



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102036989 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 200980118584. X

(22) 申请日 2009. 03. 20

(30) 优先权数据

0801585 2008. 03. 21 FR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 11. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2009/000298 2009. 03. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/144392 FR 2009. 12. 03

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

(72) 发明人 丹妮尔·德佩雷蒂 扬妮克·伊瓦诺
戴维·马科尼克

纳萨利·拉科托阿里索

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 封新琴

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 213/28 (2006. 01)

C07D 233/56 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

A61P 19/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

FR 2903105 A1, 2008. 01. 04, 说明书第 1 页
第 4 行 - 第 7 页第 3 行、第 17-19 页表 1.FR 2903107 A1, 2009. 01. 04, 说明书第 1 页
第 4 行 - 第 7 页第 3 行、第 13-16 页表 1.

Erin F. DiMauro et al..

Microwave-Assisted Preparation of Fused
Bicyclic Heteroaryl Boronates: Application
in One-Pot Suzuki Couplings. 《JOURNAL OF
ORGANIC CHEMISTRY》. 2006, 第 71 卷 (第 10 期),
第 3959-3962 页.

审查员 李虎强

权利要求书 6 页 说明书 49 页

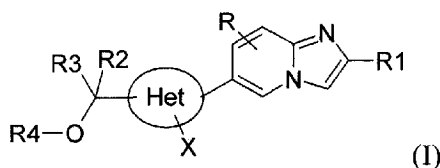
(54) 发明名称

6- 杂芳基咪唑并 [1, 2-a] 吡啶的多取代衍生物及其制备方法和治疗用途

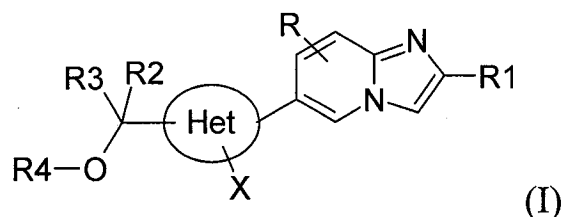
(57) 摘要

本发明披露式 (I) 化合物, 其中 R_1 为苯基、萘基、杂芳基或杂环基, 这些基团任选取代有一个或多个原子或基团; Het 表示含有 5 至 6 个原子的单环杂芳基, 其中 1 至 3 个杂原子选自 N、O 和 S; X 为 1 至 3 个取代基, 所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、NRaRb、硝基或氰基, 所述 (C_1-C_{10}) 烷基任选取代有一个或多个选自以下的基团: 卤素、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 卤代烷氧基、NRaRb 或羟基; 在咪唑并 [1, 2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 为 1 至 4 个取代基, 所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基和 (C_1-C_{10}) 烷氧基; R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子; 任选取代有 R_f 基团的 (C_1-C_{10}) 烷基;

或任选取代的芳基, 式 (I) 化合物为碱或酸加成盐。本发明用在治疗中且用在合成方法中。



1. 碱形式或与酸形成的加成盐形式的式 (I) 化合物：



其中

R_1 表示苯基或杂芳基, 这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团: 卤素、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基或羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基, 及 R_1 通过芳族碳与咪唑并 [1,2-a] 吡啶连接, 所述杂芳基为含有包括 1 个 N 杂原子在内的 10 个原子的二环芳族基团;

Het 表示含有包括 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子在内的 5 至 6 个原子的单环杂芳基;

X 表示氢;

在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个取代基, 所述取代基彼此相同或不同并选自氢和 (C_1-C_{10}) 烷基;

R_2 和 R_3 彼此独立表示:

氢原子;

R_4 表示:

氢原子。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其特征在于:

R_1 表示苯基、喹啉基或异喹啉基, 这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的基团或原子: 卤素、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基和羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基。

3. 权利要求 1 的碱形式或与酸形成的加成盐形式的式 (I) 化合物, 其特征在于:

R_1 表示苯基、喹啉基或异喹啉基, 这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团: 卤素、甲氧基、羟基甲基和甲基磺酰基;

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基;

X 表示氢;

在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个氢原子或甲基;

R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子;

R_4 表示氢原子。

4. 权利要求 3 的式 (I) 化合物, 其特征在于:

在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3 位的 R 表示 1 个氢原子或 1 个甲基。

5. 权利要求 1 的碱形式或与酸形成的加成盐形式的式 (I) 化合物, 其特征在于:

R_1 表示苯基或喹啉基, 这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子: 卤素;

Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基或噻唑基;

X 表示氢;

R 为氢;

R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子;

R₄ 表示氢原子。

6. 权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其选自:

- {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基} 甲醇;
- {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-基} 甲醇;
- {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {6-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-3-基} 甲醇;
- {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-5-基} 甲醇;
- {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-4-基} 甲醇;
- {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇;
- [5-(2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基] 甲醇及其盐酸盐;
- [2-(2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基] 甲醇及其盐酸盐;
- [4-(2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基] 甲醇及其盐酸盐;
- [4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基] 甲醇及其盐酸盐;
- {4-[2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基} 甲醇及其盐酸盐;
- [2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基] 甲醇;
- [5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基] 甲醇;
- {5-[2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-3-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- [5-(2-(喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基] 甲醇;
- [5-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基] 甲醇;
- [4-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基] 甲醇;
- [5-(3-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基] 甲醇;
- {5-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {4-[2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇;
- {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇;
- {4-[2-(4-甲基磺酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;
- {5-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇;

- {5-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇;
- {5-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇;
- {5-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇;
- {5-[2-(4-甲基磺酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇;
- {4-[2-(4-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(2,4-二氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇;
- {4-[2-(4-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {4-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {5-[2-(3-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇;
- {4-[2-(4-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- {4-[2-(3-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇;
- [4-(2-(喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-噻唑-2-基]甲醇;
- [4-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-噻唑-2-基]甲醇。

7. 药物,其特征在于其含有权利要求1至6中任一项的式(I)化合物或该化合物与药用酸形成的加成盐。

8. 药物组合物,其特征在于其含有权利要求1至6中任一项的式(I)化合物或该化合物的药用盐及至少一种药用赋型剂。

9. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防神经变性疾病的药物中的用途。

10. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防脑损伤和癫痫的药物中的用途。

11. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防精神病的药物中的用途。

12. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防炎性疾病的药物中的用途。

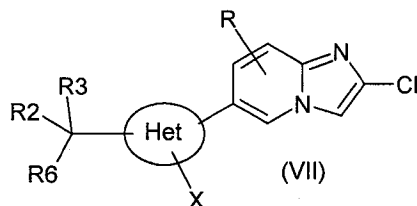
13. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防骨质疏松症和癌症的药物中的用途。

14. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防帕金森病、阿尔茨海默病、 τ 病变和多发性硬化的药物中的用途。

15. 权利要求1至6中任一项的式(I)化合物在制备用于治疗 and 预防精神分裂症、抑郁、精神活性物质依赖和注意力缺陷伴多动症的药物中的用途。

16. 合成权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法, 其包括使式 (VII) 化合物与 R1-Z 反应, 然后对所得产物进行脱保护,

式 (VII) 化合物为:

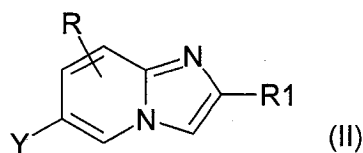


其中 R6 表示 OPG 基团, R2、R3、Het、X 和 R 如权利要求 1 中所定义, 及 GP 为保护羟基官能团的基团,

在 R1-Z 中, R1 如权利要求 1 中所定义, 及 Z 为硼衍生物或锡衍生物。

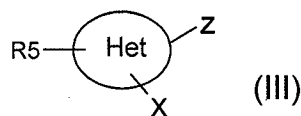
17. 合成权利要求 1 所定义的式 (I) 化合物的方法, 其包括使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应,

式 (II) 化合物为:



其中 R 和 R1 如权利要求 1 中所定义, 及 Y 为硼衍生物,

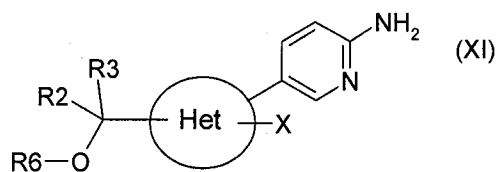
式 (III) 化合物为:



其中 R5 表示基团 $\text{R}_4\text{-O-C(R}_2\text{)(R}_3\text{)-}$, R2、R3、R4、Het 和 X 如权利要求 1 中所定义, 及 Z 为卤素。

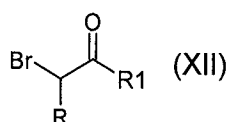
18. 合成权利要求 1 的通式 (I) 化合物的方法, 其特征在于使通式 (XI) 氨基吡啶与通式 (XII) 溴代酮反应,

通式 (XI) 氨基吡啶为:



其中 R2、R3 和 X 如权利要求 1 中所定义, 及 R6 表示 R4,

通式 (XII) 溴代酮为:

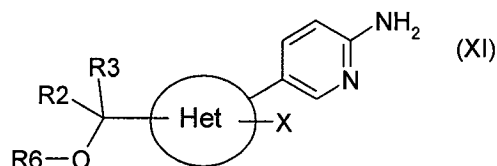


其中 R1 如权利要求 1 中所定义, 及 R 表示氢原子或 (C₁-C₁₀) 烷基。

19. 合成权利要求 1 的通式 (I) 化合物的方法, 其特征在于:

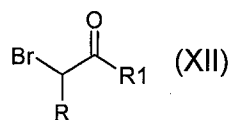
a) 使通式 (XI) 氨基吡啶与通式 (XII) 溴代酮反应, 由此得到通式 (XIII) 化合物,

通式 (XI) 氨基吡啶为：



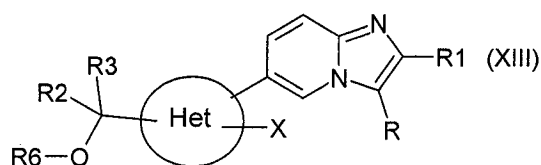
其中 R2、R3 和 X 如权利要求 1 中所定义，及 R6 表示保护羟基官能团的基团 PG，

通式 (XII) 溴代酮为：



其中 R1 如权利要求 1 中所定义，及 R 表示氢原子或 (C₁-C₁₀) 烷基，

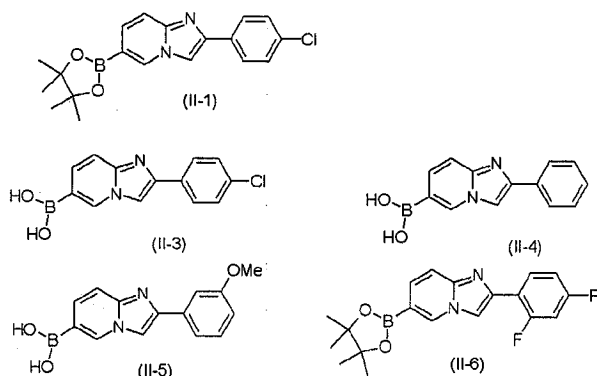
通式 (XIII) 化合物为：



其中 R6 表示保护羟基官能团的基团 PG；

b) 对步骤 a) 中得到的通式 (XIII) 化合物进行脱保护反应。

20. 中间体化合物，其选自：

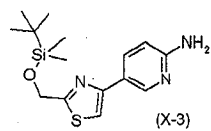
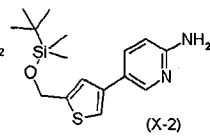
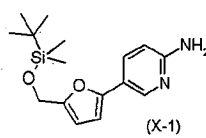
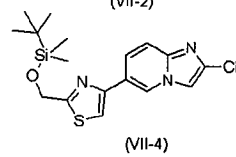
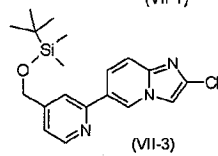
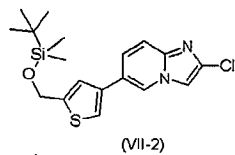
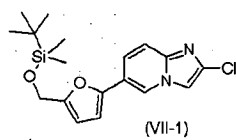


21. 权利要求 16、17 和 19 中任一项的合成方法，其中

通式 (II) 化合物为权利要求 20 所定义的式 (II-1)、(II-3)、(II-4)、(II-5) 和 (II-6) 化合物；

通式 (VII) 化合物为如下定义的式 (VII-1)、(VII-2)、(VII-3) 和 (VII-4) 化合物；和

通式 (XI) 化合物为如下定义的式 (X-1)、(X-2) 和 (X-3) 化合物；



6-杂芳基咪唑并[1,2-a]吡啶的多取代衍生物及其制备方法 和治疗用途

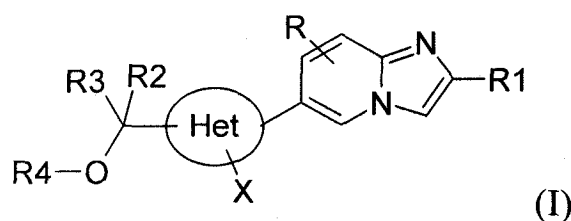
技术领域

[0001] 本发明涉及多取代的6-杂芳基咪唑并[1,2-a]吡啶衍生物、其制备方法和其在治疗和预防涉及Nurr-1细胞核受体(Nurr-1 nuclear receptor)(也称作NR4A2、NOT、TINUR、RN-1和HZF3)的疾病中的治疗用途。

发明内容

[0002] 本发明主题为碱形式或与酸形成的加成盐形式的式(I)化合物：

[0003]



[0004] 其中

[0005] R_1 表示苯基、萘基、杂芳基或杂环基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 烷基硫基 [(C_1-C_{10}) thioalkyl]、 $-S(O)(C_1-C_{10})$ 烷基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基、羟基、氧代、氰基、硝基、羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $NRaRb(C_1-C_{10})$ 亚烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基 (C_1-C_{10}) 亚烷基氧基、 $NRaRb$ 、 $CONRaRb$ 、 SO_2NRaRb 、 $NRcCORd$ 、 $OC(O)NRaRb$ 、 $OCO(C_1-C_{10})$ 烷基、 $NRcC(O)ORe$ 、 $NRcSO_2Re$ 、芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、单环杂芳基或芳基,所述单环杂芳基或芳基任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $NRaRb$ 、羟基、氧代、硝基、氰基或 $OCO(C_1-C_{10})$ 烷基,及 R_1 通过芳族碳与咪唑并[1,2-a]吡啶连接;

[0006] Het 表示含有包括 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子在内的 5 至 6 个原子的单环杂芳基;

[0007] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $NRaRb$ 、硝基和氰基,所述 (C_1-C_{10}) 烷基可任选取代有一个或多个选自以下的基团:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 (C_1-C_{10}) 卤代烷氧基、 $NRaRb$ 或羟基;

[0008] 在咪唑并[1,2-a]吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基和 (C_1-C_{10}) 烷氧基;

[0009] R_2 和 R_3 彼此独立表示:

[0010] 氢原子;

[0011] 任选取代有 Rf 基团的 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0012] 芳基,所述芳基任选取代有一个或多个选自以下的取代基:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $NRaRb$ 、羟基、硝基或氰基;

[0013] R_4 表示：

[0014] 氢原子；

[0015] (C_1-C_{10}) 烷基，所述 (C_1-C_{10}) 烷基任选取代有 Rf 基团；

[0016] 芳基，所述芳基任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、NRaRb、羟基、硝基、氰基、 (C_1-C_{10}) 烷基(CO)-、CONRaRb、NRcCORd、OC(O)NRaRb、OCO (C_1-C_{10}) 烷基、NRcC(O)ORe 或芳基，所述芳基任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、NRaRb、羟基、硝基或氰基；

[0017] Ra 和 Rb 彼此独立表示氢原子、 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基或芳基；

[0018] 或 Ra 和 Rb 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂萘基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基或高哌嗪基，所述基团任选取代有 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基或芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基；

[0019] Rc 和 Rd 彼此独立表示氢原子、 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基或芳基；

[0020] 或 Rc 和 Rd 一起形成 (C_2-C_5) 亚烷基；

[0021] Re 表示 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基或芳基；

[0022] 或 Rc 和 Re 一起形成 (C_2-C_5) 亚烷基；

[0023] Rf 表示卤素原子、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、羟基、氰基、NRaRb、C(O)NRaRb、NRcCORd、OC(O)NRaRb、OCO (C_1-C_{10}) 烷基、NRcCOORe、 SO_2 NRaRb、NRc SO_2 Re、芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基或芳基，所述芳基任选取代有一个或多个选自以下的取代基：卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷氧基、NRaRb、羟基、硝基、氰基或 OCO (C_1-C_{10}) 烷基。

[0024] 式 (I) 化合物可含有一个或多个不对称碳原子。它们因此可按对映异构体或非对映异构体形式存在。这些对映异构体和非对映异构体及它们的混合物（包括外消旋混合物）是本发明一部分。

[0025] 式 (I) 化合物可按碱形式或与酸形成的加成盐形式存在。所述加成盐为本发明一部分。

[0026] 所述盐可用药用酸制备，但其它酸的可用于例如纯化或分离式 (I) 化合物的盐也是本发明一部分。

[0027] 式 (I) 化合物也可按水合物或溶剂化物形式即与一个或多个水分子或溶剂缔合或结合的形式存在。所述水合物和溶剂化物也是本发明一部分。

[0028] 在本发明上下文中：

[0029] - 术语“ (C_x-C_t) 基团”意在表示含有 x 至 t 个碳原子的基团；

[0030] - 术语“卤素原子”意在表示氟、氯、溴或碘；

[0031] - 术语“烷基”意在表示直链的、支链的或环状的饱和脂肪族基团，所述基团任选取代有直链的、支链的或环状的饱和烷基。例如，可提到的烷基实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲基环丙基、环丙基甲基等基团；

[0032] - 术语“亚烷基”意在表示二价烷基；

[0033] - 术语“烷氧基”意在表示 -O- 烷基，其中所述烷基如上所定义；

[0034] - 术语“卤代烷基”意在表示取代有一个或多个相同或不同的卤素原子的烷基。例如,可提到的卤代烷基实例包括 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CHF_2 或 CCl_3 基团;

[0035] - 术语“卤代烷氧基”意在表示 -O- 烷基,其中所述烷基如上所定义并取代有一个或多个相同或不同的卤素原子。例如,可提到的卤代烷氧基实例包括 OCF_3 、 OCHF_2 或 OCCl_3 基团;

[0036] - 术语“烷基硫基”意在表示 -S- 烷基,其中所述烷基如上所定义;

[0037] - 术语“芳基”意在表示含有 6 至 10 个原子的单环或二环芳族基团。例如,可提到的芳基实例包括苯基和萘基;

