

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580042836.7

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 28 日

[11] 公开号 CN 101080408A

[22] 申请日 2005.12.16

[21] 申请号 200580042836.7

[30] 优先权

[32] 2004.12.17 [33] EP [31] 04030114.5

[86] 国际申请 PCT/EP2005/013557 2005.12.16

[87] 国际公布 WO2006/063841 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.13

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 吉·乔治 伯恩哈德·戈勒

克劳斯-皮特·金克勒

安雅·利姆戈 乌尔丽克·赖夫

彼德拉·吕格尔 马蒂亚斯·吕特

克里斯蒂娜·许尔

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

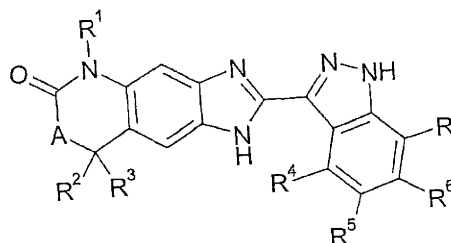
权利要求书 22 页 说明书 124 页

[54] 发明名称

三环杂环、它们的制备和作为药剂的应用

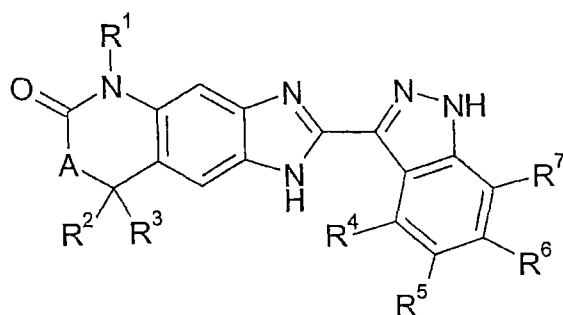
[57] 摘要

本发明的目的是式(I)的化合物, 它们的药用盐, 对映体形式, 非对映异构体和外消旋物, 上述化合物的制备, 含有它们的药物及其制备, 以及上述化合物在控制或预防诸如癌症的疾病中的应用。



(I)

1. 根据式 I 的化合物,



式 I

其中,

R^1 为氢;
 烷基, 链烯基, 炔基,
 其中所述的烷基, 链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 环烷基, 杂环基, 二烷基膦酰基, 烷氧基烷氧基, 烷基-O-C(O)-, 氰基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, (烷基)₃Si-O-, H₂N-C(S)-, HO-C(O)-, H₂N-C(O)-, 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-;
 芳基烷基,
 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, (C₁-C₄)烷基, (C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基, 卤代(C₁-C₄)烷氧基或烷基磺酰基;
 杂芳基烷基,
 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并

且余下的环原子是碳原子，和其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次；

杂环基- $\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ；

$\text{R}^8\text{-NH-C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ ；或

$\text{R}^9\text{-C}(\text{O})\text{-NH}-(\text{CH}_2)_n-$ ；

R^8 为羟基，烷氧基，苄氧基，烷基，

其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

苯基- $(\text{CH}_2)_m-$ ，

其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基， $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基，卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；或

杂芳基- $(\text{CH}_2)_m-$ ，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R^9 为环烷基，杂环基，苄基氨基，烷基，

其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

苯基- $(\text{CH}_2)_m-$ ，

其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基， $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基，卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；或

杂芳基- $(\text{CH}_2)_m-$ ，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

n 为 1，2 或 3；

m 为 0 或 1；

R^2 为氢或烷基；和

- R^3 为氢或烷基，
或备选地
 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环；
- R^4 和 R^7 独立地表示氢或卤素；
- R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸， $CH_3O-C(O)-$ ， $H_2N-C(O)-$ ， $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基；
芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；
杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子，和其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；或
杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
- R^6 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸，
 $CH_3-O-C(O)-$ ， $H_2N-C(O)-$ ， $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4)

烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基, 卤代(C₁-C₄)烷氧基或烷基磺酰基;
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的
单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代
一次或几次: 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, (C₁-C₄)烷基,
(C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基;

