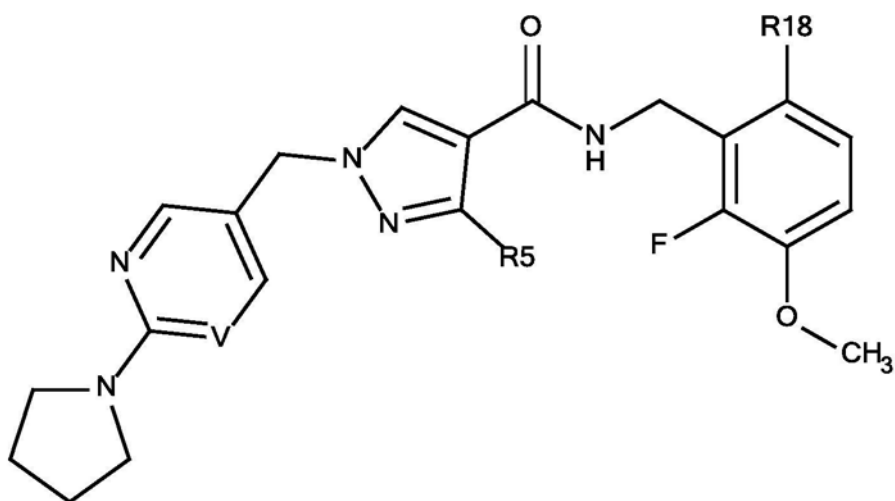
实施例 编号	A	R5	R14	游离碱 MW	[M+H] ⁺
51		CH ₂ OMe	F	516.5	517.3
52		CH ₂ OMe	F	516.5	517.3

[0756]

53		CH ₂ OMe	F	533.5	534.3
54		CH ₂ OMe	H	498.5	
55		CH ₂ OMe	H	498.5	
56		CH ₂ OMe	H	515.5	
57		CH ₂ OMe	F	519.6	520.2

[0757] 表7

[0758]



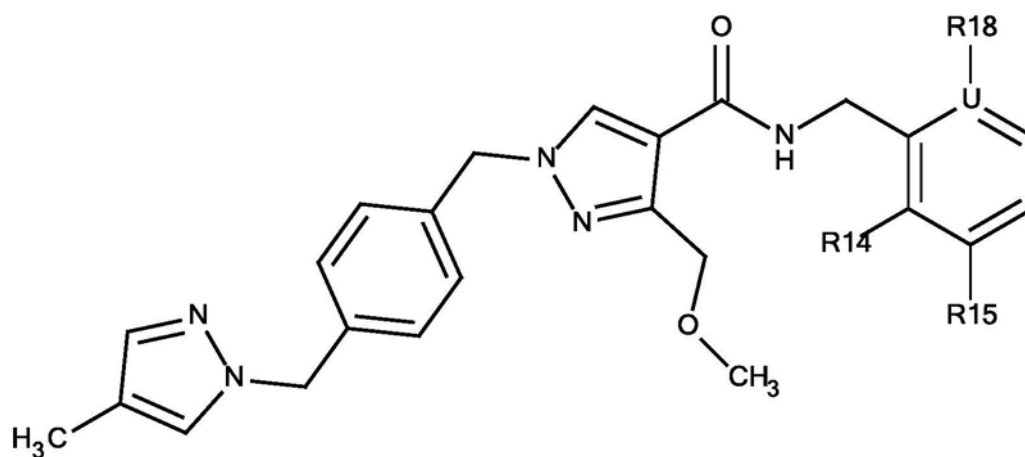
[0759]

实施例编号	V	R5	R18	游离碱MW	[M+H] ⁺
58	N	CH ₂ OMe	CN	479.5	480.3
59	N	CF ₃	CN	503.5	

[0760]

表1a

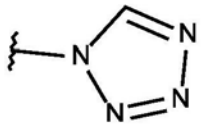
[0761]



[0762]

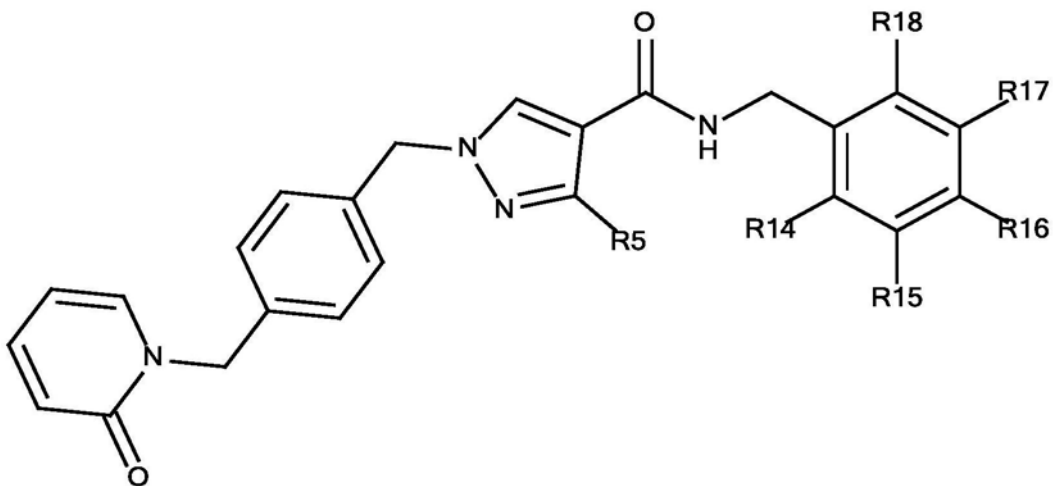
实施例编号	R14	R15	R18	U	游离碱 MW	[M+H] ⁺
60	F	MeO		C	545.6	546.4
61	H	MeO		C	527.6	528.4