[0038] - 术语“杂芳基”意在表示含有包括1至4个选自N、O和S的杂原子在内的5至10个原子的单环或二环芳族基团。例如,可提到的杂芳基实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、噻吩并噻吩基、呋喃并呋喃基、噻吩并呋喃基、呋喃并吡咯基、噻吩并吡咯基、吡咯并吡咯基、吡咯并异噁唑基、呋喃并异噁唑基、噻吩并异噁唑基、异噁唑并异噁唑基、吡咯并噁唑基、呋喃并噁唑基、噻吩并噁唑基、噁唑并异噁唑基、噁唑并噁唑基、吡咯并异噻唑基、呋喃并异噻唑基、噻吩并异噻唑基、异噻唑并异噻唑基、异噻唑并噁唑基、异噻唑并异噻唑基、吡咯并噻唑基、呋喃并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻唑并噁唑基、噻唑并异噁唑基、噻唑并异噻唑基、噻唑并噻唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并噁唑基、吡啶并噻唑基、吡啶并吡啶基、吡咯并咪唑基、呋喃并咪唑基、噻吩并咪唑基、咪唑并异噁唑基、咪唑并噁唑基、咪唑并异噻唑基、咪唑并噻唑基、吡咯并噁二唑基、呋喃并噁二唑基、噻吩并噁二唑基、吡啶并噁二唑基、咪唑并噁二唑基、呋喃并噻二唑基、噻吩并噻二唑基、吡咯并噻二唑基、咪唑并噻二唑基、吡啶并噻二唑基、噻吩并三唑基、吡咯并三唑基、呋喃并三唑基、噁唑并三唑基、异噁唑并三唑基、噻唑并三唑基、异噻唑并三唑基、吡啶并三唑基、咪唑并三唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[c]噻吩基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、四唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、三唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、吡啶并吡嗪基、三唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、吡啶并哒嗪基、三唑并哒嗪基、吡咯并三嗪基、咪唑并三嗪基、吡啶并三嗪基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、呋喃并三嗪基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、异噁唑并吡啶基、异噁唑并嘧啶基、异噁唑并吡嗪基、异噁唑并哒嗪基、噁二唑并吡啶基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻吩并三嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并哒嗪基、异噻唑并吡啶基、异噻唑并嘧啶基、异噻唑并吡嗪基、异噻唑并哒嗪基、噻二唑并吡啶基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、二氮杂萘基、苯并三嗪基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、吡啶并三嗪基、嘧啶并嘧啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基。

[0039] - 术语“杂环基”意在表示含有包括 1 至 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子在内的 9 至 10 个原子的二环基团, 其中一个环是芳族的, 而另一个环是饱和或部分饱和的, 所述环各自

最多仅含有 2 个杂原子。例如,可提到的二环基团实例包括苯并二氧杂环戊烯基、苯并氧杂硫杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并噁嗪基、苯并噻嗪基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并氧杂硫杂环己二烯基、二氧杂环戊烯并吡啶基、氧杂硫杂环戊烯并吡啶基、吡喃并吡啶基、噻喃并吡啶基、噁嗪并吡啶基、噻嗪并吡啶基、二氧杂环己二烯并吡啶基、氧杂硫杂环己二烯并吡啶基、二氧杂环戊烯并嘧啶基、氧杂硫杂环戊烯并嘧啶基、吡喃并嘧啶基、噻喃并嘧啶基、噁嗪并嘧啶基、噻嗪并嘧啶基、二氧杂环己二烯并嘧啶基、氧杂硫杂环己二烯并嘧啶基、二氧杂环戊烯并吡嗪基、氧杂硫杂环戊烯并吡嗪基、吡喃并吡嗪基、噻喃并吡嗪基、噁嗪并吡嗪基、噻嗪并吡嗪基、二氧杂环己二烯并吡嗪基、氧杂硫杂环己二烯并吡嗪基、二氧杂环戊烯并哒嗪基、氧杂硫杂环戊烯并哒嗪基、吡喃并哒嗪基、噻喃并哒嗪基、噁嗪并哒嗪基、噻嗪并哒嗪基、二氧杂环己二烯并哒嗪基、氧杂硫杂环己二烯并哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并 [c] 噻吩基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并吡嗪基、咪唑并吡嗪基、吡唑并吡嗪基、吡咯并哒嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并哒嗪基、呋喃并吡啶基、呋喃并嘧啶基、呋喃并吡嗪基、呋喃并哒嗪基、噁唑并吡啶基、噁唑并嘧啶基、噁唑并吡嗪基、噁唑并哒嗪基、异噁唑并吡啶基、异噁唑并嘧啶基、异噁唑并吡嗪基、异噁唑并哒嗪基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、噻吩并吡嗪基、噻吩并哒嗪基、噻唑并吡啶基、噻唑并嘧啶基、噻唑并吡嗪基、噻唑并哒嗪基、异噻唑并吡啶基、异噻唑并嘧啶基、异噻唑并吡嗪基、异噻唑并哒嗪基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、二氮杂萘基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、吡嗪并吡嗪基、吡嗪并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基,所述二环基团中的一个环为饱和或部分饱和形式,例如二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、二氢苯并噁唑基或苯并二氧杂环戊烯基;

[0040] - 硫原子和氮原子可为氧化态 (N- 氧化物、亚砷、砷)。

[0041] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第一组化合物由如下化合物组成,其中

[0042] R_1 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、苯并咪唑基或吡唑基。这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的基团或原子:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $CONRaRb$ 、 $NRaRb$ 、 (C_1-C_{10}) 烷基硫基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $NRaRb(C_1-C_{10})$ 亚烷基、 $NRcCORd$ 、 SO_2NRaRb 、氰基和硝基;

[0043] Ra 和 Rb 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0044] 或 Ra 和 Rb 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂 葑基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基或高哌嗪基,所述基团任选取代有 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基或芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基;

[0045] Rc 和 Rd 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0046] 其它取代基如上所定义。

[0047] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第二组化合物由如下化合物组成,其中

[0048] R_1 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吡啶基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、苯并咪

唑基或吡唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的基团或原子:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $CONRaRb$ 、 $NRaRb$ 、 (C_1-C_{10}) 烷基硫基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $NRaRb(C_1-C_{10})$ 亚烷基、 $NRcCORd$ 、 SO_2NRaRb 、氰基和硝基;

[0049] Ra 和 Rb 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0050] Rc 和 Rd 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0051] 其它取代基如上所定义。

[0052] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第三组化合物由如下化合物组成,其中

[0053] R_1 表示苯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异噻吩基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、苯并咪唑基或吡唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、 $CON(CH_3)_2$ 、吗啉基、吡咯烷基乙基、 $NHCO-CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 $CONHCH(CH_3)_2$ 、吡咯烷基、甲基磺酰基、三氟甲基、甲基硫基、氰基、硝基、 $-NHCO(CH_3)$ 、 $CONH(CH_3)$ 、 $CONHC(CH_3)_3$ 、 $-SO_2N(CH_3)_2$ 和异戊基;

[0054] 其它取代基如上所定义。

[0055] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第四组化合物由如下化合物组成,其中

[0056] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基;

[0057] 其它取代基如上所定义。

[0058] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第五组化合物由如下化合物组成,其中

[0059] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素和 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0060] 其它取代基如上所定义。

[0061] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第六组化合物由如下化合物组成,其中

[0062] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、氟和甲基;

[0063] 其它取代基如上所定义。

[0064] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第七组化合物由如下化合物组成,其中

[0065] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢和 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0066] 其它取代基如上所定义。

[0067] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第八组化合物由如下化合物组成,其中

[0068] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个氢原子或 1 个甲基;

[0069] 其它取代基如上所定义。

[0070] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第九组化合物由如下化合物组成,其中

[0071] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3 位的 R 表示 1 个氢原子或 1 个甲基;

[0072] 其它取代基如上所定义。

[0073] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十组化合物由如下化合物组成,其中

[0074] R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基;

[0075] 其它取代基如上所定义。

[0076] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十一组化合物由如下化合物组成,其中

- [0077] R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子或甲基；
- [0078] 其它取代基如上所定义。
- [0079] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十二组化合物由如下化合物组成,其中
- [0080] R_4 表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0081] 其它取代基如上所定义。
- [0082] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十三组化合物由如下化合物组成,其中
- [0083] R_4 表示氢原子或甲基；
- [0084] 其它取代基如上所定义。
- [0085] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十四组化合物由碱形式或与酸形成的加成盐形式的如下化合物组成,其中
- [0086] R_1 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、苯并咪唑基或吲唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $-CONRaRb$ 、 $-NRaRb$ 、 (C_1-C_{10}) 烷基硫基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $NRaRb(C_1-C_{10})$ 亚烷基、 $NRcCORd$ 、 SO_2NRaRb 、氰基和硝基；
- [0087] Ra 和 Rb 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0088] 或 Ra 和 Rb 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂萘基、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基或高哌嗪基,所述基团任选取代有 (C_1-C_{10}) 烷基、芳基或芳基 (C_1-C_{10}) 亚烷基；
- [0089] Rc 和 Rd 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0090] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基；
- [0091] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素和 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0092] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素和 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0093] R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0094] R_4 表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基。
- [0095] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十五组化合物由碱形式或与酸形成的加成盐形式的如下化合物组成,其中
- [0096] R_1 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、苯并咪唑基或吲唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的基团或原子:卤素、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷氧基、 $CONRaRb$ 、 $NRaRb$ 、 (C_1-C_{10}) 烷基硫基、 $-S(O)_2(C_1-C_{10})$ 烷基、卤代 (C_1-C_{10}) 烷基、羟基 (C_1-C_{10}) 亚烷基、 $NRaRb(C_1-C_{10})$ 亚烷基、 $NRcCORd$ 、 SO_2NRaRb 、氰基和硝基；
- [0097] Ra 和 Rb 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0098] Rc 和 Rd 彼此独立表示氢原子或 (C_1-C_{10}) 烷基；
- [0099] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基；

[0100] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素和 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0101] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、卤素和 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0102] R₂ 和 R₃ 彼此独立表示氢原子或 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0103] R₄ 表示氢原子或 (C₁-C₁₀) 烷基。

[0104] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十六组化合物由碱形式或与酸形成的加成盐形式的如下化合物组成,其中

[0105] R₁ 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、苯并咪唑基或吲唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、-CON(CH₃)₂、吗啉基、吡咯烷基乙基、-NHCO-CH(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-CONHCH(CH₃)₂、吡咯烷基、甲基磺酰基、三氟甲基、甲基硫基、氰基、硝基、-NHCO(CH₃)、CONH(CH₃)、CONHC(CH₃)₃、-SO₂N(CH₃)₂ 和异戊基;

[0106] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基;

[0107] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、氟和甲基;

[0108] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个氢原子或甲基;

[0109] R₂ 和 R₃ 彼此独立表示氢原子或甲基;

[0110] R₄ 表示氢原子或甲基。

[0111] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十七组化合物由碱形式或与酸形成的加成盐形式的如下化合物组成,其中

[0112] R₁ 表示苯基、呋喃基、喹啉基、吲哚基、吡咯并吡啶基、吡啶基、异喹啉基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、苯并咪唑基或吲唑基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素、甲基、甲氧基、羟基甲基、-CON(CH₃)₂、吗啉基、吡咯烷基乙基、-NHCO-CH(CH₃)₂、-CH₂N(CH₃)₂、-NH₂、-CONHCH(CH₃)₂、吡咯烷基、甲基磺酰基、三氟甲基、甲基硫基、氰基、硝基、-NHCO(CH₃)、CONH(CH₃)、CONHC(CH₃)₃、-SO₂N(CH₃)₂ 和异戊基;

[0113] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基、噻唑基、吡唑基或咪唑基;

[0114] X 表示 1 至 3 个取代基,所述取代基彼此相同或不同并选自氢、氟和甲基;

[0115] 在咪唑并 [1,2-a] 吡啶的 3、5、7 或 8 位的 R 表示 1 至 4 个氢原子或 1 个甲基;

[0116] R₂ 和 R₃ 彼此独立表示氢原子或甲基;

[0117] R₄ 表示氢原子或甲基。

[0118] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,第十八组化合物由碱形式或与酸形成的加成盐形式的如下化合物组成,其中

[0119] R₁ 表示苯基、呋喃基或喹啉基,这些基团可任选取代有一个或多个彼此独立选自以下的原子或基团:卤素和 (C₁-C₁₀) 烷基;

[0120] Het 表示呋喃基、噻吩基、吡啶基或噻唑基;

[0121] X 表示氢;

[0122] R 为氢;

- [0123] R_2 和 R_3 彼此独立表示氢原子；
- [0124] R_4 表示氢原子。
- [0125] 在作为本发明主题的式 (I) 化合物中,可具体提到以下化合物：
- [0126] ● {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0127] ● {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0128] ● {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0129] ● {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}甲醇；
- [0130] ● {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-3-基}甲醇；
- [0131] ● {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0132] ● {6-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-2-基}甲醇；
- [0133] ● {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-3-基}甲醇；
- [0134] ● {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-5-基}甲醇；
- [0135] ● {2-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-4-基}甲醇；
- [0136] ● {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0137] ● [2-(2-(呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基]甲醇及其盐酸盐；
- [0138] ● [5-(2-(噻啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇及其盐酸盐；
- [0139] ● [4-(2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0140] ● [2-(2-(噻啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基]甲醇及其盐酸盐；
- [0141] ● [4-(2-(噻啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇及其盐酸盐；
- [0142] ● {4-[2-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0143] ● {5-[2-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇及其盐酸盐；
- [0144] ● [4-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇及其盐酸盐；
- [0145] ● {4-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇及其盐酸盐；
- [0146] ● {4-[2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇及其盐酸盐；
- [0147] ● {2-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}甲醇及其盐酸盐；
- [0148] ● [2-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)吡啶-4-基]甲醇；
- [0149] ● [5-(2-对甲苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0150] ● [5-(2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0151] ● {5-[2-(3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0152] ● {5-[2-(2,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0153] ● {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-3-基}甲醇；

- [0154] ● 2-(4-氯苯基)-6-(4-甲氧基甲基-呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶；
- [0155] ● {5-[2-(4-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0156] ● 4-[6-(5-羟基甲基呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0157] ● {5-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0158] ● {5-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0159] ● [5-(2-(喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0160] ● {5-[2-(4-(吗啉-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0161] ● [5-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0162] ● (5-{2-[4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}呋喃-2-基)甲醇；
- [0163] ● 4-[6-(5-羟基甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0164] ● {4-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0165] ● [4-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0166] ● N-{3-[6-(5-羟基甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}异丁酰胺；
- [0167] ● (4-{2-[4-(1-(吡咯烷-1-基)乙基)苯基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}噻吩-2-基)甲醇；
- [0168] ● {4-[2-(4-二甲基氨基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0169] ● 2-氟-4-[6-(5-羟基甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0170] ● {4-[2-(3-氨基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0171] ● N-叔丁基-5-[6-(5-羟基甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]吡啶-3-甲酰胺；
- [0172] ● [5-(3-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0173] ● [5-(3-甲基-2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0174] ● {5-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0175] ● {5-[2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0176] ● 3-[6-(5-羟基甲基呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯甲腈；
- [0177] ● [5-(2-(苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0178] ● [5-(2-(苯并噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0179] ● [5-(2-(苯并[b]噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲

醇；

[0180] ● {4-[2-(4-硝基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；

[0181] ● [4-(2-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；

[0182] ● {4-[2-(4-甲基硫基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；

[0183] ● {4-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；

[0184] ● {4-[2-(4-甲基磺酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；

[0185] ● [4-(2-(苯并[b]噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；

[0186] ● [4-(2-(苯并[b]噻吩-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；

[0187] ● [4-(3-甲基-2-苯基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0188] ● [4-(3-甲基-2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0189] ● {4-[2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0190] ● {4-[2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0191] ● {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0192] ● {4-[2-(4-甲基磺酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0193] ● [4-(2-(苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0194] ● [4-(2-(苯并[b]噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0195] ● [4-(2-(呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0196] ● [4-(2-(苯并[b]噻吩-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0197] ● {4-[2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；

[0198] ● 1-{4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}乙醇；

[0199] ● 2-{4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}丙-2-醇；

[0200] ● {5-[2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

[0201] ● {5-[2-(4-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

[0202] ● {5-[2-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

[0203] ● {5-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

[0204] ● {5-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

[0205] ● [5-(2-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；

[0206] ● {5-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；

- [0207] ● {5-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0208] ● {5-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0209] ● {5-[2-(4-氯-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0210] ● {5-[2-(4-甲基磺酰基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0211] ● [5-(2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0212] ● [5-(2-(苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0213] ● {5-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0214] ● [5-(2-(呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0215] ● [5-(2-(苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0216] ● [5-(2-(噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)呋喃-2-基]甲醇；
- [0217] ● {5-[2-(4-甲基硫基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0218] ● {4-[2-(4-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0219] ● [4-(3-甲基-2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0220] ● {4-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0221] ● {4-[2-(2,4-二氟苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0222] ● {4-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0223] ● {4-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0224] ● 3-[6-(5-羟基甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯甲腈；
- [0225] ● {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0226] ● {4-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0227] ● [4-(2-(苯并呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0228] ● [4-(2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0229] ● [4-(2-(苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0230] ● {4-[2-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0231] ● {4-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}甲醇；
- [0232] ● [4-(2-(呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0233] ● [4-(2-(苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0234] ● [4-(2-(噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻吩-2-基]甲醇；
- [0235] ● {4-[2-(4-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0236] ● {4-[2-(3-氯苯基)-3-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0237] ● {4-[2-(4-三氟甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0238] ● {4-[2-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

- [0239] ● {4-[2-(3,4-二氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0240] ● [4-(2-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0241] ● [4-(2-(吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0242] ● {4-[2-(5-氯噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0243] ● {4-[2-(3-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0244] ● {4-[2-(4-氯-3-甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0245] ● [4-(2-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0246] ● [4-(2-(苯并呋喃-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0247] ● {4-[2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0248] ● [4-(2-(苯并呋喃-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0249] ● [4-(2-(噻唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；
- [0250] ● {5-[2-(3-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}甲醇；
- [0251] ● N-{3-[6-(5-羟基甲基呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}异丁酰胺；
- [0252] ● 2-氟-4-[6-(5-羟基甲基呋喃-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0253] ● 2-{4-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基}丙-2-醇；
- [0254] ● N-{3-[6-(2-羟基甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}乙酰胺；
- [0255] ● {4-[2-(4-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0256] ● {4-[2-(3-羟基甲基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0257] ● {4-[2-(1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0258] ● {4-[2-(4-甲基噻吩-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0259] ● {4-[2-(1H-吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0260] ● {4-[2-(2-氟吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0261] ● 3-[6-(2-羟基甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0262] ● {4-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0263] ● {4-[2-(2-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0264] ● 4-[6-(2-羟基甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N-甲基苯甲酰胺；
- [0265] ● {4-[2-(4-甲基噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；
- [0266] ● {4-[2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}

甲醇；

[0267] ● [4-(2-(喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-噻唑-2-基]甲醇；

[0268] ● N-{4-[6-(2-羟基甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}乙酰胺；

[0269] ● {4-[2-(4-(吗啉-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0270] ● [4-(2-(异喹啉-5-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)噻唑-2-基]甲醇；

[0271] ● N-{3-[6-(2-羟基甲基-噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]苯基}异丁酰胺；

[0272] ● 3-[6-(2-羟基甲基噻唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基]-N,N-二甲基苯磺酰胺；

[0273] ● {4-[2-(2,6-二氟吡啶-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基}甲醇；

[0274] ● (4-{2-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡唑-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}噻唑-2-基)甲醇；

[0275] ● 2-{4-[2-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-1H-吡唑-3-基}丙-2-醇；

[0276] ● 2-{5-氟-2-[2-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}丙-2-醇；

[0277] ● 2-{2-[2-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}丙-2-醇；

[0278] ● 2-{2-[2-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}丙-2-醇；

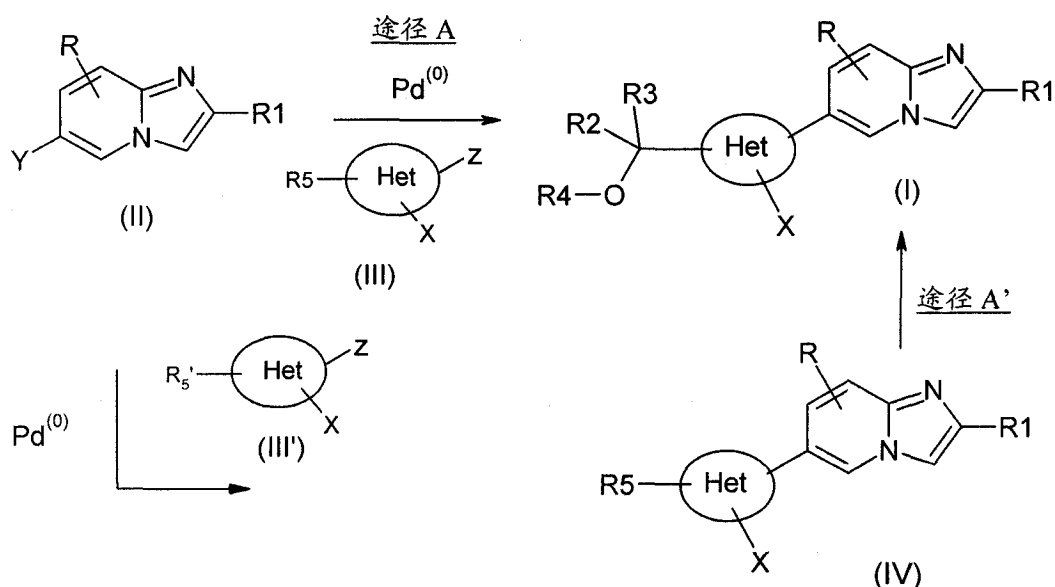
[0279] ● 2-{2-[2-(5-甲基异噁唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}丙-2-醇；

[0280] ● {5-[2-(1H-吡唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]-1-甲基-1H-咪唑-2-基}甲醇；

[0281] ● 2-{5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基}丙-2-醇。

[0282] 根据本发明，通式(I)化合物可按照方案1中描述的方法来制备。

[0283]



[0284] 方案 1

[0285] 本发明化合物可根据方案 1 (途径 A) 如下制备: 在通式 (II) 咪唑并吡啶 (其中 R 和 R1 如上所定义, 及 Y 表示卤素原子或硼衍生物) 和通式 (III) 衍生物 (其中 Het 和 X 如上所定义, 如果 Y 表示卤素原子, 则 Z 表示硼衍生物或锡衍生物, 或如果 Y 表示硼衍生物, 则 Z 表示卤素原子, 及 R5 表示基团 $\begin{smallmatrix} R3 & R2 \\ & \diagup \diagdown \\ & C \\ & \diagup \diagdown \\ R4-O \end{smallmatrix}$) 之间进行偶联反应 (通过金属例如钯来催化),

由此得到通式 (I) 化合物, 例如根据 A. Gueiffier in *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615 中描述的方法。

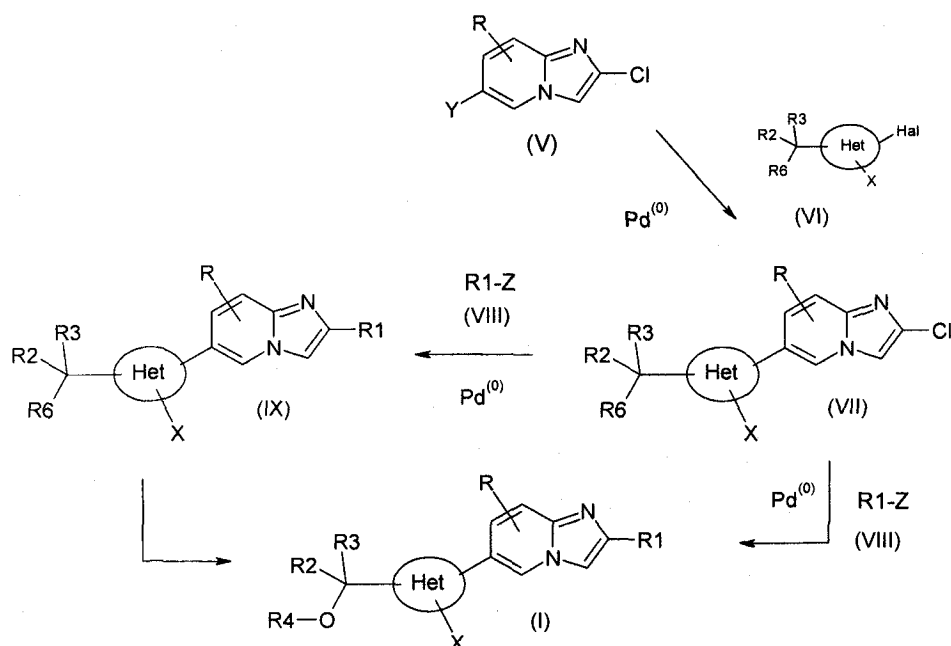
[0286] 本发明化合物也可根据方案 1 (途径 A') 如下制备: 在通式 (II) 咪唑并吡啶 (其中 R 和 R1 如上所定义, 及 Y 表示卤素原子或硼衍生物) 和通式 (III') 衍生物 (其中 Het 和 X 如上所定义, 如果 Y 表示卤素原子, 则 Z 表示硼衍生物或锡衍生物, 或如果 Y 表示硼衍生物, 则 Z 表示卤素原子, 及 R5' 表示羰基化衍生物 R2CO (其中 R2 如上所定义) 或表示 CO₂-烷基) 之间进行偶联反应 (通过金属例如钯来催化), 由此得到通式 (IV) 化合物, 例如根据 A. Gueiffier in *Helv. Chim. Acta* 2001, 84, 3610-3615 中描述的方法。

[0287] 接下来, 通式 (IV) 化合物可如下转化成通式 (I) 化合物 (其中 R4 表示氢原子): 用有机金属衍生物例如有机镁化合物例如 R₃MgBr (其中 R3 如上所定义) 进行处理, 或用金属氢化物例如硼氢化钠或其衍生物或本领域技术人员已知的任意其它方法对羰基进行还原。

[0288] 在方案 1 中, 当没有描述起始化合物和反应物的制备方法时, 它们是商购的或描述在文献中, 或可根据文献中描述的方法或本领域技术人员已知的方法来制备。具体地, 通式 (II) 咪唑并吡啶 (其中 Y 表示硼衍生物) 可例如根据 E. DiMauro in *J. Org. Chem.* 2006, 71, 3959 中描述的方法来得到。

[0289] 根据本发明, 通式 (I) 化合物也可按照方案 2 中描述的方法来制备。

[0290]



[0291] 方案 2

[0292] 本发明化合物可根据方案 2 如下制备：在通式 (VII) 咪唑并吡啶（其中 Het、R、X、R2 和 R3 如上所定义，及 R6 表示基团 OR4）和通式 (VIII) 衍生物（其中 R1 如上所定义，及 Z 表示硼衍生物或锡衍生物）之间进行偶联反应（通过金属例如钯来催化），由此得到通式 (I) 化合物，例如根据 S. Buchwald in J. A. C. S. 2005, 127, 4685 中描述的方法。

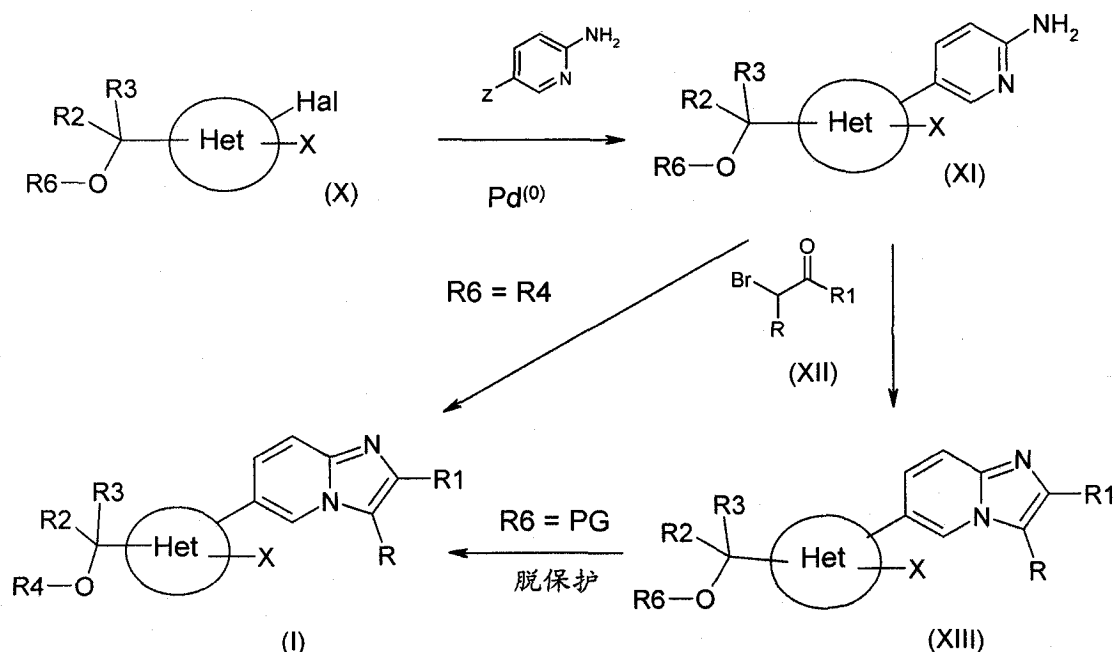
[0293] 本发明化合物也可根据方案 2 如下制备：在通式 (VII) 咪唑并吡啶（其中 Het、R、X、R2 和 R3 如上所定义，及 R6 表示 OPG，其中 PG 表示保护羟基的基团，参见例如 T. Greene in “Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley Interscience)）和通式 (VIII) 衍生物（其中 R1 如上所定义，及 Z 表示硼衍生物或锡衍生物）之间进行偶联反应（通过金属例如钯来催化），由此得到通式 (IX) 化合物，例如根据 S. Buchwald in J. A. C. S. 2005, 127, 4685 中描述的方法。接下来，通式 (IX) 化合物可如下转化成通式 (I) 化合物（其中 R4 表示氢原子）：如例如 T. Greene in “Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley Interscience) 中描述的那样或通过本领域技术人员已知的任意方法来进行脱保护反应。

[0294] 通式 (VII) 咪唑并吡啶可如下得到：在通式 (V) 咪唑并吡啶（其中 R 如上所定义，及 Y 表示硼衍生物）和通式 (VI) 衍生物（其中 Het、R2、R3 和 X 如上所定义，R6 表示基团 OR4 或基团 OPG，其中 PG 表示保护羟基的基团，及 Hal 表示不是氯的卤素原子）之间进行偶联反应（通过金属例如钯来催化），由此得到通式 (VII) 化合物，例如根据 A. Gueiffier in Helv. Chim. Acta 2001, 84, 3610–3615 中描述的方法。

[0295] 在方案 2 中，当没有描述起始化合物和反应物的制备方法时，它们是商购的或描述在文献中，或可根据文献中描述的方法或本领域技术人员已知的方法来制备。具体地，通式 (V) 氯代咪唑并吡啶可例如根据 C. Townsend in Syn. Commun. 1997, 27, 1763–1765 中描述的方法来得到。

[0296] 根据本发明，通式 (I) 化合物（其中 R 表示在咪唑并吡啶母核 3 位的氢原子或烷基）也可按照方案 3 中描述的方法来制备。

[0297]



[0298] 方案 3

[0299] 本发明化合物可根据方案 3 如下制备：在通式 (XI) 氨基吡啶（其中 R2、R3 和 X 如上所定义，及 R6 表示 R4 或羟基官能团保护基 PG）和通式 (XII) 溴代酮（其中 R1 如上所定义，及 R 表示氢原子或烷基）之间进行缩合反应，由此得到通式 (I) 咪唑并吡啶（其中 R、R1、R2、R3、R4 和 X 如上所定义）或通式 (XIII) 咪唑并吡啶（其中 R6 表示 PG），例如根据 M. Fisher in J. Med. Chem 1972, 15, 982 中描述的方法。羟基官能团保护基可参见例如 T. Greene in “Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley Interscience)，例如叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0300] 此外，当 R6 表示羟基官能团保护基 PG 时，对通式 (XIII) 化合物进行脱保护反应，如例如 T. Greene in “Protective Groups in Organic Synthesis” (Wiley Interscience) 中描述的那样，由此得到通式 (I) 化合物，其中 R 在咪唑并吡啶母核的 3 位，及 R4 表示氢原子。

[0301] 通式 (XI) 化合物可如下得到：在通式 (X) 卤代衍生物（其中 R2、R3、X 和 Hal 如上所定义，及 R6 表示 R4 或羟基官能团保护基 PG）和取代有基团 Z（其表示硼衍生物或锡衍生物）的 2-氨基吡啶（例如 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺）之间进行偶联反应（通过金属例如钯来催化）。

[0302] 通常，如果期望或如果需要，则可在上述方案中描述的任意反应之前或之后对上述中间体进行本领域技术人员已知的任意保护/脱保护反应。

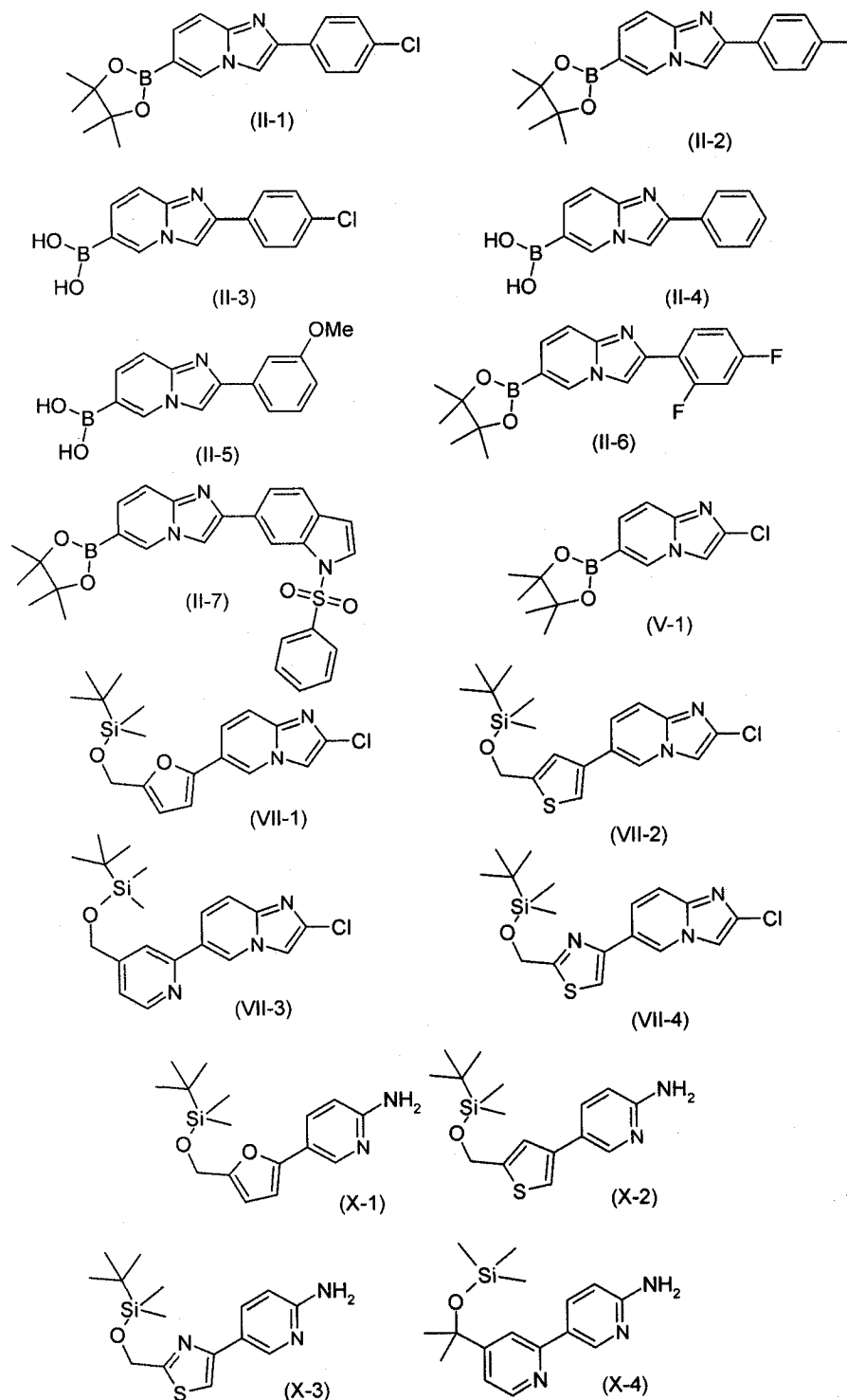
[0303] 如果期望或如果需要，则可按任意顺序对式 (I) 产物进行本领域技术人员已知的任意反应，从而转化成具有式 (I) 的其它产物。

[0304] 例如，可提到的反应实例包括对酸官能团进行酯化或酰胺化的反应、氨甲酰化反应、酯官能团水解反应、将羟基官能团转化成烷氧基官能团的反应、通过过渡金属来催化的偶联反应、保护反应性官能团的反应、除去受保护的官能团所具有的保护基的反应、用无机酸或有机酸或用碱进行以得到相应盐的皂化反应、将外消旋形式拆分成对映异构体的反应（由此得到的所述式 (I) 产物在合适的情况下为所有可能的外消旋形式、对映异构

体形式和非对映异构体形式)。

[0305] 根据本发明另一个方面,本发明主题还为式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(II-7)、(V-1)、(VII-1)、(VII-2)、(VII-3)、(VII-4)、(X-1)、(X-2)、(X-3) 和 (X-4) 化合物。这些化合物用作式 (I) 化合物的合成中间体。

[0306]



[0307] 式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6) 和 (II-7) 化合物可按一步法 (硼酸酯) 或两步法 (硼酸) 来制备,例如根据实施例 2 和实施例 6 中描述的方法。在第一

步,可例如在溶剂例如正丙醇中,在碱例如碳酸氢钠存在下,在取代有硼衍生物的氨基吡啶例如 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺和 α -溴代酮例如 2-溴-1-(芳基)乙酮之间进行缩合,由此得到相应的硼酸酯。接下来,在第二步,例如在丙酮、水和盐酸的混合物中,将硼酸酯水解成相应的硼酸。

[0308] 式 (V-1) 化合物可例如根据实施例 3 中描述的方法来制备。在第一步,可在取代有硼衍生物的氨基吡啶例如 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺和 2-溴乙酸乙酯之间进行缩合。在第二步,对化合物进行环合反应和在氯化剂例如磷酰氯存在下进行氯化反应,由此得到化合物 (V-1)。

[0309] 式 (VII-1)、(VII-2)、(VII-3) 和 (VII-4) 化合物可如下制备:在例如化合物 (V-1) 和含有受保护的醇官能团(例如用叔丁基二甲基甲硅烷基保护)的卤代杂环(例如溴代杂环)之间进行偶联反应(通过金属例如钯来催化),如实施例 3 和实施例 4 中描述的那样。

[0310] 式 (X-1)、(X-2)、(X-3) 和 (X-4) 化合物可如下制备:在取代有硼衍生物的氨基吡啶例如 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺和含有受保护的醇官能团(例如用叔丁基二甲基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基保护)的卤代杂环(例如溴代杂环)之间进行缩合,例如根据实施例 5、实施例 6 和实施例 7 中描述的方法。