[0763]

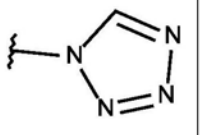
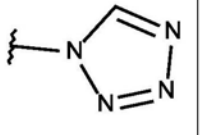
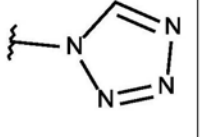
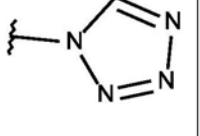
实施例编号	R14	R15	R18	U	游离碱 MW	[M+H] ⁺
62	F	H		C	515.5	

[0764] 表5a

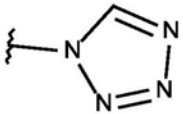
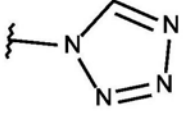
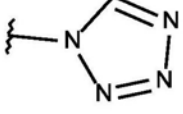
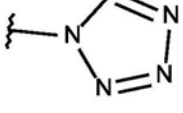
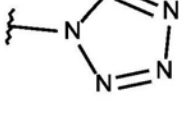
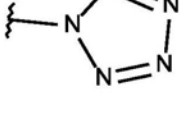
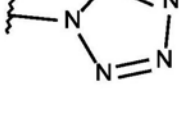
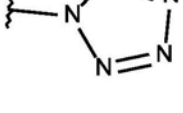
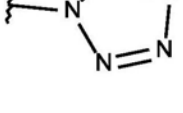
[0765]



[0766]

实施例编号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游离碱 MW	[M+H] ⁺
63	CF ₃		H	H	OMe	H	564.5	
64	CF ₃		H	H	H	F	552.5	553.3
65	NH ₂		H	H	OMe	F	529.5	
66	NH ₂		H	H	OMe	H	511.5	

[0767]

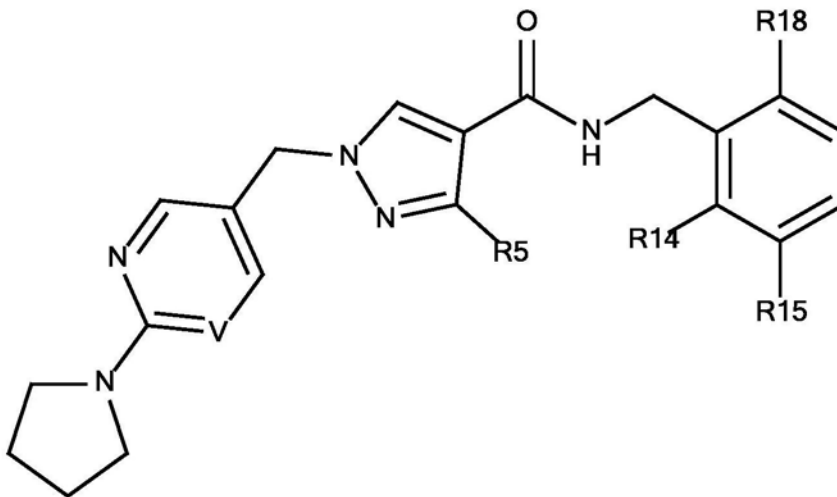
实施例 编号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游离碱 MW	[M+H] ⁺
67	NH ₂		H	H	H	F	499.5	
68	NMe ₂		H	H	OMe	F	557.6	
69	NMe ₂		H	H	OMe	H	539.6	
70	NMe ₂		H	H	H	F	527.6	
71	NH ₂		H	H	Cl	H	516.0	516.3
72	CH ₂ OMe		H	H	Cl	H	545.0	545.3
73	CH ₂ OMe		H	H	H	Cl	545.0	545.3
74	CH ₂ OMe		H	H	H	H	510.6	511.3
75	CH ₂ OMe		H	H	H	Me	524.6	

[0768]

实施例 编号	R5	R14	R15	R16	R17	R18	游离碱 MW	[M+H] ⁺
76	CH ₂ OMe	CN	H	H	H	F	485.5	

[0769] 表7a

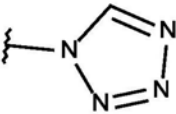
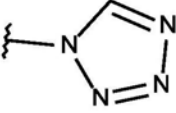
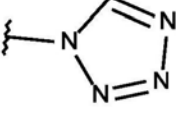
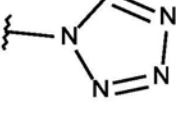
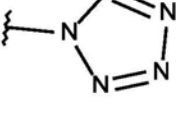
[0770]



[0771]

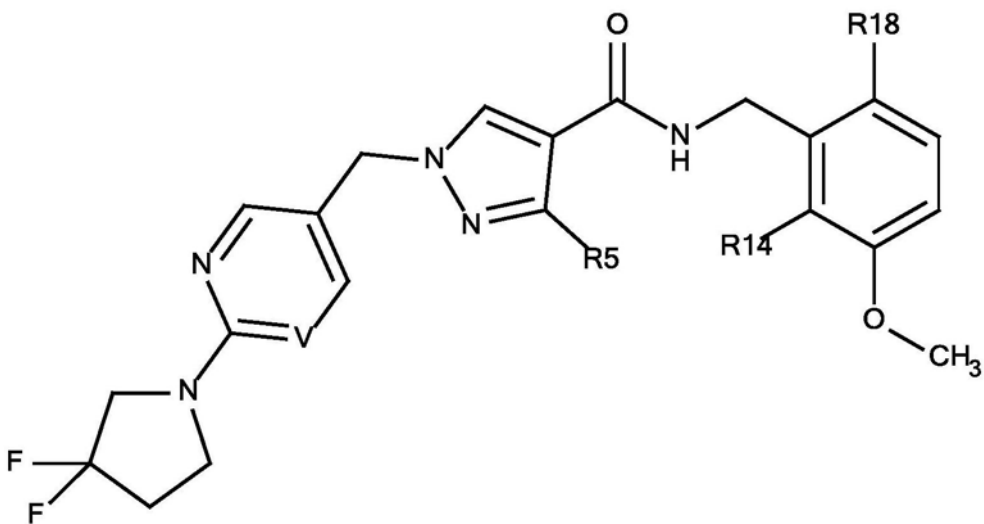
实施例 编号	V	R5	R14	R15	R18	游离碱 MW	[M+H] ⁺
77	CH	CH ₂ OMe	F	OMe		521.5	522.4
78	CH	CH ₂ OMe	H	OMe		503.6	
79	N	CH ₂ OMe	F	OMe		522.5	523.4
80	N	CH ₂ OMe	H	OMe		504.5	505.4