[0311] 将碱形式或与酸形成的加成盐形式的式 (II-1)、(II-2)、(II-3)、(II-4)、(II-5)、(II-6)、(V-1)、(VII-1)、(VII-2)、(VII-3)、(VII-4)、(X-1)、(X-2)、(X-3) 和 (X-4) 化合物制备成粉末形式或油状物形式。表 1 给出了这些中间体的一些理化数据。

[0312] 在该表中,“盐/碱”栏中的“-”表示游离碱形式的化合物,而“HCl”表示盐酸盐形式的化合物,及括号中的比例为(酸:碱)比例。

[0313] 表 1

[0314]

No.	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ ppm). M+H. Mp.	盐/碱
(II-1)	1.35(s, 12H); 7.35(d, 1H); 7.5 至 7.6(m, 3H); 7.95(d, 2H); 8.45(d, 1H); 7.85(s, 1H). M+H=355.	-
(II-2)	1.45(s, 12H); 2.45(s, 3H); 7.3(d, 2H); 7.5至7.7(m, 2H); 7.85至8(m, 3H); 8.6(s, 1H). M+H=335.	-
(II-3)	7.6 至 7.75(m, 2H); 7.95(m, 1H); 8.05 至 8.15(m, 2H); 8.2(m, 1H); 8.9(s, 1H); 9.1(s, 1H). M+H=273.	HCl(1:1)
(II-4)	7.55(m, 1H); 7.6(m, 2H); 8.0(m, 1H); 8.1(m, 2H); 8.25(d, 1H); 8.9(s, 1H); 9.1(s, 1H). M+H=275.	HCl(1:1)
(II-5)	3.75(s, 3H); 6.95(d, 1H); 7.3 至 7.65(m, 3H); 7.8(d, 1H); 8.05(d, 1H); 8.75(s, 1H); 8.9(s, 1H). M+H=325.	HCl(1:1)
(II-6)	1.35(s, 12H); 7.25(t, 1H); 7.35 至 7.45(m, 2H); 7.6(d, 1H); 8.25 至 8.35(m, 1H); 8.45(s, 1H); 8.9(s, 1H). M+=356.	-

[0315]

(II-7)	1.4(s, 12H); 6.95(d, 1H); 7.55 至 7.85(m, 7H); 7.95(d, 1H); 8.05(m, 2H); 8.55(s, 1H); 8.75(s, 1H); 9.05(s, 1H)。	HBr(1:1)
(V-1)	1.35(m, 12H); 7.4(d, 1H); 7.5(d, 1H); 8.1(s, 1H); 8.85(s, 1H)。M+H=279。 Mp=115-120℃。	-
(VII-1)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.6(s, 2H); 6.2(d, 1H); 6.45(d, 1H); 7.3(d, 1H); 7.4 至 7.45(m, 2H); 8.25(s, 1H)。	-
(VII-2)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.8(s, 2H); 7.3(s, 1H); 7.45(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.75(s, 1H); 7.9(s, 1H); 8.8(s, 1H)。	-
(VII-3)	(CDCl ₃ , δ ppm): 0(s, 6H); 0.85(s, 9H); 4.65(s, 2H); 7.1(m, 1H); 7.45 至 7.55(m, 3H); 7.65(dd, 1H); 8.45(d, 1H); 8.7(s, 1H)。M+H=374。Mp=111-114℃。	-
(VII-4)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.85(s, 2H); 7.45(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.0(m, 2H); 8.95(s, 1H)。	-
(X-1)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.55(s, 2H); 6.05(s, 2H); 6.3(s, 1H); 6.4(d, 1H); 6.5(s, 1H); 7.55(d, 1H); 8.2(s, 1H)。M+H=305	-
(X-2)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.85(s, 2H); 5.85(s, 2H); 6.4(d, 1H); 7.2(s, 1H); 7.4(s, 1H); 7.55(d, 1H); 8.15(s, 1H)。	-
(X-3)	0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.85(s, 2H); 5.95(s, 2H); 6.35(d, 1H); 7.6(s, 1H); 7.75(d, 1H); 8.35(s, 1H)。	-
(X-4)	(CDCl ₃ , δ ppm): 0(s, 9H); 1.4(s, 6H); 4.4(s, 2H); 6.45(d, 1H); 7.05(m, 1H); 7.55(s, 1H); 7.95(m, 1H); 8.4(d, 1H); 8.5(m, 1H)。M+H=302。	-

[0316] 以下实施例描述了本发明一些化合物的制备。这些实施例并非意在限制本发明，而只是对本发明进行说明。

[0317] 化合物的命名基于 Autonom 软件来进行。

[0318] 实施例 1: {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇 (下表中的化合物 1)

[0319] 1. 12-(4-氯苯基)-6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶

[0320] 将 5.0g 2-氨基-5-碘吡啶、5.3g 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮和 2.67g 碳酸氢钠于 150ml 正丙醇中的溶液置于圆底烧瓶中。将混合物在 80℃ 加热 40 小时，冷却，并加入 700ml 水。过滤除去沉淀物，用水洗涤并减压干燥，得到 5.51g 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 7.45(s, 2H); 7.55(d, 2H); 8(d, 2H); 8.35(s, 1H); 8.95(s, 1H)。M+H = 355。

[0321] 1. 25-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-甲醛

[0322] 将 300mg 2-(4-氯苯基)-6-碘咪唑并[1,2-a]吡啶、118mg 5-甲酰基-呋喃-2-硼酸、89mg [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、280mg 碳酸钾、1.5ml 乙醇和 1ml 水置于微波管中并用氩气脱气。将管置于微波装置中并在 90℃ 照射 30 分钟。冷却后，过滤除去催化剂并用乙酸乙酯洗涤。分离有机相，干燥，并减压浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到 104mg 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 7.30(d, 1H); 7.54(m, 2H); 7.71(d, 1H); 7.74 至 7.79(m, 2H); 8.01(m, 2H); 8.55(s, 1H); 9.16(m, 1H); 9.65(s, 1H)。M+H = 323。

[0323] 1. 3 {5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇

[0324] 将 122mg 硼氢化钠分小份加到 104mg 5-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡

啉-6-基] 呋喃-2-甲醛于 20ml 甲醇中的溶液中。然后,将混合物在环境温度搅拌 2 小时,然后减压蒸发掉溶剂。将残余物吸收在二氯甲烷和水之间。分离有机相,用硫酸钠干燥并减压浓缩。得到 39mg 化合物。Mp = 197-199℃。 ^1H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.5(d, 2H); 5.3(t, 1H); 6.5(m, 1H); 7.95(m, 1H); 7.55(m, 2H); 7.60 至 7.70(m, 2H); 8(m, 2H); 8.5(s, 1H); 8.85(s, 1H)。M+H = 325。

[0325] 实施例 2: {4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基]噻唑-2-基} 甲醇(下表中的化合物 11)

[0326] 2.12-(4-氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啉

[0327] 将 2.5g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啉-2-基胺和 2.65g 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮于 76ml 正丙醇中的溶液置于圆底烧瓶中。向其中加入 1.33g 碳酸氢钠。将混合物在 80℃加热 16 小时。将反应混合物冷却并减压浓缩。将残余物吸收在水和乙酸乙酯之间,然后有机相通过沉降来分离并用硫酸镁干燥,然后减压蒸发掉溶剂。得到 3.75g 化合物。 ^1H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.35(s, 12H); 7.35(d, 1H); 7.5 至 7.6(m, 3H); 7.95(d, 2H); 8.45(d, 1H); 7.85(s, 1H)。M+H = 355。

[0328] 2.2[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基]硼酸盐酸盐 (1 : 1)

[0329] 将 3.60g 2-(4-氯苯基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啉溶于 112ml 丙酮和 56ml 水中,在搅拌下向其中逐滴加入 101ml 1N 盐酸,并将混合物在环境温度搅拌 24 小时。然后,减压浓缩反应混合物。得到的固体用乙醚研磨并过滤回收,然后在 60℃减压烘箱干燥。得到 3.12g 化合物。 ^1H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 7.6 至 7.75(m, 2H); 7.95(m, 1H); 8.05 至 8.15(m, 2H); 8.2(m, 1H); 8.9(s, 1H); 9.1(s, 1H)。M+H = 273。

[0330] 2.3{4-[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基]噻唑-2-基} 甲醇

[0331] 将 28ml 二甲氧基乙烷和 14ml 浓度为 2M 的碳酸钠溶液置于圆底烧瓶中,且混合物用氩气脱气 10 分钟。加入 768mg[2-(4-氯苯基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基]硼酸、482mg(4-溴噻唑-2-基)甲醇和 144mg 四(三苯基膦)钯。将混合物在 80℃搅拌 16 小时。然后,减压蒸发掉溶剂。得到的残余物用乙酸乙酯吸收。形成沉淀物,过滤回收并用乙酸乙酯洗涤。然后,化合物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到的固体用乙醚研磨并过滤回收,然后在 50℃减压烘箱干燥。得到 350mg 化合物。Mp = 190-192℃。 ^1H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.85(s, 2H); 6.2(t, 1H); 7.50 至 7.60(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.85(d, 1H); 7.95 至 8.05(m, 2H); 8.1(s, 1H); 8.5(s, 1H); 9.1(s, 1H)。M+H = 342。

[0332] 实施例 3: [4-[2-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啉-6-基]噻吩-2-基] 甲醇盐酸盐 (1 : 2) (下表中的化合物 16)

[0333] 3.1[(4-溴噻吩-2-基)甲基氧基]叔丁基二甲基甲硅烷

[0334] 将 900mg(4-溴噻吩-2-基)甲醇置于圆底烧瓶中并溶于 45ml 四氢呋喃中。向其中加入 440mg 1H-咪唑,然后加入 910mg 叔丁基(氯)二甲基甲硅烷,将混合物在环境温度搅拌 48 小时。然后,反应混合物用水水解,分离用乙酸乙酯萃取的有机相,用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到的残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得

到 1.2g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :0(s,6H) ;0.85(s,9H) ;4.7(s,2H) ;6.7(s,1H) ;7.0(s,1H)。M+H = 308。

[0335] 3.2[2-亚氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡啶-1-基]乙酸乙酯氢溴酸盐

[0336] 将 5.0g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺于 7.6ml 2-溴乙酸乙酯中的溶液置于圆底烧瓶中,将混合物在环境温度搅拌 20 小时。形成沉淀物,过滤回收,用乙醚洗涤,然后用乙醇洗涤,并减压烘箱干燥。得到 8.78g 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) :1.3(m,15H) ;4.1 至 4.25(m,2H) ;5.2(s,2H) ;7.1(d,1H) ;8.0(d,1H) ;8.3(s,1H) ;9.0(s,1H)。M+H = 388。

[0337] 3.32-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0338] 将 8.78g[2-亚氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯氢溴酸盐于 20ml POCl₃ 中的溶液置于圆底烧瓶中。将反应混合物在 105℃加热 16 小时,冷却至环境温度并减压浓缩。在 0℃将残余物吸收在二氯甲烷和水之间,加入 30% NH₄OH 水溶液,直到 pH 为碱性。分离有机相,用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到 4.3g 化合物。Mp = 115-120℃。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) :1.35(m,12H) ;7.4(d,1H) ;7.5(d,1H) ;8.1(s,1H) ;8.85(s,1H)。M+H = 279。

[0339] 3.46-[5-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基甲基]噻吩-3-基]-2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[0340] 将 1.0g[(4-溴噻吩-2-基)甲基氧基]叔丁基二甲基甲硅烷于 16ml 四氢呋喃和 4ml 水中的溶液置于圆底烧瓶中,并在氩气气流下脱气 10 分钟。向其中加入 1.0g 2-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶、210mg[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨和 3.2g 碳酸钨,将混合物在 80℃加热 16 小时。冷却后,减压浓缩反应混合物。所得残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到 450mg 化合物。Mp = 100-104℃。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :0(s,6H) ;0.8(s,9H) ;4.8(s,2H) ;7.3(s,1H) ;7.45(d,1H) ;7.6(d,1H) ;7.75(s,1H) ;7.9(s,1H) ;8.75(s,1H)。M+H = 379。

[0341] 3.53-{6-[5-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基甲基]噻吩-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}喹啉

[0342] 在反应器中将 150mg 6-[5-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基甲基]噻吩-3-基]-2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶置于 2ml 甲苯中,且混合物用氩气脱气 10 分钟。然后,加入 3mg 乙酸钨、11mg 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯、170mg K₃PO₄、110mg 喹啉-3-硼酸和几滴乙醇。将反应混合物在 115℃加热 16 小时,冷却至环境温度并减压浓缩。然后,残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到 200mg 化合物。

[0343] M+H = 472。

[0344] 3.6[4-[2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基]甲醇

[0345] 将 190mg 3-{6-[5-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基甲基]噻吩-3-基]咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基}喹啉于 4ml 四氢呋喃中的溶液置于圆底烧瓶中,并加入 210mg 四丁基

氟化铵。在环境温度搅拌 48 小时后,减压浓缩反应混合物。然后,残余物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到 100mg 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.7(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.5(s, 1H); 7.65 至 7.8(m, 4H); 7.9(s, 1H); 8.05 至 8.15(m, 2H); 8.65(s, 1H); 8.9(s, 1H); 9.0(s, 1H); 9.55(1H)。M+H = 358。

[0346] 3.7[4-[2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基]甲醇盐酸盐(1:2)

[0347] 将 100mg[4-[2-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻吩-2-基]甲醇悬浮在二氯甲烷和甲醇中。将溶液过滤通过垂融漏斗,并向滤液中加入 5.6ml 0.1N 盐酸的异丙醇溶液。然后,减压浓缩反应混合物,然后将残余物吸收在乙醚中。过滤回收沉淀物并减压烘箱干燥。得到 106mg 化合物。Mp = 310-315°C。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.75(s, 2H); 7.55(s, 1H); 7.8(t, 1H); 7.9 至 8.0(m, 2H); 8.05(s, 1H); 8.17 至 8.25(m, 3H); 8.9(s, 1H); 9.28(s, 1H); 9.32(s, 1H); 9.67(s, 1H)。M+H = 431。

[0348] 实施例 4: {5-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]呋喃-2-基} 甲醇(下表中的化合物 32)

[0349] 4.1(5-溴呋喃-2-基)甲醇

[0350] 在 1L 圆底烧瓶中将 10g(0.052mol) 5-溴呋喃甲酸溶于 350ml THF 中,加入 5.8g(0.057mol) N-甲基吗啉,且混合物使用冰浴来冷却。7.5g(0.055mol) 氯甲酸异丁酯于 50ml THF 中的溶液使用滴液漏斗来加入。加完后,将混合物在冷的条件下搅拌一小时,然后过滤通过硅藻土,由此除去形成的固体。滤液用冰浴冷却,然后加入 4.95g 硼氢化钠,最后非常缓慢地加入 50ml 甲醇。将混合物在冷的条件下搅拌一小时,然后减压蒸发掉溶剂。将残余物吸收在水和乙醚之间,有机相通过沉降来分离,用水洗涤并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,得到 9.1g 油状物,所述油状物不经纯化即用于随后步骤。

[0351] 4.2[(5-溴呋喃-2-基)甲基氧基]叔丁基二甲基甲硅烷

[0352] 将 9.1g(0.051mol) 在 4.1 中得到的化合物溶于 150ml THF 中。向其中加入 5.2g(0.077mol) 咪唑,然后加入 10g 氯叔丁基二甲基甲硅烷,将混合物在环境温度搅拌 16 小时。然后,减压蒸发掉溶剂,将残余物吸收在水和乙醚之间,所得产物通过沉降来分离,有机相用水洗涤,并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,产物通过色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到 10.1g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)): 0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.45(s, 2H); 6.2(s, 1H); 7.2(s, 1H)。

[0353] 4.3 6-[5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基)呋喃-2-基]-2-氯咪唑并[1,2-a]吡啶

[0354] 在 150ml 圆底烧瓶中将 68ml THF 和 12ml 水在氩气下脱气 15 分钟,然后加入 4.56g(15.7mmol) 在 4.2 中得到的化合物、4.36g(15.7mmol) 在 3.3 中得到的化合物、15.3g(47mmol) 碳酸铯和 0.38g[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯,并在恒温浴中将混合物在 80°C 加热 1 小时 30 分钟。然后,减压蒸发掉溶剂,将残余物吸收在水和乙醚之间,所得产物通过沉降来分离并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,产物通过色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱),然后用环己烷重结晶。得到 4.2g 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.6(s, 2H); 6.2(d, 1H); 6.45(d, 1H); 7.3(d, 1H); 7.4 至 7.45(m, 2H); 8.25(s, 1H)。

[0355] 4.4 6-[5-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基)咪唑-2-基]-2-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0356] 将 108mg(0.3mmol) 在 4.3 中得到的化合物置于管中,加入 0.35mmol 磷酸钾、1ml 正丁醇和 30mg 咪唑-6-硼酸于 2ml 脱气甲苯中的溶液。管用氩气冲洗,向其中加入 0.0036mmol 乙酸钡和 0.0072mmol 2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯于 1ml 甲苯中的溶液。将管密封并在 110℃ 搅拌 16 小时。冷却的溶液用 5ml 乙酸乙酯稀释,向其中加入 100mg 硅胶-丙硫醇,将混合物在环境温度搅拌 4 小时。过滤分离固体并用乙酸乙酯洗涤。将滤液蒸干,且其按原样用于下一步骤。

[0357] 4.5 {5-[2-(1H-咪唑-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]咪唑-2-基} 甲醇

[0358] 将在 4.4 中得到的化合物溶于含有 0.36mmol 四丁基氟化铵水合物的 5ml THF 中。将混合物在环境温度搅拌 16 小时,然后减压蒸发掉溶剂。化合物通过色谱来纯化。得到 3.9mg 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.45(m, 2H); 5.3(m, 1H); 6.45(m, 2H); 6.9(s, 1H); 7.4(m, 1H); 7.55 至 7.65(m, 4H); 8(s, 1H); 8.4(s, 1H); 8.85(s, 1H); 11.2(s, 1H)。M+H = 330。

[0359] 实施例 5: {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇(下表中的化合物 66)

[0360] 5.1 4-溴-2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基)噻唑

[0361] 进行如实施例 4.2 中那样的方法并使用 5.0g(4-溴噻唑-2-基)甲醇于 255ml 四氢呋喃中的溶液、2.28g 1H-咪唑和 4.66g 叔丁基氯二甲基甲硅烷,由此得到 8.18g 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.85(s, 2H); 7.7(s, 1H)。

[0362] 5.2 5-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基)噻唑-4-基]吡啶-2-基胺

[0363] 将 8.0g 在步骤 5.1 中得到的化合物、6.56g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺、49.7ml 浓度为 2M 的碳酸钠溶液和 1.01g[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡溶于 310ml N,N-二甲基甲酰胺中并在氩气气流下置于圆底烧瓶中。将混合物在 80℃ 加热 2 小时。冷却至环境温度后,向反应介质中加入 600ml 乙酸乙酯,并将所得混合物过滤通过硅藻土。然后,分离有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤三次,用硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。所得固体用异丙醚研磨,过滤回收,然后减压烘箱干燥。得到 4.5g 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 0.0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 4.85(s, 2H); 5.95(s, 2H); 6.35(d, 1H); 7.6(s, 1H); 7.75(d, 1H); 8.35(s, 1H)。

[0364] 5.3 6-[2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基)噻唑-4-基]-2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶

[0365] 在微波管中称重 58.8mg(0.7mmol) 碳酸氢钠。向其中加入 57mg(0.25mmol) 在 5.2 中得到的化合物于 2ml 丙-1-醇中的溶液,然后加入 92mg(0.375mmol) 2-溴-1-(2-氟苯基)乙酮于 1ml 丙-1-醇中的溶液。将管密封,然后在 80℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至环境温度,向其中加入 200mg 负载在硅胶上的丙硫醇(Biotage Si-Thiol),将混合物在环境温度搅拌 6 小时,然后过滤。残余物用 2ml 丙-1-醇洗涤两次,然后蒸发滤液。粗产物按原样用于下一步骤。

[0366] 5.4 {4-[2-(2-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]噻唑-2-基} 甲醇

[0367] 将在 5.3 中得到的粗化合物溶于含有 0.5mmol 四丁基氟化铵水合物的 5ml THF 中。将混合物在环境温度搅拌 16 小时,然后减压蒸发掉溶剂。化合物通过色谱来纯化。得到 4.1mg 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)) :4.82(s, 2H) ;6.19(m, 1H) ;7.31(m, 2H) ;7.38(m, 1H) ;7.67(d, 1H) ;7.84(d, 1H) ;8.08(s, 1H) ;8.38(t, 1H) ;8.45(d, 1H) ;9.22(s, 1H)。

[0368] 实施例 6 :2-[2-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基]丙-2-醇(下表中的化合物 152)

[0369] 6.1 N-甲氧基-N-甲基吡啶-6-甲酰胺

[0370] 在圆底烧瓶中将 5.0g 吡啶-6-甲酸、3.3g N,0-二甲基羟胺盐酸盐、11.9g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和 10ml 吡啶置于 150ml 四氢呋喃中。将混合物在环境温度搅拌 40 小时。浓缩混合物,将残余物吸收在 150ml 乙酸乙酯和 50ml 水中。有机相用 50ml 浓度为 1N 的氢氧化钠溶液和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 6.8g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :3.3(s, 3H) ;3.5(s, 3H) ;6.45(m, 1H) ;7.25(t, 1H) ;7.4(dd, 1H) ;7.55(d, 1H) ;7.75(s, 1H) ;8.8(s, 1H)。M+H = 205。

[0371] 6.2 N-甲氧基-N-甲基-1-(苯基磺酰基)吡啶-6-甲酰胺

[0372] 在圆底烧瓶中将 6.8g 在 6.1 中得到的化合物在 0℃置于 100ml N,N-二甲基甲酰胺中。滴加 1.45g NaH,然后加入 6.52g 苯磺酰氯。将混合物在环境温度搅拌 40 小时。加入 150ml 水,然后混合物用 60ml 乙酸乙酯萃取。有机相用 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到 9.5g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :3.4(s, 3H) ;3.55(s, 3H) ;6.7(d, 1H) ;7.45 至 7.6(m, 5H) ;7.7(d, 1H) ;7.95(m, 2H) ;8.4(s, 1H)。M+H = 345。

[0373] 6.3 6-乙酰基-1-(苯基磺酰基)吡啶

[0374] 在圆底烧瓶中将 9.2g 在 6.2 中得到的化合物在 0℃和氩气下置于 250ml 四氢呋喃中。滴加 27ml 甲基溴化镁(浓度为 3M 的乙醚溶液)。将混合物在 0℃搅拌一小时,及在环境温度搅拌 20 小时。将混合物冷却至 0℃,加入 150ml 水和 50ml 饱和氯化铵溶液。混合物用 60ml 乙酸乙酯萃取。有机相用 40ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 7.3g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :2.7(s, 3H) ;6.75(d, 1H) ;7.45 至 7.65(m, 4H) ;7.8(d, 1H) ;7.95(m, 3H) ;8.65(s, 1H)。M+H = 300 ;Mp = 160-163℃。

[0375] 6.4 2-溴-1-[1-(苯基磺酰基)吡啶-6-基]乙酮

[0376] 在圆底烧瓶中将 3g 溴化铜(copper bromide)置于 120ml 乙酸乙酯中,将混合物回流。加入 2g 6-乙酰基-1-(苯基磺酰基)吡啶。将混合物回流搅拌 4 小时。将混合物过滤通过滤纸,然后将滤液倒入 150ml 浓度为 20%的硫代硫酸钠溶液中。混合物用 60ml 乙酸乙酯萃取。有机相用 40ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 2.6g 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)) :4.45(s, 2H) ;6.65(d, 1H) ;7.35 至 7.55(m, 4H) ;7.7(d, 1H) ;7.9(m, 3H) ;8.6(s, 1H)。M+H = 378。

[0377] 6.5 2-(1-苯基磺酰基-1H-吡啶-6-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶氢溴酸盐

[0378] 将 1.6g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺和 2.7g 2-溴-1-[1-(苯基磺酰基)吡啶-6-基]乙酮置于 70ml 乙醇中,将混合物回流 20 小时。形成沉淀物,过滤回收,用乙醚洗涤并减压烘箱干燥。得到 2.3g 化合物。

^1H NMR(DMSO- d_6 , δ (ppm)) :1.4(s,12H) ;6.95(d,1H) ;7.55 至 7.85(m,7H) ;7.95(d,1H) ;8.05(m,2H) ;8.55(s,1H) ;8.75(s,1H) ;9.05(s,1H)。

[0379] 6.6 2-溴-N-甲氧基-N-甲基吡啶-4-甲酰胺

[0380] 在圆底烧瓶中将 2.0g 2-溴吡啶-4-甲酸、1.1g N,0-二甲基羟胺盐酸盐、3.8g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺和 3.2ml 吡啶置于 50ml 四氢呋喃中。将混合物在环境温度搅拌 40 小时。浓缩混合物,将残余物吸收在 50ml 乙酸乙酯和 50ml 水中。有机相用 50ml 浓度为 1N 的氢氧化钠溶液和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 2.0g 化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ (ppm)) :3.3(s,3H) ;3.5(s,3H) ;7.4(d,1H) ;7.65(s,1H) ;8.4(d,1H)。M+H = 245。

[0381] 6.7 2-溴-4-乙酰基吡啶

[0382] 在圆底烧瓶中将 2.0g 在 6.6 中得到的化合物在 0℃和氩气下置于 80ml 四氢呋喃中。滴加 8ml 甲基溴化镁(浓度为 3M 的乙醚溶液)。将混合物在 0℃搅拌一小时,并在环境温度搅拌 20 小时。将其冷却至 0℃,加入 80ml 水和 40ml 饱和氯化铵溶液。混合物用 40ml 乙酸乙酯萃取。有机相用 40ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 1.6g 化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ (ppm)) :2.55(s,3H) ;7.6(d,1H) ;7.85(s,1H) ;8.5(d,1H)。M+H = 200。

[0383] 6.8 2-(2-溴吡啶-4-基)丙-2-醇

[0384] 在圆底烧瓶中将 1.1g 在 6.7 中得到的化合物在 0℃和氩气下置于 60ml 四氢呋喃中。滴加 13ml 甲基溴化镁(浓度为 3M 的乙醚溶液)。将混合物在 0℃搅拌一小时,并在环境温度搅拌 20 小时。将其冷却至 0℃,加入 60ml 水和 30ml 饱和氯化铵溶液。混合物用 40ml 乙酸乙酯萃取。有机相用 40ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到 1.5g 化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ (ppm)) :1.55(s,6H) ;7.35(d,1H) ;7.6(s,1H) ;8.3(d,1H)。

[0385] 6.9 2-溴-4-[1-甲基-1-(三甲基甲硅烷基氧基)乙基]吡啶

[0386] 在圆底烧瓶中将 1.5g 在 6.8 中得到的 2-(2-溴吡啶-4-基)丙-2-醇在 0℃置于 35ml 二氯甲烷中。加入 2.4ml 三乙胺和 1.9ml 三甲基甲硅烷基氯。将混合物在 0℃搅拌一小时,及在环境温度搅拌 20 小时。加入 20ml 水,混合物用 20ml 二氯甲烷萃取。有机相用 20ml 饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到 0.7g 化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ (ppm)) :0(s,9H) ;1.4(s,6H) ;7.1(d,1H) ;7.35(s,1H) ;8.1(d,1H)。

[0387] 6.10 2-(1-苯基磺酰基-1H-吡啶-6-基)-6-[4-[1-甲基-1-(三甲基甲硅烷基氧基)乙基]吡啶-2-基]咪唑并[1,2-a]吡啶

[0388] 将 0.2g 在 6.9 中得到的化合物在 4ml 四氢呋喃和 1ml 水中的溶液置于圆底烧瓶中并在氩气流下脱气 10 分钟。向其中加入 0.4g 在 6.5 中得到的化合物的氢溴酸盐、45mg [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨和 0.9g 碳酸钨,将混合物在 80℃加热 4 小时。冷却后,减压浓缩反应混合物。残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱),得到 200mg 化合物。 ^1H NMR(CDCl_3 , δ (ppm)) :0(s,9H) ;1.4(s,6H) ;6.45(d,1H) ;7.1(m,1H) ;7.2 至 7.4(m,5H) ;7.55(m,3H) ;7.7 至 7.85(m,4H) ;8.35(s,1H) ;8.4(d,1H) ;8.75(s,1H)。M+H = 581。

[0389] 6.11 2-[2-[2-(1H-吡啶-6-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基]丙-2-醇

[0390] 将0.2g在6.10中得到的化合物于4ml乙醇中的溶液置于圆底烧瓶中,加入1.7ml浓度为1N的氢氧化钠溶液。将混合物在80℃搅拌20小时。减压浓缩反应混合物,所得残余物通过硅胶色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到64mg化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.55(s, 6H); 5.35(s, 1H); 6.45(s, 1H); 7.4(t, 1H); 7.45(d, 1H); 7.65(m, 2H); 7.7(d, 1H); 8.0(d, 1H); 8.1(m, 2H); 8.45(s, 1H); 8.6(d, 1H); 9.3(s, 1H); 11.2(s, 1H)。

[0391] 实施例7: 2-[2-[2-(1H-吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基]丙-2-醇(下表中的化合物153)

[0392] 7.1 4-[1-甲基-1-(三甲基甲硅烷基氧基)乙基][2,3']联吡啶-6'-基胺

[0393] 将0.5g在6.9中得到的化合物、8ml四氢呋喃和2ml水置于圆底烧瓶中,在氩气流下脱气10分钟。向其中加入10.4g 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基胺、110mg[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡和1.1g碳酸铯,将混合物在80℃加热4小时。冷却后,将反应混合物减压浓缩。所得残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到240mg化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)): 0(s, 9H); 1.4(s, 6H); 4.4(s, 2H); 6.45(d, 1H); 7.05(m, 1H); 7.55(s, 1H); 7.95(m, 1H); 8.4(d, 1H); 8.5(m, 1H)。M+H = 302。

[0394] 7.2 N-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0395] 在圆底烧瓶中将4.0g 1H-吡啶-3-甲酸、2.6g N,0-二甲基羟胺盐酸盐、9.4g 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺和8.4ml吡啶置于120ml四氢呋喃中。将混合物在环境温度搅拌20小时。浓缩混合物并将残余物吸收在水中。所得黄色沉淀物用水洗涤,然后减压浓缩。得到3.5g化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 3.5(s, 3H); 3.8(s, 3H); 7.25(m, 1H); 7.45(m, 1H); 7.65(d, 1H); 8.05(d, 1H); 13.65(s, 1H)。M+H = 206。

[0396] 7.3 1-(1H-吡啶-3-基)乙酮

[0397] 在圆底烧瓶中将2.4g N-甲氧基-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺在0℃和氩气下置于140ml四氢呋喃中。滴加19ml甲基溴化镁(浓度为3M的乙醚溶液)。将混合物在0℃搅拌一小时,及在环境温度搅拌20小时。将其冷却至0℃,加入80ml水和40ml饱和氯化铵溶液。混合物用40ml乙酸乙酯萃取。有机相用40ml饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱来纯化(用庚烷/乙酸乙酯混合物洗脱)。得到1.6g化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 2.65(s, 3H); 7.35(m, 1H); 7.55(m, 1H); 7.7(d, 1H); 8.2(d, 1H); 13.9(s, 1H)。M+H = 161。

[0398] 7.4 2-溴-1-(1H-吡啶-3-基)乙酮

[0399] 在圆底烧瓶中将4.5g溴化铜置于180ml乙酸乙酯中,将混合物回流。加入1.6g 1-(1H-吡啶-3-基)乙酮。将混合物回流搅拌4小时。将所得混合物过滤通过滤纸,将滤液倒入150ml浓度为20%的硫代硫酸钠溶液中。混合物用60ml乙酸乙酯萃取。有机相用40ml饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,然后减压浓缩。得到2.4g化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 4.95(s, 2H); 7.35至7.55(m, 2H); 7.75(d, 1H); 8.2(d, 1H); 14.1(s, 1H)。M+H = 239。

[0400] 7.5 3-(6-{4-[1-甲基-1-(三甲基甲硅烷基氧基)乙基]吡啶-2-基}咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑

[0401] 在 50ml 圆底烧瓶中将 140mg 在 7.1 中得到的化合物和 110mg 在 7.4 中得到的化合物加到 4ml 乙醇中。加入 40mg 碳酸氢钠,将混合物在 80℃ 加热 4 小时。减压蒸发掉溶剂,残余物通过色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到 137mg 化合物。¹H NMR(CDCl₃, δ (ppm)): 0 (s, 9H); 1.45 (s, 6H); 7.15 (m, 2H); 7.2 至 7.35 (m, 2H); 7.6 (m, 3H); 8.1 (s, 1H); 8.35 (d, 1H); 8.45 (d, 1H); 9.85 (s, 1H); 10.2 (s, 1H)。M+H = 370。

[0402] 7.6 2-{2-[2-(1H-吡唑-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]吡啶-4-基}丙-2-醇

[0403] 将 130mg 在 7.5 中得到的化合物溶于 2ml THF 中,向其中加入 90mg 四丁基氟化铵水合物,将混合物在环境温度搅拌 2 小时。然后,减压蒸发掉溶剂,残余物通过色谱来纯化(用二氯甲烷/甲醇混合物洗脱)。得到 99mg 化合物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ (ppm)): 1.5 (s, 6H); 5.35 (s, 1H); 7.25 (t, 1H); 7.4 (t, 1H); 7.45 (d, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.75 (d, 1H); 8.05 (m, 2H); 8.5 (d, 1H); 8.55 (s, 1H); 8.65 (d, 1H); 9.4 (s, 1H); 13.15 (s, 1H)。Mp = 255-259℃。

[0404] 下表说明了符合通式 (I) 的化学结构(表 2) 和本发明一些实施例化合物的理化表征(表 3)。

[0405] 在这些表中:

[0406] - “Ph”是指苯基;

[0407] - “Cl”是指氯;

[0408] - “F”是指氟;

[0409] - “Br”是指溴;

[0410] - “Me”是指甲基;

[0411] - “MeO”是指甲氧基;

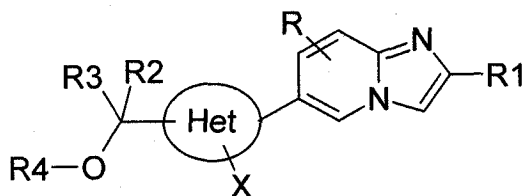
[0412] - “(F₂CH)O”是指二氟甲氧基;

[0413] - “Mp”栏给出了产物的熔点[单位为摄氏度(℃)],或当产物以无定形固体或油状物形式分离时,它们通过其质量数[M+H]来表征;

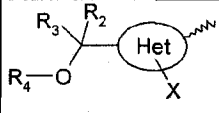
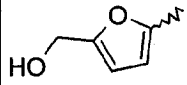
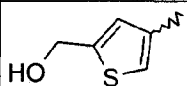
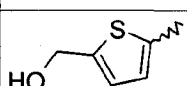
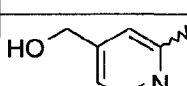
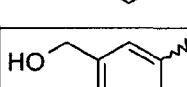
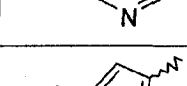
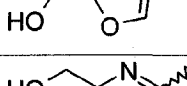
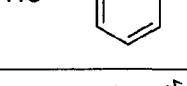
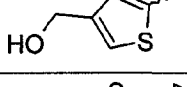
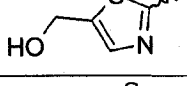
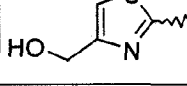
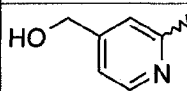
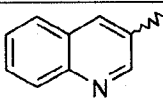
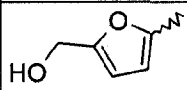
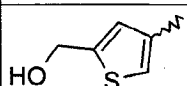
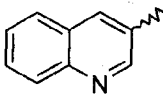
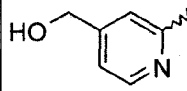
[0414] - 在“盐/碱”栏中,“-”表示游离碱形式的化合物,而“HCl”表示盐酸盐形式的化合物,及括号中的比例为(酸:碱)比例。

[0415] 表 2

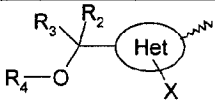
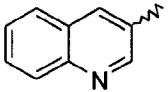
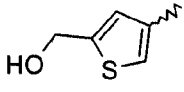
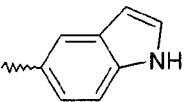
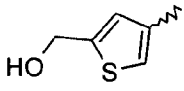
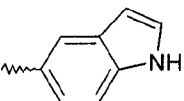
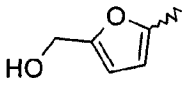
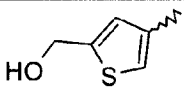
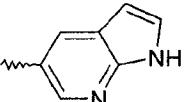
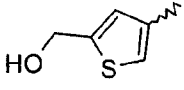
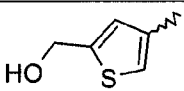
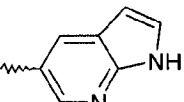
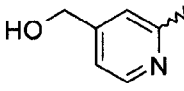
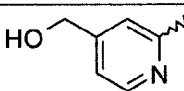
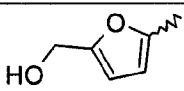
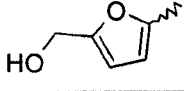
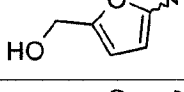
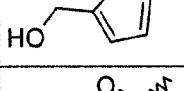
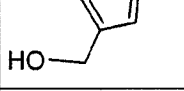
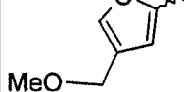
[0416]



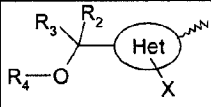
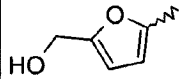
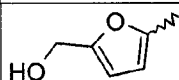
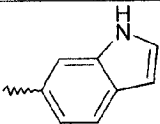
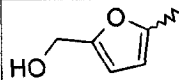
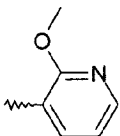
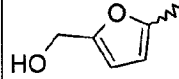
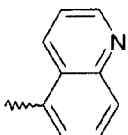
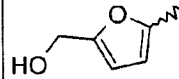
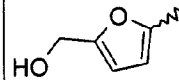
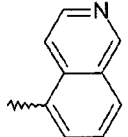
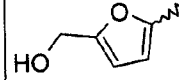
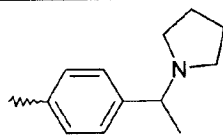
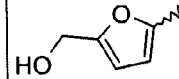
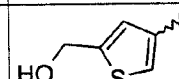
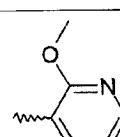
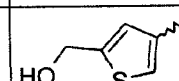
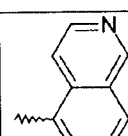
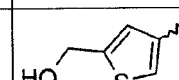
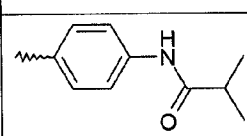
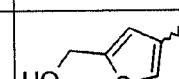
[0417]

实施例	R1	R		盐
1	4-Cl-Ph	H		-
2	4-Cl-Ph	H		-
3	4-Cl-Ph	H		-
4	4-Cl-Ph	H		-
5	4-Cl-Ph	H		-
6	4-Cl-Ph	H		-
7	4-Cl-Ph	H		-
8	4-Cl-Ph	H		-
9	4-Cl-Ph	H		-
10	4-Cl-Ph	H		-
11	4-Cl-Ph	H		-
12		H		HCl(1:1)
13		H		HCl(2:1)
14	4-Me-Ph	H		-
15		H		HCl(3:2)

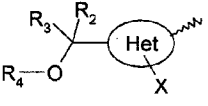
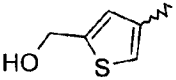
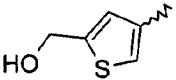
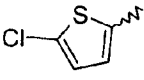
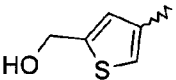
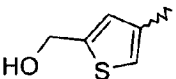
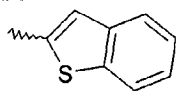
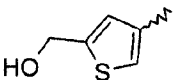
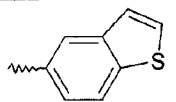
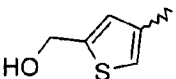
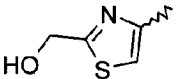
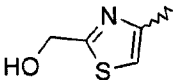
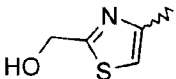
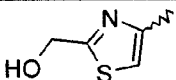
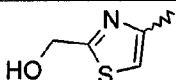
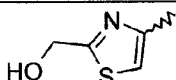
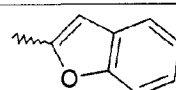
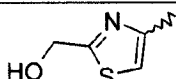
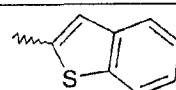
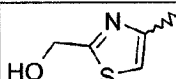
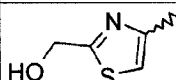
[0418]

实施例	R1	R		盐
16		H		HCl(2:1)
17		H		HCl(1:1)
18		H		HCl(1:1)
19	Ph	H		HCl(1:1)
20		H		HCl(1:1)
21	3-MeO-Ph	H		HCl(1:1)
22		H		HCl(1:1)
23	Ph	H		-
24	4-Me-Ph	H		HCl(1:1)
25	Ph	H		-
26	3-MeO-Ph	H		-
27	2,4-二F-Ph	H		-
28	4-Cl-Ph	H		-
29	4-Cl-Ph	H		

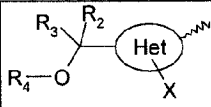
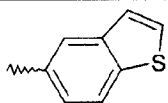
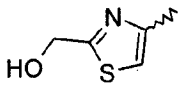
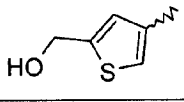
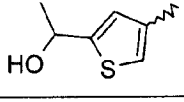
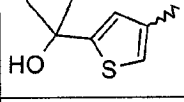
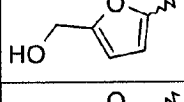
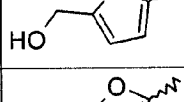
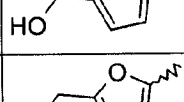
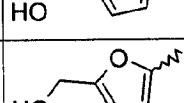
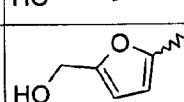
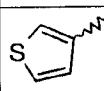
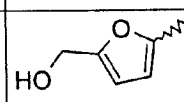
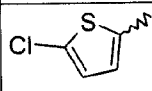
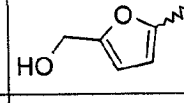
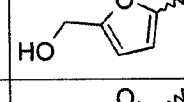
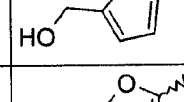
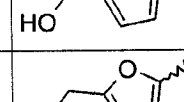
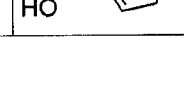
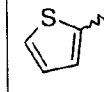
[0419]

实施例	R1	R		盐
30	4-(CH ₂ OH)-Ph	H		-
31	4-(CONMe ₂)-Ph	H		-
32		H		-
33		H		-
34		H		-
35	4-(N-吗啉代)-Ph	H		-
36		H		-
37		H		-
38	4-(Me ₂ NCO)-Ph	H		-
39		H		-
40		H		-
41		H		-

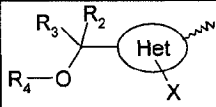
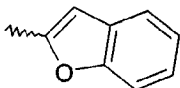
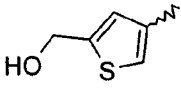
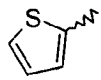
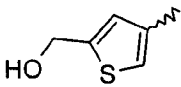
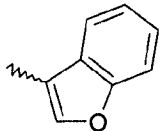
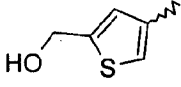
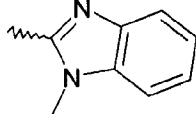
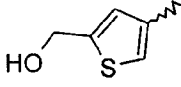
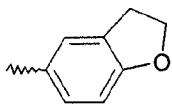
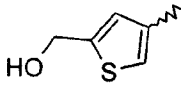
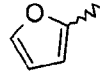
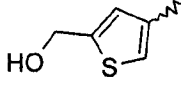
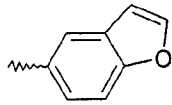
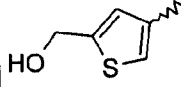
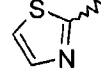
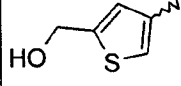
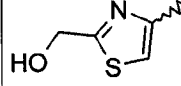
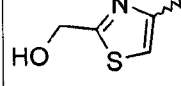
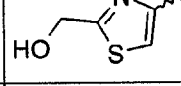
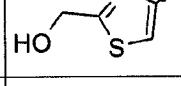
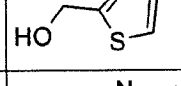
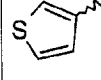
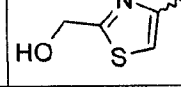
[0420]

实施例	R1	R		盐
56		H		-
57	4-MeS-Ph	H		-
58		H		-
59	4-MeSO ₂ -Ph	H		-
60		H		-
61		H		-
62	Ph	3-Me		-
63		3-Me		-
64	4-MeO-Ph	3-Me		-
65	4-吡咯烷基-Ph	H		-
66	2-F-Ph	H		-
67	4-MeSO ₂ -Ph	H		-
68		H		-
69		H		-
70		H		-

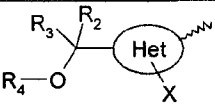
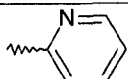
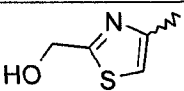
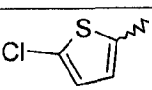
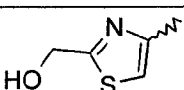
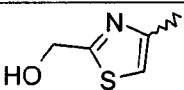
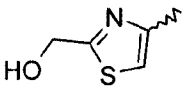
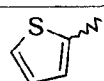
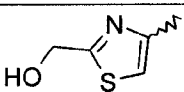
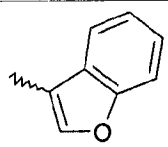
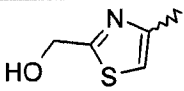
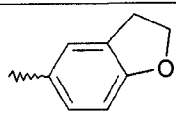
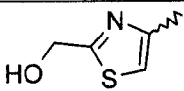
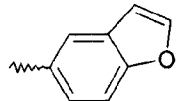
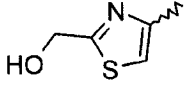
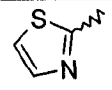
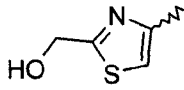
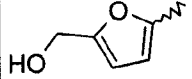
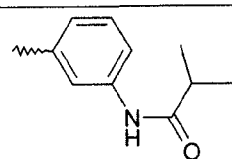
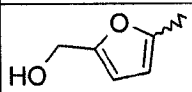
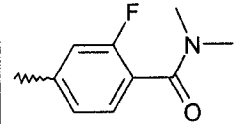
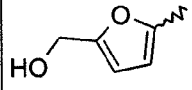
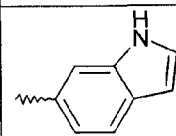
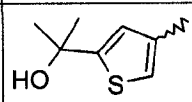
[0422]

实施例	R1	R		盐
71		H		-
72	4-吡咯烷基-Ph	H		-
73	4-Cl-Ph	H		-
74	4-Cl-Ph	H		-
75	4-MeO-Ph	3-Me		-
76	4-CF ₃ -Ph	H		-
77	4-MeO-Ph	H		-
78	4-F-Ph	H		-
79	3,4-二F-Ph	H		-
80		H		-
81		H		-
82	2-F-Ph	H		-
83	3-Br-Ph	H		-
84	3-Me-4-Cl-Ph	H		-
85	4-MeSO ₂ -Ph	H		-
86		H		-

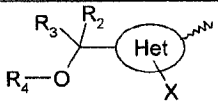
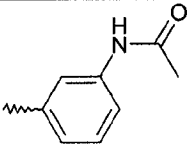
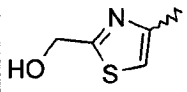
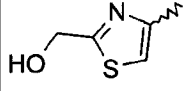
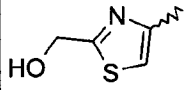
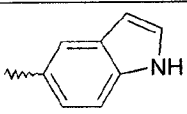
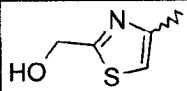
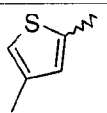
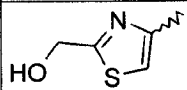
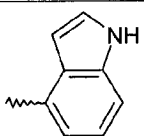
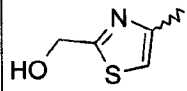
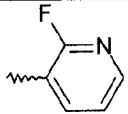
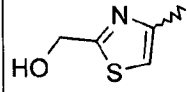
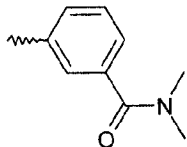
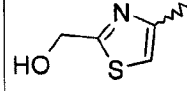
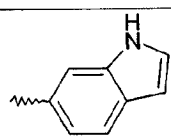
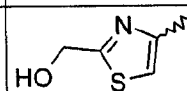
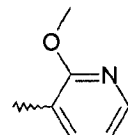
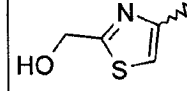
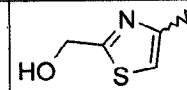
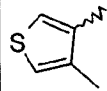
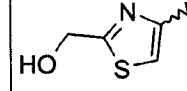
[0423]

实施例	R1	R		盐
102		H		-
103		H		-
104		H		-
105		H		-
106		H		-
107		H		-
108		H		-
109		H		-
110	4-Cl-Ph	3-Me		-
111	3-Cl-Ph	3-Me		-
112	4-CF ₃ -Ph	H		-
113	4-F-Ph	H		-
114	3,4-二F-Ph	H		-
115		H		-

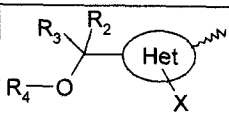
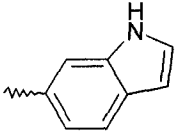
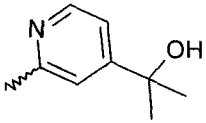
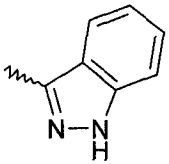
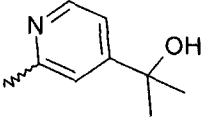
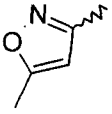
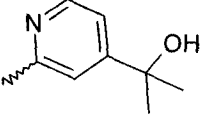
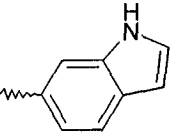
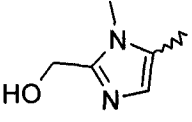
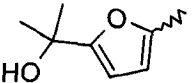
[0425]

实施例	R1	R		盐
116		H		-
117		H		-
118	3-Br-Ph	H		-
119	4-Cl-3-Me-Ph	H		-
120		H		-
121		H		-
122		H		-
123		H		-
124		H		-
125	3-(CH ₂ OH)-Ph	H		-
126		H		-
127		H		-
128		H		-

[0426]

实施例	R1	R		盐
129		H		-
130	4-(CH ₂ OH)-Ph	H		-
131	3-(CH ₂ OH)-Ph	H		-
132		H		-
133		H		-
134		H		-
135		H		-
136		H		-
137		H		-
138		H		-
139	4-(CONHMe)-Ph	H		-
140		H		-

[0427]

实施例	R1	R		盐
152		H		-
153		H		-
154		H		-
155		H		-
156	4-Cl-Ph	H		-

[0429] 表 3

[0430]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
1	197-199	4.5(d, 2H); 5.3(t, 1H); 6.5(m, 1H); 7.95(m, 1H); 7.55(m, 2H); 7.60 至 7.70(m, 2H); 8(m, 2H); 8.5(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
2	190-192	4.7(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.45(s, 1H); 7.55(d, 2H); 7.60 至 7.70(m, 2H); 7.85(s, 1H); 8.05(d, 2H); 8.4(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
3	227-228	4.65(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.0(d, 1H); 7.40(d, 1H); 7.50 至 7.70(m, 4H); 8.0(d, 2H); 8.45(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
4	207.7-208.4	4.65(d, 2H); 5.5(t, 1H); 7.35(d, 1H); 7.55(d, 2H); 7.70(d, 1H); 7.95(s, 1H); 8.0 至 8.10(m, 3H); 8.55(s, 1H); 8.65(d, 1H); 9.35(s, 1H)。
5	238.4-239.5	4.65(d, 2H); 5.4(t, 1H); 7.55(d, 2H); 7.65 至 7.75(m, 2H); 8.0 至 8.1(m, 3H); 8.55(s, 1H); 8.6(s, 1H); 8.9(s, 1H); 9.0(s, 1H)。
6	194.7-195.2	4.4(d, 2H); 5.3(t, 1H); 6.8(s, 1H); 7.45 至 7.65(m, 4H); 8.0(d, 2H); 8.15(s, 1H); 8.35(s, 1H); 8.75(s, 1H)。
7	197.4-198.2	4.7(d, 2H); 5.5(t, 1H); 7.5(d, 1H); 7.55(d, 2H); 7.7(d, 1H); 7.9(d, 1H); 7.95(t, 1H); 8.0 至 8.10(m, 3H); 8.6(s, 1H); 9.3(s, 1H)。
8	211.3-211.9	4.5(d, 2H); 5.2(t, 1H); 7.35(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.55(d, 2H); 7.6(d, 1H); 7.65(d, 1H); 8.0(d, 2H); 8.45(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
9	229-231	4.75(d, 2H); 5.65(t, 1H); 7.52(2d, 2H); 7.7 至 7.8(m, 3H); 8.0(d, 2H); 8.52(s, 1H); 9.22(s, 1H)。
10	193-194	4.65(d, 2H); 5.4(t, 1H); 7.5(m, 3H); 7.7(m, 2H); 8.0(d, 2H); 8.55(s, 1H); 9.3(s, 1H)。

[0431]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
11	190-192	4.85(s, 2H); 6.2(t, 1H); 7.50 至 7.60(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.85(d, 1H); 7.95 至 8.05(m, 2H); 8.1(s, 1H); 8.5(s, 1H); 9.1(s, 1H)。
12	268-273	4.7(s, 2H); 7.2(s, 1H); 7.5(s, 1H); 7.9 至 8.1(m, 3H); 8.5 至 8.6(m, 3H); 8.7(s, 1H); 9.65(s, 1H)。
13	310-315	4.55(s, 2H); 6.55(s, 1H); 7.15(s, 1H); 7.85(m, 1H); 7.95(m, 2H); 8.1(m, 1H); 8.2(m, 2H); 8.95(s, 1H); 9.15(s, 1H); 9.25(s, 1H); 9.62(s, 1H)。
14	197.5-198	2.35(s, 3H); 4.7(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.25(d, 2H); 7.45(s, 1H); 7.6(m, 2H); 7.8(s, 1H); 7.87(d, 2H); 8.3(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
15	255-260	4.73(s, 2H); 7.5(d, 1H); 7.8(t, 1H); 7.93(t, 1H); 8.0(d, 1H); 8.1(s, 1H); 8.2(m, 2H); 8.4(d, 1H); 8.72(d, 1H); 9.0(s, 1H); 9.2(s, 1H); 9.58(s, 1H); 9.63(s, 1H)。
16	310-315	4.75(s, 2H); 7.55(s, 1H); 7.8(t, 1H); 7.9 至 8.0(m, 2H); 8.05(s, 1H); 8.17 至 8.25(m, 3H); 8.9(s, 1H); 9.328(s, 1H); 9.32(s, 1H); 9.67(s, 1H)。
17	390-395	4.75(s, 2H); 6.6(s, 1H); 7.5(m, 2H); 7.6(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.05(s, 1H); 8.25(m, 2H); 8.6(s, 1H); 9.25(s, 1H); 11.45(s, 1H)。
18	390-395	4.55(s, 2H); 6.55(s, 1H); 6.6(s, 1H); 7.15(m, 1H); 7.5(m, 1H); 7.6(d, 1H); 7.7(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.15(d, 1H); 8.25(s, 1H); 8.65(s, 1H); 9.1(s, 1H); 11.45(s, 1H)。
19	267	4.75(s, 2H); 7.5 至 7.6(m, 2H); 7.65(m, 2H); 8.0(m, 2H); 8.1(d, 2H); 8.3(d, 1H); 8.7(s, 1H); 9.3(s, 1H)。
20	405-410	4.75(s, 2H); 6.65(m, 1H); 7.55(s, 1H); 7.65(m, 1H); 7.95(d, 1H); 8.05(s, 1H); 8.25(d, 1H); 8.6(s, 1H); 8.7(s, 1H); 8.9(s, 1H); 9.25(s, 1H); 12.05(s, 1H)。
21	305	3.9(s, 3H); 4.7(s, 2H); 7.1(d, 1H); 7.55(m, 2H); 7.65(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.95(d, 1H); 8.0(s, 1H); 8.25(d, 1H); 8.7(s, 1H); 9.2(s, 1H)。
22	305-310	4.7(s, 2H); 6.65(m, 1H); 7.5(m, 1H); 7.65(m, 1H); 8.05(s, 1H); 8.1(s, 1H); 8.6(d, 1H); 8.65(s, 1H); 8.7(d, 1H); 8.85(s, 1H); 8.9(s, 1H); 9.65(s, 1H); 12.1(s, 1H)。
23	225-226	4.65(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.35(m, 2H); 7.5(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.95 至 8.05(m, 4H); 8.5(s, 1H); 8.65(d, 1H); 9.35(s, 1H)。
24	248-254	2.4(s, 3H); 4.5(s, 2H); 6.55(d, 1H); 7.15(d, 1H); 7.45(d, 2H); 7.85 至 8.0(m, 3H); 8.15(d, 1H); 8.7(s, 1H); 9.1(s, 1H)。
25	202-204	4.5(s, 2H); 5.3(m, 1H); 6.45(d, 1H); 6.95(d, 1H); 7.35(m, 1H); 7.5(m, 2H); 7.65(m, 2H); 7.95(d, 2H); 8.5(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
26	172-174	3.85(s, 3H); 4.5(s, 2H); 5.3(s, 1H); 6.45(s, 1H); 6.95(m, 2H); 7.4(m, 1H); 7.55(m, 2H); 7.65(m, 2H); 8.5(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
27	207-208	4.5(d, 2H); 5.3(t, 1H); 6.5(s, 1H); 6.95(s, 1H); 7.25(m, 1H); 7.4(m, 1H); 7.65(m, 2H); 8.3(m, 1H); 8.45(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
28	174-176	4.45(d, 2H); 5.05(t, 1H); 7.00(s, 1H); 7.55(d, 2H); 7.6 至 7.7(m, 3H); 8.0(d, 2H); 8.45(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
29	176-178	3.3(s, 3H); 4.3(s, 2H); 7.0(s, 1H); 7.5(d, 2H); 7.65 至 7.8(m, 3H); 8.0(d, 2H); 8.45(s, 1H); 8.9(s, 1H)。