[0772]

实施例 编号	V	R5	R14	R15	R18	游离碱 MW	[M+H] ⁺
81	CH	CH ₂ OMe	F	H		491.5	
82	N	CH ₂ OMe	F	H		492.5	
83	CH	CF ₃	F	OMe		545.5	546.1
84	CH	CF ₃	H	OMe		527.5	
85	CH	CF ₃	F	H		515.5	

[0773] 表7b

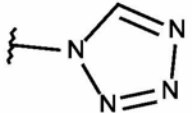
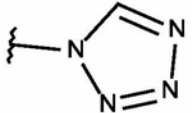
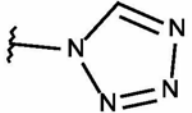
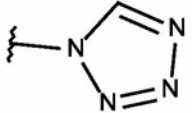
[0774]



[0775]

实施例编号	V	R5	R14	R18	游离碱	[M+H] ⁺
-------	---	----	-----	-----	-----	--------------------

[0776]

					MW	
86	N	CH ₂ OMe	F		558.5	559.3
87	CH	CH ₂ OMe	F		557.5	558.1
88	N	CH ₂ OMe	H		540.5	541.2
89	CH	CH ₂ OMe	H		539.5	

[0777] 表8:化合物名称

[0778]

实施例 编号	名称
1	N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
2	N-[(4-氟-5-甲氧基哒嗪-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
3	3-(甲氧基甲基)-N-[(5-甲氧基哒嗪-3-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
4	3-(甲氧基甲基)-N-[(6-甲氧基嘧啶-4-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
5	3-氨基-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0779]

实施例 编号	名称
6	N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺
7	3-(二甲基氨基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
8	N-[(5-氰基-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
9	N-[(5-氰基-3-氟-2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
10	3-(甲氧基甲基)-N-[(4-甲氧基嘧啶-2-基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
11	N-[(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
12	N-[(3-氰基-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
13	N-[(3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
14	N-{{3-[(二氟甲基)-4-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
15	N-[(5-氯-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
16	N-[(5-氯-3-氰基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺

[0780]

实施例 编号	名称
17	N-[(5-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
18	N-[(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
19	N-[(3-氟-5-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
20	N-[(4-甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
21	N-[(3-氰基-5-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
22	N-[(4-甲氧基-3-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
23	N-[(3-氰基-6-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
24	N-{[6-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
25	N-{[5-(二氟甲基)-3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
26	N-[(3,5-二氟吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
27	N-[(3-氟-6-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺

[0781]

实施例 编号	名称
28	N-[(3-氟-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
29	N-[(3-氯-4-甲基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
30	1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-[(3-氟-4-甲氧基吡啶-2-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺
31	N-[(5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
32	N-[(4-氯-5-甲氧基-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
33	N-[(5-甲氧基-1,4-二甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
34	N-[(4-氯-1-甲基吡啶-3-基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
35	3-氨基-N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
36	N-[(2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
37	N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
38	N-[(2-氰基-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺

[0782]

实施例 编号	名称
39	N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
40	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
41	N-[(5-甲氧基-2-甲基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
42	N-[(6-氨基甲酰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
43	3-氨基-N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
44	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
45	3-氨基-N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
46	N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
47	3-氨基-N-{[5-甲氧基-2-(三氟甲基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
48	3-氨基-N-{[2-(二氟甲基)-5-甲氧基苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
49	N-{[5-氟-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0783]

实施例 编号	名称
50	N-[(2,6-二氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(二甲基氨基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
51	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
52	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
53	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺
54	N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({5-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-2-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
55	N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({6-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]吡啶-3-基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
56	N-[(2-氰基-5-甲氧基苯基)甲基]-1-({4-[(5-氟-2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(甲氧基甲基)吡啶-4-甲酰胺
57	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺
58	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡啶-4-甲酰胺
59	N-[(6-氰基-2-氟-3-甲氧基苯基)甲基]-1-{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}-3-(三氟甲基)吡啶-4-甲酰胺
60	N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡啶-4-甲酰胺

[0784]

实施例 编号	名称
61	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
62	N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(4-甲基吡唑-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
63	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺
64	N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺
65	3-氨基-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
66	3-氨基-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
67	3-氨基-N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
68	3-(二甲基氨基)-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
69	3-(二甲基氨基)-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
70	3-(二甲基氨基)-N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
71	3-氨基-N-{[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0785]

实施例 编号	名称
72	N-{[5-氯-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
73	N-{[2-氯-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
74	3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)-N-{[2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}吡唑-4-甲酰胺
75	3-(甲氧基甲基)-N-{[2-甲基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
76	N-[(2-氰基-6-氟苯基)甲基]-3-(甲氧基甲基)-1-({4-[(2-氧代吡啶-1-基)甲基]苯基}甲基)吡唑-4-甲酰胺
77	N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺
78	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺
79	N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺
80	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺
81	N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺
82	N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)-1-{{2-(吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基}甲基}吡唑-4-甲酰胺

[0786]

实施例 编号	名称
83	N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺
84	N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺
85	N-{[2-氟-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-1-{[6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰胺
86	1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺
87	1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[2-氟-3-甲氧基-6-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺
88	1-{[2-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)嘧啶-5-基]甲基}-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺
89	1-{[6-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)吡啶-3-基]甲基}-N-{[5-甲氧基-2-(1,2,3,4-四唑-1-基)苯基]甲基}-3-(甲氧基甲基)吡唑-4-甲酰胺

[0787] 表9: 实施例的NMR数据 (溶剂d6DMSO)

[0788]

实施例 编号	化学位移
参考例 A	3.20 (3H, s), 3.71 (6H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.37 (1H, t, J = 2.3Hz), 6.40 (1H, dd, J = 9.2, 1.4Hz), 6.44 (2H, d, J = 2.3Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 9.1, 6.6, 2.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.24 (1H, s), 8.32 (1H, t, J = 5.9Hz).

[0789]

实施例 编号	化学位移
参考例 B	3.82 (3H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7Hz), 5.04 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, t, J = 0.7Hz), 6.86-6.87 (1H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.6Hz), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.9Hz).
参考例 C	3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.57 (2H, s), 6.87-6.91 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.1Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.9Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.7Hz), 8.37 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.92 (1H, d, J = 2.2Hz)
参考例 D	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.46-4.57 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, ddd, J = 0.7, 1.4, 9.2Hz), 7.17-7.28 (5H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 2.1, 6.6, 8.9Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.21-8.29 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.4Hz)
参考例 E	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 6.7, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.17-7.31 (5H, m), 7.40 (1H, ddd, J = 8.9, 6.6, 2.1Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.5Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.20 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.2Hz)
参考例 F	3.12 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.52-4.59 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.21 (1H, td, J = 1.4, 6.7Hz), 6.39 (1H, dt, J = 1.0, 9.2Hz), 7.15-7.44 (8H, m), 7.75 (1H, ddd, J = 0.7, 2.1, 6.8Hz), 8.08 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.22 (1H, s)

[0790]

实施例 编号	化学位移
参考例 G	1.90-1.94 (4H, m), 3.31-3.37 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.6Hz), 5.26(2H, s), 6.44 (1H, d, J = 8.6Hz), 6.85-6.90 (1H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3Hz), 8.36 (1H, d, J = 0.6Hz), 8.74 (1H, t, J = 5.8Hz)
1	1.98 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.4, 2.0Hz), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.16-7.23 (6H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 3.1Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.2Hz)
4	3.24 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.76 (1H, d, J = 0.7Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.2Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.72 (1H, d, J = 0.9Hz)
5	3.91 (3H, s), 4.46 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.34 (2H, s, br), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.15-7.18 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)
6	3.92 (3H, s), 4.49 (2H, dd, J = 5.6, 2.0Hz), 5.08 (2H, s), 5.40 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.16-7.25 (1H, m), 7.29 (4H, s), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.21 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.44 (1H, s), 8.70 (1H, t, J = 5.4Hz)

[0791]

实施例 编号	化学位移
7	2.69 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, dd, J = 5.9, 2.0Hz), 5.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.16-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.04 (2H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.32 (1H, t, J = 5.4Hz)
8	3.23 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.55 (2H, s), 5.08 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.84 (1H, s), 7.22-7.32 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, t, J = 5.7Hz) 8.66 (1H, s)
10	3.26 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 6.81 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.41-8.47 (2H, m)
11	2.28 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.59 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.24-7.29 (4H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.77 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.60 (1H, t, J = 5.0Hz)

[0792]

实施例 编号	化学位移
13	3.31 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.29 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.9, 4.9Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 7.9, 1.6Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.79 (1H, dd, J = 4.9, 1.6Hz)
16	3.25 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.66 (2H, d, J = 5.4Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.22 (1H, td, J = 6.6, 1.3Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.22-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4Hz), 8.64 (1H, t, J = 5.3Hz), 8.87 (1H, d, J = 2.4Hz)
17	3.25 (3H, s), 4.48-4.56 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.07 (1H, dd, J = 9.8, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.46-8.56 (2H, m)
20	2.20 (3H, s), 3.22 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.55 (2H, s), 4.63 (2H, d, J = 5.5Hz), 5.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 6.23 (1H, dt, J = 6.6, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.25-7.29 (4H, m), 7.41 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 2.1Hz), 7.45 (1H, br s), 7.78 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.27 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, t, J = 5.5Hz)

[0793]

实施例 编号	化学位移
22	2.11 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.7Hz), 7.22-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.6, 2.0Hz), 8.27-8.29 (2H, m), 8.43 (1H, t, J = 4.8Hz)
26	3.25 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.55 (2H, d, J = 5.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.44-8.47 (2H, m)
27	2.44 (3H, s), 3.24 (3H, s), 4.52-4.54 (4H, m), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.19-7.27 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.6, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.3Hz)
28	2.28 (3H, d, J = 1.0Hz), 3.26 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.56 (2H, dd, J = 5.0, 1.2Hz), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.22-7.30 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.23 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 5.2Hz)
29	2.38 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.49 (2H, d, J = 1.8Hz), 4.62 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.35 (1H, d, J = 4.9Hz), 7.38-7.45 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 4.8Hz), 8.48 (1H, t, J = 5.1Hz)

[0794]