[0432]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
30	[321]	4.47(d, 2H); 4.55(d, 2H); 5.2(t, 1H); 5.31(t, 1H); 6.42(s, 1H); 6.91(s, 1H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 2H); 7.91(m, 2H); 8.41(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
31	[362]	3(m, 6H); 4.49(m, 2H); 5.3(m, 1H); 6.42(s, 1H); 6.92(s, 1H); 7.5(m, 2H); 7.62(m, 2H); 8(m, 2H); 8.51(s, 1H); 8.75(s, 1H)。
32	[330]	4.45(m, 2H); 5.3(m, 1H); 6.45(m, 2H); 6.9(s, 1H); 7.4(m, 1H); 7.55 至 7.65(m, 4H); 8(s, 1H); 8.4(s, 1H); 8.85(s, 1H); 11.2(s, 1H)。
33	[322]	4.08(s, 3H); 4.49(m, 2H); 5.3(m, 1H); 6.42(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.12(m, 1H); 7.6(m, 2H); 8.26(m, 1H); 8.55(m, 2H); 8.95(s, 1H)。
34	[342]	4.5(d, 2H); 5.32(t, 1H); 6.49(s, 1H); 6.94(s, 1H); 7.6(m, 1H); 7.68(d, 1H); 7.76(d, 1H); 7.83(m, 1H); 7.95(d, 1H); 8.07(d, 1H); 8.5(s, 1H); 8.92(m, 2H); 9.31(d, 1H)。
35	[376]	3.15(m, 4H); 3.75(m, 4H); 4.49(m, 2H); 5.3(m, 1H); 6.42(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7(m, 2H); 7.56(m, 2H); 7.8(m, 2H); 8.3(s, 1H); 9.89(s, 1H)。
36	[342]	4.5(d, 2H); 5.32(t, 1H); 6.49(s, 1H); 6.99(s, 1H); 7.69(m, 1H); 7.73(m, 2H); 8.18(m, 2H); 8.51(s, 1H); 8.58(d, 1H); 8.29(d, 1H); 8.94(s, 1H); 9.4(s, 1H)。
37	[388]	1.3(d, 3H); 1.7(m, 4H); 2.3(m, 2H); 2.5(m, 2H); 3.2(q, 1H); 4.5(d, 2H); 5.3(t, 1H); 6.45(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 2H); 7.9(m, 2H); 8.4(s, 1H); 8.8(s, 1H)。
38	[378]	3(m, 6H); 4.7(m, 2H); 5.59(m, 1H); 7.42(m, 1H); 7.5(m, 2H); 7.65(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.01(m, 2H); 8.41(s, 1H); 8.91(s, 1H)。
39	[338]	4.08(s, 3H); 4.69(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.15(m, 1H); 7.4(s, 1H); 7.62(m, 2H); 7.8(s, 1H); 8.16(m, 1H); 8.41(s, 1H); 8.59(d, 1H); 9.01(s, 1H)。
40	[358]	4.7(d, 2H); 5.59(t, 1H); 7.44(s, 1H); 7.75(m, 3H); 7.85(s, 1H); 8.15(m, 2H); 8.4(s, 1H); 8.58(d, 1H); 8.9(d, 1H); 9(s, 1H); 9.39(s, 1H)。
41	[392]	1.11(d, 6H); 2.51(m, 1H); 4.68(m, 2H); 5.57(m, 1H); 7.33(m, 1H); 7.41(s, 1H); 7.6(m, 4H); 7.8(s, 1H); 8.29(s, 2H); 8.9(s, 1H); 9.9(s, 1H)。
42	[404]	1.3(d, 3H); 1.7(m, 4H); 2.3(m, 2H); 2.5(m, 2H); 3.2(q, 1H); 4.7(d, 2H); 5.55(t, 1H); 7.4(m, 3H); 7.6(m, 2H); 7.8(s, 1H); 7.9(d, 2H); 8.3(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
43	[364]	2.18(s, 6H); 3.4(s, 2H); 4.68(d, 2H); 5.58(t, 1H); 7.32(d, 2H); 7.41(s, 1H); 7.6(m, 2H); 7.71(s, 1H); 7.92(m, 2H); 8.31(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
44	[396]	2.9(s, 3H); 3.2(s, 3H); 4.68(m, 2H); 5.56(m, 1H); 7.43(m, 2H); 7.64(m, 2H); 7.83(s, 1H); 7.89(m, 2H); 8.47(s, 1H); 8.91(s, 1H)。
45	[322]	4.68(m, 2H); 5.11(m, 2H); 5.55(m, 1H); 6.5(d, 1H); 7.05(m, 2H); 7.22(s, 1H); 7.41(s, 1H); 7.59(m, 2H); 7.8(s, 1H); 8.18(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
46	[407]	1.42(s, 9H); 4.69(m, 2H); 5.08(m, 1H); 7.45(s, 1H); 7.68(m, 2H); 7.85(s, 1H); 8.17(s, 1H); 8.52(s, 1H); 8.61(m, 1H); 8.86(s, 1H); 8.95(s, 1H); 9.27(s, 1H)。
47	[305]	2.71(s, 3H); 4.5(d, 2H); 5.32(t, 1H); 6.44(d, 1H); 6.99(d, 1H); 7.35(m, 1H); 7.48(m, 2H); 7.63(m, 2H); 7.8(d, 2H); 8.49(s, 1H)。
48	[311]	2.73(s, 3H); 4.49(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.44(d, 1H); 6.97(d, 1H); 7.18(m, 1H); 7.48(m, 1H); 7.55(m, 1H); 7.6(m, 2H); 8.46(s, 1H)。

[0433]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
49	[339]	2.72(s, 3H); 4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.99(d, 1H); 7.41(m, 1H); 7.51(m, 1H); 7.65(m, 2H); 7.77(m, 1H); 7.82(m, 1H); 8.5(s, 1H)。
50	[360]	2(m, 4H); 3.29(m, 4H); 4.48(d, 2H); 5.29(t, 1H); 6.41(d, 1H); 6.61(m, 2H); 6.88(d, 1H); 7.53(m, 2H); 7.75(m, 2H); 8.2(s, 1H); 8.76(s, 1H)。
51	[316]	4.48(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.45(d, 1H); 6.95(d, 1H); 7.65(m, 3H); 7.77(m, 1H); 8.29(m, 1H); 8.37(m, 1H); 8.51(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
52	[331]	4.49(m, 2H); 5.33(m, 1H); 6.49(d, 1H); 6.96(d, 1H); 7.3(m, 3H); 7.65(m, 4H); 8.49(s, 1H); 8.91(s, 1H)。
53	[348]	4.49(m, 2H); 5.35(m, 1H); 6.49(d, 1H); 7.01(d, 1H); 7.45(m, 1H); 7.55(m, 1H); 7.72(m, 2H); 8.05(d, 1H); 8.15(d, 1H); 8.76(s, 1H); 8.96(s, 1H)。
54	[347]	4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.47(d, 1H); 6.94(d, 1H); 7.35(m, 2H); 7.64(m, 2H); 7.84(m, 2H); 8(d, 1H); 8.5(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
55	[352]	4.7(m, 2H); 5.6(m, 1H); 7.45(s, 1H); 7.7(m, 2H); 7.85(s, 1H); 8.3(m, 4H); 8.6(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
56	[313]	4.7(m, 2H); 5.6(m, 1H); 7.41(s, 1H); 7.6(m, 4H); 7.8(s, 1H); 7.91(s, 1H); 8.2(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
57	[353]	2.51(s, 3H); 4.7(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.31(m, 2H); 7.42(s, 1H); 7.6(m, 2H); 7.8(s, 1H); 7.91(m, 2H); 8.31(s, 1H); 8.88(s, 1H)。
58	[347]	4.68(m, 2H); 5.59(m, 1H); 7.16(d, 1H); 7.4(m, 2H); 7.62(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
59	[385]	3.25(s, 3H); 4.7(m, 2H); 5.6(m, 1H); 7.45(s, 1H); 7.68(m, 2H); 7.35(s, 1H); 7.98(d, 2H); 8.23(d, 2H); 8.53(s, 1H); 8.94(s, 1H)。
60	[363]	4.7(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.35(m, 2H); 7.43(s, 1H); 7.65(m, 2H); 7.85(m, 2H); 7.9(s, 1H); 7.98(d, 1H); 8.4(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
61	[363]	4.7(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.43(s, 1H); 7.52(d, 1H); 7.63(m, 2H); 7.8(m, 2H); 7.98(m, 1H); 8.06(m, 1H); 8.4(s, 1H); 8.95(s, 1H); 8.92(s, 1H)。
62	[322]	2.72(s, 3H); 4.85(d, 2H); 6.15(t, 1H); 7.35(t, 1H); 7.48(t, 2H); 7.65(d, 1H); 7.84(m, 3H); 8.15(s, 1H); 8.75(s, 1H)。
63	[328]	2.73(s, 3H); 4.85(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.17(d, 1H); 7.48(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.82(d, 1H); 8.15(s, 1H); 8.73(s, 1H)。
64	[352]	2.70(s, 3H); 3.82(s, 3H); 4.82(d, 2H); 6.16(t, 1H); 7.05(d, 2H); 7.63(d, 1H); 7.75(d, 2H); 7.82(d, 1H); 8.15(s, 1H); 8.75(s, 1H)。
65	[377]	1.98(t, 4H); 3.28(t, 4H); 4.82(t, 2H); 6.18(t, 1H); 6.60(d, 2H); 7.56(d, 1H); 7.75(m, 3H); 8.05(s, 1H); 8.25(s, 1H); 9.03(s, 1H)。
66	[326]	4.82(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.31(m, 2H); 7.38(m, 1H); 7.67(d, 1H); 7.84(d, 1H); 8.08(s, 1H); 8.38(t, 1H); 8.45(d, 1H); 9.22(s, 1H)。
67	[386]	3.25(s, 3H); 4.85(s, 2H); 6.18(m, 1H); 7.71(d, 1H); 7.87(d, 1H); 8.00(d, 2H); 8.14(s, 1H); 8.22(d, 2H); 8.67(s, 1H); 9.14(s, 1H)。
68	[348]	4.83(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.28(m, 2H); 7.35(m, 1H); 7.67(m, 3H); 7.79(d, 1H); 8.12(s, 1H); 8.53(s, 1H); 9.20(s, 1H)。

[0434]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
69	[364]	4.83(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.35(m, 2H); 7.68(d, 1H); 7.85(m, 3H); 7.98(d, 1H); 8.12(s, 1H); 8.55(s, 1H); 9.15(s, 1H)。
70	[298]	4.82(s, 2H); 6.18(m, 1H); 6.60(d, 1H); 6.82(d, 1H); 7.60(d, 1H); 7.74(s, 1H); 7.82(d, 1H); 8.08(s, 1H); 8.38(s, 1H); 9.14(s, 1H)。
71	[364]	4.83(s, 2H); 6.18(m, 1H); 7.55(d, 1H); 7.67(d, 1H); 7.82(m, 2H); 7.96(d, 1H); 8.08(d, 1H); 8.12(s, 1H); 8.50(s, 1H); 8.55(s, 1H); 9.15(s, 1H)。
72	[376]	2(m, 4H); 3.32(m, 4H); 4.68(d, 2H); 5.58(t, 1H); 6.6(d, 2H); 7.41(s, 1H); 7.55(m, 2H); 7.75(m, 3H); 8.11(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
73	181.5-182	1.5(d, 3H); 4.95 至 5.05(m, 1H); 5.65(d, 1H); 7.45(s, 1H); 7.55(d, 2H); 7.6 至 7.7(m, 2H); 7.8(s, 1H); 8.05(d, 2H); 8.4(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
74	206-210	1.6(s, 6H); 5.5(s, 1H); 7.4(s, 1H); 7.5(d, 2H); 7.6 至 7.7(m, 2H); 7.75(s, 1H); 8.0(d, 2H); 8.35(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
75	[335]	2.68(s, 3H); 3.81(s, 3H); 4.49(d, 2H); 5.32(t, 1H); 6.45(d, 1H); 6.98(d, 1H); 7.06(d, 2H); 7.61(m, 2H); 7.75(m, 2H); 8.48(s, 1H)。
76	[358]	4.5(d, 2H); 5.32(t, 1H); 6.45(d, 1H); 6.95(d, 1H); 7.66(m, 2H); 7.81(m, 2H); 8.18(m, 2H); 8.6(s, 1H); 8.87(s, 1H)。
77	[321]	3.8(s, 3H); 4.48(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.42(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.02(d, 2H); 7.6(m, 2H); 7.89(d, 2H); 8.32(s, 1H); 8.81(s, 1H)。
78	[308]	4.48(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.42(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.3(m, 2H); 7.61(m, 2H); 7.99(m, 2H); 8.41(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
79	[327]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.43(d, 1H); 6.93(d, 1H); 7.51(m, 1H); 7.65(m, 2H); 7.8(m, 1H); 7.97(m, 1H); 8.49(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
80	[297]	4.48(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.42(d, 1H); 6.91(d, 1H); 7.6(m, 4H); 7.9(d, 1H); 8.29(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
81	[331]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.42(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.16(d, 1H); 7.4(d, 1H); 7.6(m, 2H); 8.33(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
82	[309]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.43(d, 1H); 6.91(d, 1H); 7.38(m, 3H); 7.65(m, 2H); 8.26(m, 1H); 8.41(d, 1H); 8.92(s, 1H)。
83	[369]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.45(d, 1H); 6.94(d, 1H); 7.42(m, 1H); 7.51(m, 1H); 7.62(m, 2H); 7.96(d, 1H); 8.15(s, 1H); 8.52(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
84	[339]	2.41(s, 3H), 4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.45(m, 1H); 7.61(m, 2H); 7.79(m, 1H); 7.98(m, 1H); 8.45(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
85	[369]	3.25(s, 3H), 4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.95(d, 1H); 7.69(m, 2H); 8(d, 2H); 8.21(d, 2H); 8.62(s, 1H); 8.87(s, 1H)。
86	[297]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.91(d, 1H); 7.12(m, 1H); 7.51(m, 2H); 7.6(m, 2H); 8.32(s, 1H); 8.81(s, 1H)。
87	[331]	4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.45(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.41(m, 2H); 7.66(m, 3H); 8.19(m, 1H); 8.51(s, 1H); 8.56(s, 1H); 8.88(s, 1H)。
88	[333]	3.25(t, 2H); 4.49(m, 2H); 4.58(t, 2H); 5.31(m, 1H); 6.45(d, 1H); 6.82(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.57(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.81(s, 1H); 8.29(s, 1H); 8.8(s, 1H)。

[0435]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
89	[281]	4.49(d, 2H); 5.31(t, 1H); 6.45(d, 1H); 6.6(m, 1H); 6.83(d, 1H); 6.91(d, 1H); 7.61(m, 2H); 7.76(s, 1H); 8.25(s, 1H); 8.88(s, 1H)。
90	[331]	4.49(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.45(d, 1H); 6.91(s, 1H); 7.02(s, 1H); 7.61(m, 3H); 7.91(d, 1H); 8.01(s, 1H); 8.25(s, 1H); 8.45(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
91	[298]	4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.94(d, 1H); 7.67(m, 2H); 7.75(d, 1H); 7.91(d, 1H); 8.52(s, 1H); 8.91(s, 1H)。
92	[337]	3.32(s, 3H); 4.48(m, 2H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.91(d, 1H); 7.32(d, 2H); 7.6(m, 2H); 7.8(m, 2H); 8.41(s, 1H); 8.81(s, 1H)。
93	[355]	2.72(s, 3H); 4.7(d, 2H); 5.59(t, 1H); 7.52(d, 2H); 7.62(m, 3H); 7.85(m, 3H); 8.6(s, 1H)。
94	[327]	2.76(s, 3H); 4.68(d, 2H); 5.58(t, 1H); 7.18(m, 1H); 7.48(d, 1H); 7.57(m, 3H); 7.62(m, 1H); 7.86(s, 1H); 8.58(s, 1H)。
95	[355]	2.72(s, 3H); 4.68(d, 2H); 5.58(t, 1H); 7.41(m, 1H); 7.51(m, 1H); 7.65(m, 3H); 7.79(d, 1H); 7.86(m, 2H); 8.61(s, 1H)。
96	[357]	3.3(s, 3H); 4.69(m, 2H); 5.59(m, 1H); 7.21(m, 1H); 7.39(m, 1H); 7.66(m, 4H); 7.88(s, 1H); 8.6(s, 1H)。
97	[325]	4.68(m, 2H); 5.57(m, 1H); 7.28(m, 2H); 7.41(s, 1H); 7.61(m, 2H); 7.81(s, 1H); 8(m, 2H); 8.31(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
98	[343]	4.68(m, 2H); 5.57(m, 1H); 7.42(s, 1H); 7.5(m, 1H); 7.61(m, 2H); 7.8(m, 2H); 7.98(m, 1H); 8.4(s, 1H); 8.9(s, 1H)。
99	[332]	4.7(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.48(s, 1H); 7.66(m, 3H); 7.79(d, 1H); 7.85(s, 1H); 8.32(d, 1H); 8.41(s, 1H); 8.5(s, 1H); 8.92(s, 1H)。
100	[325]	4.7(m, 2H); 5.58(m, 1H); 7.32(m, 4H); 7.67(m, 2H); 7.8(s, 1H); 8.29(m, 2H); 9(s, 1H)。
101	[384]	4.68(d, 2H); 5.57(m, 1H); 7.41(m, 2H); 7.50(d, 1H); 7.64(m, 2H); 7.82(s, 1H); 7.97(d, 1H); 8.15(s, 1H); 8.43(s, 1H); 8.88(s, 1H)。
102	[347]	4.69(s, 2H); 5.58(m, 1H); 7.31(m, 3H); 7.42(s, 1H); 7.68(m, 4H); 7.82(s, 1H); 8.46(s, 1H); 8.98(s, 1H)。
103	[313]	4.68(d, 2H); 5.57(m, 1H); 7.13(m, 1H); 7.41(s, 1H); 7.57(m, 4H); 7.80(s, 1H); 8.22(s, 1H); 8.88(s, 1H)。
104	[347]	4.69(d, 2H); 5.57(m, 1H); 7.41(m, 3H); 7.65(m, 3H); 7.82(s, 1H); 8.21(m, 1H); 8.44(s, 1H); 8.53(s, 1H); 8.95(s, 1H)。
105	[361]	4.33(s, 3H); 4.69(s, 2H); 5.58(m, 1H); 7.26(m, 2H); 7.43(s, 1H); 7.65(dd, 2H); 7.75(s, 2H); 7.86(s, 1H); 8.56(s, 1H); 9.04(s, 1H)。
106	[349]	3.25(t, 2H); 4.55(t, 2H); 4.68(s, 2H); 5.57(m, 1H); 6.81(d, 1H); 7.42(s, 1H); 7.57(m, 2H); 7.71(d, 1H); 7.78(s, 1H); 7.83(s, 1H); 8.20(s, 1H); 8.86(s, 1H)。
107	[297]	4.65(s, 2H); 5.57(m, 1H); 6.60(m, 1H); 6.82(m, 1H); 7.40(s, 1H); 7.57(d, 1H); 7.65(d, 1H); 7.75(s, 1H); 7.80(s, 1H); 8.12(s, 1H); 8.92(s, 1H)。
108	[347]	4.68(s, 2H); 5.57(m, 1H); 7.02(d, 1H); 7.44(s, 1H); 7.64(m, 3H); 7.81(s, 1H); 7.95(d, 1H); 8.02(s, 1H); 8.27(s, 1H); 8.34(s, 1H); 8.91(s, 1H)。