实施例 编号	化学位移
30	3.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H s), 4.53 (2H, dd, J = 5.3, 2.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.19 (1H, t, J = 6.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.54-7.59 (1H, m), 8.02 (1H, t, J = 3.9Hz), 8.24 (1H, d, J = 5.5Hz), 8.26 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.3Hz)
31	3.23 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.27 (2H, s), 5.55 (1H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.8, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.41 (1H, ddd, J = 8.9, 6.7, 2.2Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 8.19 (1H, t, J = 5.5Hz), 8.23 (1H, s)
34	3.22 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.19-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.21-7.27 (4H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 7.89 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.24 (1H, s)
35	3.81 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.01 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.37 (2H, br.s), 6.22 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.00 (1H, td, J = 9.2, 1.7Hz), 7.11 (1H, td, J = 9.3, 5.5Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 2.0Hz), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, t, J = 5.2Hz)

[0795]

实施例 编号	化学位移
37	3.22 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.34 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.2Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 1.9Hz), 7.74 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 6.6Hz), 8.26 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz)
38	3.21 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 5.6Hz), 4.53 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.04 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.60 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.26 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 5.6Hz)
39	3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8Hz), 4.41 (2H, s), 5.06 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.20-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 1.9Hz), 8.11 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.73 (1H, s)
40	3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, t, J = 5.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.8, 2.0Hz), 8.19 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 9.76 (1H, s)

[0796]

实施例 编号	化学位移
41	2.20 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 5.5Hz), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.6Hz), 6.73 (1H, q, J = 2.8Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.6Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz), 7.25 (4H, q, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8Hz), 8.18 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.25 (1H, s)
42	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.51-4.52 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.18-6.22 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.20-7.30 (7H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.1Hz)
43	3.92 (3H, s), 4.50 (2H, d, J = 4.7Hz), 5.07 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.03 (2H, s), 6.21-6.25 (1H, m), 6.41 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.31 (5H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 1.2Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.6, 1.9Hz), 8.09 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 5.0Hz)
44	2.73 (6H, s), 3.92 (3H, s), 4.53 (2H, d, J = 5.1Hz), 5.06 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.21-6.24 (1H, m), 6.40 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.19-7.29 (5H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.04 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 4.9Hz)
49	3.20 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.22 (1H, dt, J = 6.6, 1.4Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.39 - 7.43 (3H, m), 7.65 - 7.68 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.5, 1.9Hz), 8.20 (1H, s), 8.35 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.85 (1H, s)

[0797]

实施例 编号	化学位移
51	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.53 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.09 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.1Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.5Hz), 7.39-7.44 (1H, m), 7.66-7.70 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0Hz)
52	3.20 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.50 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 5.0Hz), 5.15 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.24 (1H, td, J = 6.7, 1.3Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.1, 2.2Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.1Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.7, 1.8Hz), 8.24 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.7Hz)
53	3.21 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.51 (2H, d, J = 6.7Hz), 5.01 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.43 (1H, dd, J = 10.0, 5.4Hz), 7.20-7.22 (2H, m), 7.25-7.30 (3H, m), 7.53-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 1.3Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 3.2Hz), 8.20 (1H, s), 8.39 (1H, t, J = 5.2Hz)
57	1.69 (4H, t, J = 3.3 Hz), 2.26-2.29 (2H, m), 3.13-3.16 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.39 (3H, s), 4.46 (2H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.29 (2H, s), 7.17-7.22 (4H, m), 7.28 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, t, J = 5.1 Hz)

[0798]

实施例 编号	化学位移
58	1.89-1.92 (4H, m), 3.21 (3H, s), 3.43-3.46 (4H, m), 3.92 (3H, s), 4.51 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.13 (2H, s), 7.28 (1H, app.t, J = 8.5Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 1.3Hz), 8.16 (1H, s), 8.35 (2H, s), 8.37-8.39 (1H, m)
60	1.98 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.42 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.17 (4H, q, J = 6.6Hz), 7.22 (1H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 7.51 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.3Hz), 9.73 (1H, s)
61	1.98 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.28 (2H, s), 7.06-7.11 (2H, m), 7.18-7.23 (5H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.7Hz), 9.76 (1H, s)
64	4.25 (2H, d, J = 4.8Hz), 5.07 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.6Hz), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.65 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 6.7, 1.9Hz), 8.25 (1H, s), 8.51 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.80 (1H, s)
71	4.17 (2H, d, J = 5.8Hz), 5.05 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, dd, J = 9.8, 9.1Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 1.4Hz), 7.76 (1H, dd, J = 6.4, 1.9Hz), 7.93 (1H, s), 8.30 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.88 (1H, s)

[0799]

实施例 编号	化学位移
72	3.20 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 5.8Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.63 (3H, s), 7.75 (1H, dd, J = 7.0, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.34 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.87 (1H, s).
73	3.16(3H, s), 4.26 (2H, d, J = 5.0Hz), 4.42 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.19-6.23 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.19-7.26 (4H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 6.8, 2.1Hz), 7.82 (1H, dd, J = 7.6, 1.8Hz), 8.13 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 5.1Hz), 9.79 (1H, s)
74	3.19 (3H, s), 4.23 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.20-6.24 (1H, m), 6.39 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.38-7.43 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.62 (2H, d, J = 3.0Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.9, 1.9Hz), 8.19 (1H, s), 8.31 (1H, t, J = 5.8Hz), 9.86 (1H, s)
77	1.91 (4H, t, J = 6.52Hz), 3.18 (3H, s), 3.35 (4H, t, J = 8.6Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.42 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.40 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.33-7.43 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.16 (1H, t, J = 5.2Hz), 9.74 (1H, s)
79	1.89-1.92 (4H, m), 3.18 (3H, s), 3.45 (4H, t, J = 6.7Hz), 3.93 (3H, s), 4.21 (2H, d, J = 4.6Hz), 4.42 (2H, s), 5.10 (2H, s), 7.33-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.15 (1H, t, J = 4.9Hz), 8.33(2H, s), 9.73(1H, s)

[0800]

实施例 编号	化学位移
80	1.89-1.93 (4H, m), 3.19 (3H, s), 3.44-3.47 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 7.07 (1H, t, J = 2.8Hz), 7.09 (1H, s, J = 2.6Hz), 7.48 (1H, dd, J = 11.4, 3.2Hz), 8.15 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.8Hz), 8.31-8.34 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.76 (1H, s)
83	1.90-1.94 (4H, m), 3.35 (4H, t, J = 6.6Hz), 3.94 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 4.4Hz), 5.22 (2H, s), 6.43 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.34-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.4Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.18 (1H, s), 8.48 (1H, t, J = 5.0Hz), 9.70 (1H, s)
86	2.50-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.69 (2H, t, J = 7.4Hz), 3.87 (2H, t, J = 12.2Hz), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.7Hz), 4.41 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.37-7.41 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, t, J = 5.2Hz), 8.41 (2H, s), 9.73 (1H, s)
87	2.46-2.57 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.59 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.80 (2H, t, J = 8.9Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.42 (2H, s), 5.14 (2H, s), 3.59 (1H, d, J = 8.6Hz), 7.33-7.41 (2H, m), 7.50 (1H, dd, J = 7.7, 2.3Hz), 8.06 (1H, s), 3.59 (1H, d, J = 2.2Hz), 8.14 (1H, t, J = 5.3 Hz), 9.74 (1H, s)
88	2.51-2.57 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.70 (2H, t, J = 7.3Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (2H, t, J = 13.1Hz), 4.16 (2H, d, J = 5.7Hz), 4.48 (2H, s), 5.19 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 2.5Hz), 7.09 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.18 (1H, s), 8.27 (1H, t, J = 5.6Hz), 8.45 (2H, s), 9.77 (1H, s)

[0801] 生物学方法

[0802] 式(I)的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:

[0803] 血浆激肽释放酶的IC₅₀的确定

[0804] 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25℃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 IC_{50} 值。

[0805] 从此测定获得的数据显示在表10中。

[0806] 血浆激肽释放酶的 K_i 的确定

[0807] 使用标准公开的方法(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)确定血浆激肽释放酶体外抑制活性。将人血浆激肽释放酶(Protogen)与10种浓度的试验化合物和横跨至少 $1/2 \times K_m$ 至 $5 \times K_m$ 的范围的8种浓度的荧光底物H-DPro-Phe-Arg-AFC在25℃温育。通过测量在410nm的荧光的变化来确定残留酶活性(初始反应速率)。使用GraphPad Prism中的混合模型抑制等式(基于RA Copeland,Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery(药物发现中的酶抑制剂的评价),Wiley 2005中的等式3.2)确定试验化合物的 K_i 值。混合模型等式包括竞争性、反竞争性和非竞争性抑制作为特殊情况 and α 的参数以表明抑制的机制。

[0808] 从此测定获得的数据显示在表11中。

[0809] 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)的化合物抑制KLK1的能力可以使用以下生物学测定确定:

[0810] 对于KLK1的 IC_{50} 的确定

[0811] 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25℃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 IC_{50} 值。

[0812] 从此测定获得的数据显示在表10中。

[0813] 对于针对相关酶FXIa的抑制活性进一步筛选所选的化合物。式(I)的化合物抑制FXIa的能力可以使用以下生物学测定确定:

[0814] 确定对FXIa的%抑制

[0815] 体外FXIa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)。将人FXIa(Enzyme Research Laboratories)在25℃与荧光底物Z-Gly-Pro-Arg-AFC和40 μ M的测试化合物一起温育(或备选地,在各种试验化合物浓度下从而确定 IC_{50})。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 IC_{50} 值。

[0816] 从此测定获得的数据显示在表10中。

[0817] 使用标准公开的方法(参见例如Shori等,Biochem.Pharmacol.,1992,43,1209;Baeriswyl等,ACS Chem.Biol.,2015,10(8)1861;Bouckaert等,European Journal of Medicinal Chemistry 110(2016)181)确定因子XIIa体外抑制活性。人因子XIIa(Enzyme Research Laboratories)在25℃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。

[0818] 从此测定获得的数据显示在表10中。

[0819] 表10

[0820]

实施例编号	IC ₅₀ (人 PKal) nM	IC ₅₀ (人 KLK1) nM	IC ₅₀ (人 FXIa) nM	%抑制 @ 40 M (人 FXIa)	IC ₅₀ (人 FXIIa) nM
参考例 A	698	>10000	>40,000	0	
参考例 B	8.7	>10000	>40,000	8	>40,000

[0821]

实施例编号	IC ₅₀ (人 PKal) nM	IC ₅₀ (人 KLK1) nM	IC ₅₀ (人 FXIa) nM	%抑制 @ 40 M (人 FXIa)	IC ₅₀ (人 FXIIa) nM
参考例 C	2580	>10000	>40,000	3	
参考例 D	3.3	>40000	>40,000	0	>40,000
参考例 E	0.6	>40000	>40,000	28	>40,000
参考例 F	6.8	>40000	>40,000	14	
参考例 G	742	>10000	>40,000	10	
参考例 H	1.1	>40,000	>40,000		>40,000
来自 WO 2013/111108 的实施例 7	2034	>40,000	>40,000		>40,000
参考例 I	2017	>40,000	>40,000		>40,000
来自 WO 2013/111108 的实施例 14	110	>4000	>40,000		>40,000
来自 WO 2013/111108 的实施例 27	731	>40000	>40,000		>40,000
参考例 J	2869	>40,000	>40,000		>40,000
1	26.1	>40,000	>40,000		>40,000
4	2303	>4000	>40,000		>4,000
5	2.0	>40000	>40,000		>40,000

[0822]