[0436]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
109	[314]	4.68(s, 2H); 5.58(m, 1H); 7.40(s, 1H); 7.68(dd, 2H); 7.75(d, 1H); 7.83(s, 1H); 7.92(d, 1H); 8.40(s, 1H); 8.98(s, 1H)。
110	[356]	2.70(s, 3H); 4.82(s, 2H); 6.18(m, 1H); 7.54(d, 2H); 7.65(d, 1H); 7.85(m, 3H); 8.17(s, 1H); 8.75(s, 1H)。
111	[356]	2.72(s, 3H); 4.82(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.42(d, 1H); 7.52(t, 1H); 7.67(d, 1H); 7.78(d, 1H); 7.85(m, 2H); 8.16(s, 1H); 8.77(s, 1H)。
112	[376]	4.81(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.68(d, 1H); 7.82(m, 3H); 8.10(s, 1H); 8.15(d, 2H); 8.62(s, 1H); 9.12(s, 1H)。
113	[326]	4.81(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.29(t, 2H); 7.65(d, 1H); 7.81(d, 1H); 7.99(m, 2H); 8.10(s, 1H); 8.47(s, 1H); 9.11(s, 1H)。
114	[344]	4.81(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.52(q, 1H); 7.65(d, 1H); 7.80(m, 1H); 7.82(d, 1H); 7.96(m, 1H); 8.12(s, 1H); 8.52(s, 1H); 9.10(s, 1H)。
115	[314]	4.81(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.60(m, 3H); 7.79(d, 1H); 7.90(d, 1H); 8.07(s, 1H); 8.32(s, 1H); 9.09(s, 1H)。
116	[309]	4.82(s, 2H); 6.20(m, 1H); 7.32(m, 1H); 7.67(d, 1H); 7.83(d, 1H); 7.87(t, 1H); 8.10(m, 2H); 8.59(m, 2H); 9.20(s, 1H)。
117	[348]	4.80(s, 2H); 6.20(m, 1H); 7.15(d, 1H); 7.39(d, 1H); 7.61(d, 1H); 7.82(d, 1H); 8.10(m, 1H); 8.39(s, 1H); 9.08(s, 1H)。
118	[385]	4.81(s, 2H); 6.19(m, 1H); 7.42(t, 1H); 7.53(d, 1H); 7.67(d, 1H); 7.84(d, 1H); 7.95(d, 1H); 8.12(m, 2H); 8.57(s, 1H); 9.08(s, 1H)。
119	[356]	2.4(s, 3H); 4.82(s, 2H); 6.20(m, 1H); 7.48(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.80(m, 2H); 7.95(s, 1H); 8.10(s, 1H); 8.47(s, 1H); 9.08(s, 1H)。
120	[314]	4.80(s, 2H); 6.18(m, 1H); 7.12(m, 1H); 7.51(m, 2H); 7.61(d, 1H); 7.80(d, 1H); 8.09(s, 1H); 8.35(s, 1H); 9.08(s, 1H)。
121	[347]	4.82(s, 2H); 6.18(m, 1H); 7.40(m, 2H); 7.67(m, 2H); 7.83(d, 1H); 8.10(s, 1H); 8.19(m, 1H); 8.50(s, 1H); 8.59(m, 1H); 9.17(s, 1H)。
122	[350]	3.23(t, 2H); 4.57(t, 2H); 4.81(s, 2H); 6.17(m, 1H); 6.82(d, 1H); 7.60(d, 1H); 7.70(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.82(s, 1H); 8.07(s, 1H); 8.33(s, 1H); 9.07(s, 1H)。
123	[348]	4.82(s, 2H); 6.17(m, 1H); 7.03(s, 1H); 7.65(m, 2H); 7.80(d, 1H); 7.92(d, 1H); 8.02(s, 1H); 8.09(s, 1H); 8.35(s, 1H); 8.49(s, 1H); 9.11(s, 1H)。
124	[315]	4.80(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.68(d, 1H); 7.75(s, 1H); 7.90(m, 2H); 8.12(s, 1H); 8.58(s, 1H); 9.20(s, 1H)。
125	[321]	4.48(s, 2H); 4.56(s, 2H); 5.25(m, 1H); 5.31(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.28(d, 1H); 7.40(t, 1H); 7.60(m, 2H); 7.81(d, 1H); 7.95(s, 1H); 8.45(s, 1H); 8.85(s, 1H)。
126	[376]	1.89(s, 3H); 4.28(d, 2H); 4.48(s, 2H); 5.32(m, 1H); 6.44(d, 1H); 6.92(d, 1H); 7.32(d, 2H); 7.61(m, 2H); 7.90(d, 2H); 8.36(t, 1H); 8.42(s, 1H); 8.82(s, 1H)。
127	[380]	2.9(s, 3H); 3(s, 3H); 4.5(s, 2H); 5.3(s, 1H); 6.45(d, 1H); 6.95(d, 1H); 7.45(t, 1H); 7.65(m, 2H); 7.85(m, 2H); 8.55(s, 1H); 8.85(s, 1H)。

[0437]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
128	182-185	1.55(s, 6H); 5.5(s, 1H); 6.45(s, 1H); 7.4(m, 2H); 7.6(m, 4H); 7.7(s, 1H); 8.05(s, 1H); 8.3(s, 1H); 8.9(s, 1H); 11.15(s, 1H)。
129	[365]	2.07(s, 3H); 4.31(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.38(m, 1H); 7.59(m, 3H); 7.67(d, 1H); 7.85(d, 1H); 8.11(s, 1H); 8.21(s, 1H); 8.42(s, 1H); 9.15(s, 1H)。
130	[338]	4.53(m, 2H); 4.82(m, 2H); 5.21(m, 1H); 6.18(m, 1H); 7.41(d, 2H); 7.69(m, 1H); 7.9(m, 3H); 8.12(s, 1H); 8.5(s, 1H); 9.12(s, 1H)。
131	[338]	4.59(d, 2H); 4.83(d, 2H); 5.28(t, 1H); 6.19(t, 1H); 7.29(d, 1H); 7.4(m, 1H); 7.65(d, 1H); 7.8(m, 2H); 7.94(s, 1H); 8.1(s, 1H); 8.48(s, 1H); 9.1(s, 1H)。
132	[347]	4.82(m, 2H); 6.19(m, 1H); 6.52(s, 1H); 7.4(m, 1H); 7.5(d, 1H); 7.7(m, 2H); 7.91(m, 1H); 8.15(m, 2H); 8.48(s, 1H); 9.2(s, 1H); 11.2(s, 1H)。
133	[328]	2.25(s, 3H); 4.81(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.1(s, 1H); 7.35(s, 1H); 7.61(d, 1H); 7.81(d, 1H); 8.1(s, 1H); 8.32(s, 1H); 9.11(s, 1H)。
134	[347]	4.85(m, 2H); 6.2(m, 1H); 7(s, 1H); 7.25(m, 1H); 7.5(m, 2H); 7.6(d, 2H); 7.7(d, 1H); 7.9(d, 1H); 8.11(d, 1H); 9.11(s, 1H); 11.3(s, 1H)。
135	[327]	4.83(d, 2H); 6.2(t, 1H); 7.5(m, 1H); 7.7(d, 1H); 7.9(d, 1H); 8.11(m, 1H); 8.21(d, 1H); 8.52(d, 1H); 8.7(m, 1H); 9.25(s, 1H)。
136	[379]	3(宽峰, 6H); 4.81(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.49(m, 2H); 7.65(d, 1H); 7.83(d, 1H); 8(d, 2H); 8.11(s, 1H); 8.52(s, 1H); 9.11(s, 1H)。
137	[347]	4.83(d, 2H); 6.18(t, 1H); 6.43(s, 1H); 7.4(m, 1H); 7.6(m, 3H); 7.85(m, 1H); 8.02(s, 1H); 8.11(s, 1H); 8.48(s, 1H); 9.15(s, 1H); 11.3(s, 1H)。
138	[339]	4.09(s, 3H); 4.81(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.1(m, 1H); 7.63(d, 1H); 7.81(d, 1H); 8.09(s, 1H); 8.18(m, 1H); 8.55(m, 2H); 9.21(s, 1H)。
139	[365]	2.8(d, 3H); 4.81(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.69(d, 1H); 7.9(m, 3H); 8.05(m, 2H); 8.11(s, 1H); 8.48(m, 1H); 8.58(s, 1H); 9.12(s, 1H)。
140	[328]	2.48(s, 3H); 4.81(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.18(m, 1H); 7.62(d, 1H); 7.82(m, 2H); 8.09(s, 1H); 8.3(s, 1H); 9.18(s, 1H)。
141	[359]	3.83(s, 3H); 4.82(m, 2H); 6.21(m, 1H); 6.55(d, 1H); 7.4(d, 1H); 7.58(d, 1H); 7.75(d, 2H); 8.02(m, 1H); 8.18(m, 2H); 8.55(s, 1H); 9.2(s, 1H)。
142	[359]	4.82(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.6(m, 1H); 7.79(d, 1H); 7.9(m, 2H); 8.06(d, 1H); 8.12(m, 1H); 8.52(s, 1H); 8.95(m, 1H); 9.11(s, 1H); 9.21(s, 1H); 9.35(d, 1H)。
143	[365]	2.08(s, 3H); 4.82(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.29(m, 1H); 7.55(d, 1H); 7.68(d, 2H); 7.85(d, 2H); 8.11(s, 1H); 8.42(s, 1H); 9.11(s, 1H); 10.1(s, 1H)。
144	[393]	3.2(m, 4H); 3.75(m, 4H); 4.82(m, 2H); 6.2(m, 1H); 7.06(d, 1H); 7.65(m, 1H); 7.8(d, 2H); 7.85(m, 1H); 8.12(m, 2H); 8.4(m, 1H); 9.11(m, 1H)。
145	[359]	4.82(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.85(m, 2H); 8.18(m, 3H); 8.6(m, 2H); 8.81(d, 1H); 9.11(s, 1H); 9.25(s, 1H); 9.45(s, 1H)。
146	[393]	1.12(d, 6H); 2.62(m, 1H); 4.82(d, 2H); 6.18(t, 1H); 7.35(m, 1H); 7.61(m, 3H); 7.81(d, 1H); 8.09(s, 1H); 8.26(s, 1H); 8.42(s, 1H); 9.12(s, 1H); 10(s, 1H)。
147	[415]	2.68(宽峰, 6H); 4.82(m, 2H); 6.18(m, 1H); 7.69(m, 3H); 7.85(d, 1H); 8.11(s, 1H); 8.26(d, 1H); 8.32(s, 1H); 8.68(s, 1H); 9.12(m, 1H)。

[0438]

实施例	Mp或[M+H]	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , δ(ppm))
148	[345]	4.82(d, 2H); 6.19(t, 1H); 7.63(s, 2H); 7.72(d, 1H); 7.91(d, 1H); 8.18(s, 1H); 8.8(s, 1H); 9.13(m, 1H)。
149	[368]	0.92(d, 6H); 1.51(m, 1H); 1.72(m, 2H); 4.2(m, 2H); 4.81(m, 2H); 6.21(m, 1H); 7.79(d, 1H); 7.95(s, 1H); 8.1(m, 1H); 8.21(s, 1H); 8.31(s, 2H); 9.27(s, 1H)。
150	185-190	1.55(s, 6H); 6.5(d, 1H); 7.4(d, 1H); 7.55 至 7.8(m, 6H); 8.0(s, 1H); 8.8(s, 1H); 11.4(s, 1H); 12.8(s, 1H)。
151	200-205	1.6(s, 6H); 5.7(s, 1H); 6.45(s, 1H); 7.4(m, 1H); 7.6(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.9(d, 1H); 8.1(s, 1H); 8.15(d, 1H); 8.5(s, 1H); 8.6(s, 1H); 9.25(s, 1H); 11.2(s, 1H)。
152	228-232	1.55(s, 6H); 5.35(s, 1H); 6.45(s, 1H); 7.4(t, 1H); 7.45(d, 1H); 7.65(m, 2H); 7.7(d, 1H); 8.0(d, 1H); 8.1(m, 2H); 8.45(s, 1H); 8.6(d, 1H); 9.3(s, 1H); 11.2(s, 1H)。
153	255-259	1.5(s, 6H); 5.35(s, 1H); 7.25(t, 1H); 7.4(t, 1H); 7.45(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.05(m, 2H); 8.5(d, 1H); 8.55(s, 1H); 8.65(d, 1H); 9.4(s, 1H); 13.15(s, 1H)。
154	195-198	1.55(s, 6H); 2.5(s, 3H); 5.35(s, 1H); 6.7(s, 1H); 7.5(m, 1H); 7.75(d, 1H); 8.05(m, 2H); 8.55(s, 1H); 8.65(d, 1H); 9.4(s, 1H)。
155	263-266	3.7(s, 3H); 4.55(d, 2H); 5.35(t, 1H); 6.45(m, 1H); 7.05(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.4(m, 1H); 7.65(m, 3H); 8.05(s, 1H); 8.35(s, 1H); 8.65(s, 1H); 11.15(s, 1H)。
156	210-210.5 (降解)	1.55(s, 6H); 5.2(s, 1H); 6.35(d, 1H); 6.9(d, 1H); 7.55(d, 2H); 7.65(m, 2H); 8.0(d, 2H); 8.5(s, 1H); 8.85(s, 1H)。

[0439] 对本发明化合物进行药理学试验以确定其对 NOT 的调节作用。

[0440] 评价对 N2A 细胞的体内活性

[0441] 评价了本发明化合物对细胞系 (N2A) 的活性,所述细胞系 (N2A) 内源性地表达小鼠 Nurr-1 受体并用 NOT 结合响应元件 (NOT binding response element, NBRE) 稳定地转染,所述 NBRE 与萤光素酶报道基因 (luciferase reporter gene) 相连。EC₅₀ 值为 0.1nM 至 10 μM。试验根据下述方法来进行。

[0442] Neuro-2A 细胞系得自标准商业来源 (ATCC)。Neuro-2A 克隆得自源于白化体小鼠 A 种 (R. J Klebe 等人) 的自发性肿瘤 (spontaneous tumor)。然后,该 Neuro-2A 细胞系用 8NBRE-萤光素酶稳定地转染。将 N2A-8NBRE 细胞在 75cm² 培养瓶中培养至融合,所述培养瓶含有补充有 10%胎牛血清、4.5g/L 葡萄糖和 0.4mg/ml 遗传霉素的 DMEM。培养一周后,细胞通过用 0.25%胰蛋白酶处理 30 秒来回收,然后重新悬浮在不含有酚红且含有 4.5g/L 葡萄糖和 10% Hyclone 脱脂血清的 DMEM 中,并置于底部透明的白色 96 孔板中。75 μL 细胞以 60000 个细胞 / 孔的比例沉积 24 小时,然后加入产物。使用 25 μL 产物并再孵育 24 小时。测量当天,向每个孔中加入等体积 (100 μL) 的 Steadylite,然后静置 30 分钟以实现细胞的完全溶解和信号的最大产生。用粘性膜密封后,在微量板发光计数器上对板进行测量。将产物制备成浓度为 10⁻²M 的母液形式,然后在 100% DMSO 中稀释。将每种浓度的产物预先稀释在培养基中,然后与细胞一起孵育,由此含有最终浓度为 0.625% 的 DMSO。

[0443] 例如,编号为 4、10、30、36、59 和 64 的化合物分别显示出 4.5nM、2nM、48nM、137nM、74nM 和 102nM 的 EC₅₀。

[0444] 由此可见,本发明化合物对 NOT 具有调节作用。

[0445] 因此,本发明化合物可用于制备在治疗和预防涉及 NOT 受体的疾病中具有治疗用途的药物。

[0446] 因此,根据本发明另一个方面,本发明主题为含有式 (I) 化合物或其与药用酸形成的加成盐的药物。

[0447] 这些药物具有治疗用途,特别是用于治疗 and 预防以下疾病:神经变性疾病,例如帕金森病、阿尔茨海默病和 τ 病变(例如进行性核上性麻痹、额颞痴呆、皮质基底变性和皮克病);脑损伤,例如缺血、颅创伤和癫痫;精神病,例如精神分裂症、抑郁、精神活性物质依赖和注意力缺陷伴多动症;中枢神经系统中的炎性疾病,例如多发性硬化、脑炎、脊髓炎和脑脊髓炎,和其它炎性疾病,例如血管疾病、动脉粥样硬化、关节炎、关节病、类风湿性关节炎、骨关节炎、克罗恩病和溃疡性结肠炎;变应性炎性疾病,例如哮喘;自身免疫性疾病,例如 1 型糖尿病、狼疮、硬皮病、格林-巴利综合征、阿狄森病和其它免疫介导疾病;骨质疏松症;和癌症。

[0448] 这些化合物也可用作治疗手段而与干细胞移植术和/或移植物组合。

[0449] 根据本发明另一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含作为活性成分的本发明化合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明化合物或所述化合物的药用盐和至少一种药用赋形剂。

[0450] 根据药物形式和所需给药模式,所述赋形剂选自本领域技术人员已知的常用赋形剂。

[0451] 在用于口服给药、舌下给药、皮下给药、肌肉给药、静脉内给药、表面给药、局部给药、气管内给药、鼻内给药、经皮给药或直肠给药的本发明药物组合物中,上述式 (I) 活性成分或其盐可按单位给药形式(与常规药物赋形剂的混合物)来给药至动物和人类以预防或治疗上述障碍或疾病。

[0452] 适当的单位给药形式包括口服给药形式(例如片剂、软胶囊剂或硬胶囊剂、粉末剂、颗粒剂和口服溶液剂或混悬剂)、舌下给药形式、含服给药形式、气管内给药形式、眼内给药形式、鼻内给药形式、吸入给药形式、局部给药形式、经皮给药形式、皮下给药形式、肌肉内给药形式、静脉内给药形式、直肠给药形式和植入剂。就局部给药而言,本发明化合物可用在乳膏剂、凝胶剂、软膏剂或洗剂中。

[0453] 例如,片剂形式的本发明化合物的单位给药形式可包含以下组分:

[0454]	本发明化合物	50.0mg
[0455]	甘露醇	223.75mg
[0456]	交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
[0457]	玉米淀粉	15.0mg
[0458]	羟丙基甲基纤维素	2.25mg
[0459]	硬脂酸镁	3.0mg

[0460] 较高剂量或较低剂量就具体情况而言可能是合适的;这样的剂量在本发明范围内。根据常规实践,适于每位患者的剂量由医生根据给药模式和所述患者体重和响应来确定。

[0461] 根据本发明另一个方面,本发明还涉及治疗上述疾病的方法,所述方法包括向患者给药有效剂量的本发明化合物或其药用盐。