实施例编号	IC ₅₀ (人 PKal) nM	IC ₅₀ (人 KLK1) nM	IC ₅₀ (人 FXIa) nM	%抑制 @ 40 M (人 FXIa)	IC ₅₀ (人 FXIIa) nM
6	3.2	>4000	>40,000	2	>4,000
7	18.0	>40000	>40,000		>40,000
8	162	>4000	>40,000		>4,000
10	2450	>40000	>40,000		>40,000
11	35.0	>40000	>40,000		>40,000
13	2952	>4000	>40,000		>4,000
16	187	>40000	>40,000		>40,000
17	143	>40000	>40,000		>40,000
20	3223	>40000	>40,000	0	>40,000
22	4.9	>40000	>40,000	5	>40,000
26	1760	>40000	>40,000		>40,000
27	775	>40000	>40,000		>40,000
28	163	>40000	>40,000		>40,000
29	217	>40000	>40,000		>40,000
30	6.7	>40000	>40,000	7	>40,000
31	462	>40000	>40,000		>40,000
34	709	>40000	>40,000		
35	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
37	283	>40000	>40,000	7	>40,000

[0823]

实施例编号	IC ₅₀ (人 PKal) nM	IC ₅₀ (人 KLK1) nM	IC ₅₀ (人 FXIa) nM	%抑制 @ 40 M (人 FXIa)	IC ₅₀ (人 FXIIa) nM
38	301	>4000	>40,000		>4,000
39	0.6	>4000	3700	91	>4000
40	0.4	>40000	>40000	20	>40000
41	149	>4000	>40,000		>4,000
42	3.6	>4000	>40,000		>4,000
43	0.6	>4000	>40000	27	>4,000
44	8.8	>80000	>40000	32	>40000
49	15.9	>4000	>40,000		>4000
51	21.3	>4000	>40,000		>4,000
52	6.4	>4000	>40,000		>4,000
53	1.7	>40000	>40,000	5	>40,000
57	27.9	>40,000	>40,000		>40,000
58	57.0	>40000	8500		>40,000
60	0.9	>40000	4700	90	>40000
61	1.7	>4000	>40,000		>4000
64	0.6	>4000	>40,000		>4000
71	0.3	>4000	4600		>4000
72	0.7	>4000	10600	53%抑制 @ 12.7 M	>4000

[0824]

实施例编号	IC ₅₀ (人 PKal) nM	IC ₅₀ (人 KKL1) nM	IC ₅₀ (人 FXIa) nM	%抑制 @ 40 M (人 FXIa)	IC ₅₀ (人 FXIIa) nM
73	23.1	>4000	>40,000		>4000
74	17.6	>40000	>40000	8	>40000
77	1.4	>40000	235	100	>40000
参考例 K	2.0	>40000	76		>40000
79	1.5	>40000	127	96	>40000
80	10.6	>4000	779		>4000
83	0.3	>40,000	230		>40,000
86	1.7	>40000	477	99	>40000
87	0.8	>40000	161		>40000
88	8.3	>40000	4880		>40000

[0825] 表11

[0826]

实施例编号	Ki	α
参考例 B	6.7 nM	48
参考例 H	0.52 nM	108
来自 WO 2013/111108 的实施例 14	139 nM	4×10^{17}
22	1.9 nM	29
39	0.26 nM	1.7
40	0.10 nM	2.2

[0827]	实施例编号	Ki	α
	60	0.30 nM	1.6
	72	0.16 nM	6.0
	77	0.17 nM	4.2
	79	0.38 nM 和 0.23 nM (两个单独测定)	7.08 和 2.16 (两个单独测定)
	80	2.4 nM	14.8
	83	0.53 nM	2.24
	86	0.28 nM	2.78
	88	2.9 nM	1×10^{22}

[0828] 酶选择性的确定

[0829] 使用适当荧光底物测定人丝氨酸蛋白酶纤维蛋白溶酶、凝血酶和胰蛋白酶的酶活性。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Km通过Michaelis-Menten方程的标准转换确定。以底物Km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)。

[0830] 从这些测定获得的数据示于在下表12中：

[0831] 表12 (选择性数据)

[0832]	实施例编号	IC50 (nM)		
		纤维蛋白溶酶	凝血酶	胰蛋白酶
	6	>40000	>40000	>40000
	30	>40000	>40000	>40000
	35	>40000	>40000	>40000

[0833]

37	>40000	>40000	>40000
39	31200	19300	>40000
40	>40000	>40000	>40000
43	>40000	>40000	>40000
53	>40000	>40000	>40000
72	>40000	39200	>40000
74	>40000	>40000	>40000
79	12010	7310	>40000

[0834] 溶解度数据

[0835] 在水和0.1N HCl (aq) 中确定溶解度。在37℃在摇床 (500rpm) 上,将试验化合物以1mg/mL温育24小时。在1、4和24小时选取样品并且以15,000g离心10min。通过LCMS针对标准曲线确定上清液中的试验化合物浓度。

[0836]

实施例编号	0.1N HCl (aq) (mg/mL)	水 (mg/mL)
22	0.90	0.06
30	0.94	0.29
35	0.04	0.02
39	0.019	0.007
72	0.046	0.046
79	0.924	0.093
86	0.05	0.001

[0837] 体外ADME数据

[0838] 使用Caco-2模型针对口服吸收确定体外通透性。根据标准公开的方法 (Wang Z, Hop C.E., Leung K.H. 和 Pang J. (2000) J Mass Spectrom 35 (1) ;71-76) 对方法进行调整。在其中在应用于通透性测定之前向每个插入物接种200,000个细胞并且保持3天的Biocoat™ HTS纤维状胶原蛋白24孔多孔插入物系统 (1.0μm, PET膜, Corning 354803) 中建立Caco-2单层。对于该测定来说,将50μM试验化合物加入至插入物的顶面并且在37℃在摇床 (120rpm) 上温育1小时。通过在1小时温育之后借助LCMS测量两个区室中的试验物品来确定顶部到基底外侧的输送。通过两种方法确认Caco-2单层的完整性, (i) 实验前后跨上皮电阻 (transepithelial electrical resistance, TEER) 的比较和 (ii) 荧光黄通量 (Lucifer Yellow flux) 的评估。

[0839] 使用标准公开的方法 (Obach RS (1999) Drug Metab Dispos 27 (11) ;1350-135) 确定内在清除率。将大鼠或人肝脏微粒体 (0.5mg/mL; Corning) 与5μM试验化合物在37℃在摇

床 (150rpm) 上温育。在0、6、12、18、24和60min选取样品并且通过LCMS针对校准曲线确定试验化合物浓度。使用由Obach (Obach RS等 (1997) J Pharmacol Exp Ther 283:46-58.) 或 Lau (Lau YY等 (2002) .Drug Metab Dispos 30:1446-1454) 描述的方法计算内在清除率 (Clint)。

[0840]

实施例编号	人肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	大鼠肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	Caco-2 (Papp $\times 10^{-6} \text{ cm/s}$)
参考例 H	25	94	12
来自 WO 2013/111108 的 实施例 7	58	62	8
参考例 I	77	153	15
来自 WO 2013/111108 的 实施例 27	71	72	7

[0841]

实施例编号	人肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	大鼠肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	Caco-2 (Papp $\times 10^{-6} \text{ cm/s}$)
参考例 J	110	187	12
1	33	52	28
5	3	6	2
6	42	30	17
7	22	8	10
22	25	68	25
30	20	22	24
35	24	15	7
37	48	73	20
39	29	19	6
40	22	47	5
42	8	11	4
43	10	5	2
44	162	101	17
49	18	36	6
51	30	25	3
52	16	8	5
53	104	77	13
58			26

[0842]

实施例编号	人肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	大鼠肝脏微粒体 (Clint $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白)	Caco-2 (Papp $\times 10^{-6} \text{ cm/s}$)
60	90	114	25
61	55	132	22
64	35	94	6
71	17	17	1
72	32	72	6
73			4
74			2
77	29	82	28
参考例 K			3
79	4	23	19
80	14	54	23
83			23
86	4	35	16
87			4

[0843] 血浆蛋白结合 (PPB) 和预测清除率

[0844] 使用ThermoScientific™ Pierce™快速平衡透析技术(具有插入物的单用途板, 8K MWCO) 确定血浆中未结合的分數。将5 μM 试验化合物掺入至人或大鼠血浆(300 μL) 中并且在37 $^{\circ}\text{C}$ 在以1200rpm振荡的情况下针对146.5mM磷酸盐缓冲液(500 μL) 透析5小时。在温育之前选取来自非透析血浆的参考样品以能够评估回收率(recovery)。在血浆和缓冲室中通过LCMS针对校准曲线确定试验化合物浓度。使用标准方法(Waters NJ等(2008) J Pharm Sci 97(10);4586-95) 确定血浆中未结合的分數。结果作为百分血浆蛋白结合(%PPB) 给出。

[0845] 使用充分搅拌模型(well-stirred model) (Rowland M, Benet LZ和Graham GG. Clearance concepts in pharmacokinetics (药物动力学中的清除率概念). J Pharmacokinet Biopharm. (1973) 1:123-136.), 即可以用于外推体外数据的多种模型之

一,计算预测血浆清除率(Clp)。模型假设药物在肝脏内瞬间并且完全混合并且是内在清除率、肝血流和血液中药物的游离分数的函数。以mL/min/kg表示的预测血浆清除率作为肝血流(LBF)的百分比给出。

[0846]

实施例编号	%PPB (人)	%PPB (大鼠)	体内预测人 Clp (%LBF)	体内预测大鼠 Clp (%LBF)
参考例 H	84	87	14	26
5	77	64	3	5
6	87	95	24	6
22	92	>99	7	<1.6
30	82	97	12	1
35	96	99	7	1
37	92	95	16	11
39	78	89	21	5
40	76	87	17	14
43	88	92	8	2
53	90	96	35	10
60	91	97	35	12

[0847]

实施例编号	%PPB (人)	%PPB (大鼠)	体内预测人 Clp (%LBF)	体内预测大鼠 Clp (%LBF)
61	92	96	4	15
64	92	91	19	33
72	90	94	14	12
77	97	>99	3	<2.0
79	91	95	1	3
80	92	96	4	6
86	90	97	2	3

[0848] 药物动力学

[0849] 在雄性Sprague-Dawley大鼠中的单个口服剂量后,进行表13中的化合物的药物动力学研究以评估药物动力学。给予两只大鼠5mL/kg的标称2mg/mL (10mg/kg) 在赋形剂中的测试化合物的组合物的单次口服剂量。在用药后,收集24小时内的血液样品。取样时间为5、15和30分钟,然后是1、2、4、6、8和12小时。在收集后,将血液样品离心并通过LCMS分析血浆级分中的测试化合物浓度。从这些研究获得的口服暴露数据在以下显示:

[0850] 表13:口服暴露数据

[0851]

实施例编号	载体	口服剂量 (mg/kg)	C 最大 (ng/mL)	T 最大 (min)
参考例 B	10% DMSO / 10% 克列莫佛(cremophor) / 80% SWFI	9.5	351	60
参考例 D	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80%	10.5	1534	180

[0852]

实施例编号	载体	口服剂量 (mg/kg)	C 最大 (ng/mL)	T 最大 (min)
	SWFI			
参考例 E	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	5.5	397	30
6	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	2.2	1802	30
22	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	9.1	1025	60
30	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	4.3	756	38
39	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	8.0	187	30
77	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	7.0	845	90
79	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	11.3	807	45
86	10% DMSO / 10% 克列莫佛 / 80% SWFI	5.0	981	30