杂芳基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单
或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的
杂原子, 余下的环原子是碳原子, 并且其中所述的杂芳基任
选被烷基取代一次或几次; 或

杂芳基烷基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子
的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S
中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;

X 为-NH-, -N(烷基)-, -O-, -S(O)₂NH-, -NHS(O)₂-, -NHC(O)-,
-N(烷基)C(O)-, -C(O)-, -OC(O)NH-, -C(O)NH-或
-C(O)N(烷基)-;

A 为单键或-CH₂-;

及其所有药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R¹ 为氢;

烷基, 链烯基, 炔基,

其中所述的烷基, 链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或
几次: 卤素, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基二烷基氨基,
环烷基, 杂环基或二烷基膦酰基;

芳基烷基, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单
或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一
次或几次: 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, (C₁-C₄)烷基,
(C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基; 或
杂芳基烷基, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的
单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中

的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次；

R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；或杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；

R^6 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；或杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；

X 为-NH-, -N(烷基)-, -O-, -S(O)₂NH-, -NHS(O)₂-, -NHC(O)-, -N(烷基)C(O)-, -C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任何一项的化合物, 其中

R¹ 为氢;
烷基, 链烯基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次: 羟基, 烷氧基, 氨基, 二烷基氨基, 环烷基, 杂环基, 二烷基磷酰基, 烷氧基烷氧基, 烷基-O-C(O)-, 氰基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, (烷基)₃Si-O-, H₂N-C(S)-, HO-C(O)-, H₂N-C(O)-, 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-;
芳基烷基,
其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次;

杂芳基烷基,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
杂环基-C(O)-(CH₂)_n-;
R⁸-NH-C(O)-(CH₂)_n-; 或
R⁹-C(O)-NH-(CH₂)_n-;

R⁸ 为羟基, 烷氧基, 苄氧基, 烷基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次: 羟基或二烷基氨基;
苯基-(CH₂)_m-,
其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次: 卤素或 (C₁-C₄)烷氧基; 或
杂芳基-(CH₂)_m-,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族

环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R^9 为环烷基，杂环基，苄基氨基，烷基；

苯基- $(CH_2)_m$ -；或

杂芳基- $(CH_2)_m$ -，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

n 为 1, 2 或 3；

m 为 0 或 1；

R^4 和 R^7 表示氢；

R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羧酸， $CH_3O-C(O)-$ ， $H_2N-C(O)-$ ， $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；

芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，硝基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基；

芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；或

杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R^6 为氢，卤素，羧酸， $H_2N-C(O)-$ ，烷基-X-；

芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或

- 双环芳族环；或
芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；以及
X 为-NH-， -O-， -S(O)₂NH-， -NHC(O)-， -C(O)-， -OC(O)NH-或
-C(O)NH-。
4. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的化合物，其中
A 为单键。
5. 根据权利要求 4 的化合物，其中
R¹ 为氢；
烷基，链烯基，
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：羟基，烷氧基，氨基，二烷基氨基，环烷基，杂环基，二烷基磷酰基，烷氧基烷氧基，烷基-O-C(O)-，氰基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，(烷基)₃Si-O-， H₂N-C(S)-， HO-C(O)-， H₂N-C(O)-， 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-；
芳基烷基，
其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次；
杂芳基烷基，
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
杂环基-C(O)-(CH₂)_n-；
R⁸-NH-C(O)-(CH₂)_n-；或
R⁹-C(O)-NH-(CH₂)_n-；

- R^8 为羟基, 烷氧基, 苄氧基, 烷基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次: 羟基或二烷基氨基;
苯基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次: 卤素或 (C_1-C_4) 烷氧基; 或
杂芳基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
- R^9 为环烷基, 杂环基, 苄基氨基, 烷基;
苯基- $(CH_2)_m$ -; 或
杂芳基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
- n 为 1, 2 或 3; 以及
 m 为 0 或 1。

6. 根据权利要求 5 的化合物, 其中

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢。

7. 根据权利要求 6 的化合物, 选自:

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-螺[7,7-环戊烷-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6]-酮
或根据实际的 IUPAC-命名法: 2-(1H-吡啶-3-基)-螺-5,7-二氢[环戊烷-1',7-咪唑并[4,5-f]吡啶]-6(3H)-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

7-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-烯丙基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡

啉-6-酮;

5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5,7,7-三甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-丙基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5,7,7-三乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-丁-3-烯基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-环丙基甲基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-吗啉-4-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-哌啶-1-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-二异丙基氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(3-二甲基氨基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-二乙基氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙腈;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-甲硫基-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并

[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(二甲基-膦酰基甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-羟基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2,3-二羟基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲亚磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯;

5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-硫代乙酰胺;

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯磺酰胺; 与乙酸的复合物;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-甲磺酰胺;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-吡啶-3-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并

[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(4-甲磺酰基-苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-噻唑-2-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(1H-四唑-5-基甲基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-苄基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-苯基-乙酰胺;

N-(4-氟-苯基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(4-氟-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(3,5-二甲氧基-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(2,3-二羟基-丙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢

-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺；
N-羟基-2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺；
N-苄氧基-2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺；
2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-甲氧基-乙酰胺；
N-{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯甲酰胺；
N-{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-2-苯基-乙酰胺；
N-{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-烟酰胺；
环丙烷羧酸{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺；
吗啉-4-羧酸{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺；
吡咯烷-1-羧酸{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺；
4-甲基-哌嗪-1-羧酸{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺；
N-{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-乙酰胺；以及
1-苄基-3-{2-[2-(1H-咪唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-脲。

根据权利要求4的化合物，其中

R¹ 为氢或烷基；

R⁴ 和 R⁷ 表示氢；以及

R⁶ 为氢。

9. 根据权利要求8的化合物,选自:

5-乙基-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸;

5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-腈;

2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲酯;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺;

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-2-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(噻唑烷-3-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-2-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[5-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-乙酰基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-苄基氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙基酰胺;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苄基酰胺;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苯基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苄基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺; 与乙酸的复合物;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苯基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 2,4-二氟-苄基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 3-三氟甲氧基-苄基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 4-二氟甲氧基-苄基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 3-氯-苄基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 4-三氟甲氧基-苄基酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-邻甲苯基-乙酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-苯基-乙酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-异烟酰胺;

吡啶-2-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-对甲苯基-乙酰胺;

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-氟-苯甲酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-烟酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-丙酰胺;

环丙烷羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯甲酰胺;

环己烷羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

4-甲基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

哌啶-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

吗啉-4-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

吡咯烷-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

4-甲基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-乙酰胺;

4-乙酰基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-氟-苯磺酰胺;

3-氯-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2,5-二氟-苯磺酰胺;

4-氟-N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺;

[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-氨基甲酸苄酯。

10. 根据权利要求 4 的化合物, 其中

R^1 为烷基;

R^4 和 R^7 表示氢;

R^5 为氢;

R^6 为卤素, 羧酸, $H_2N-C(O)-$, 烷基-X-;

芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环; 或

芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环; 以及

X 为-NHC(O)-。

11. 根据权利要求 10 的化合物, 选自:

2-(6-溴-1H-吲唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-6-酮;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸苄基酰胺;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸乙基酰胺;

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸苯基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸乙基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸苯基酰胺;

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸苄基酰胺; 以及

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-

基)-1H-吡啶-6-羧酸酰胺。

12. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的化合物, 其中

A 为-CH₂-。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 选自:

2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-1,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮; 以及

5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-3,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮。

14. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的化合物, 其中

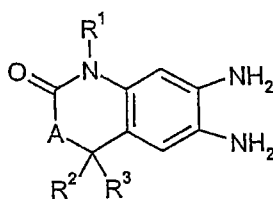
R¹ 为烷基。

15. 根据权利要求 1 至 3 中任何一项的化合物, 其中

R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 表示氢。

16. 式 I 的化合物的制备方法, 其中

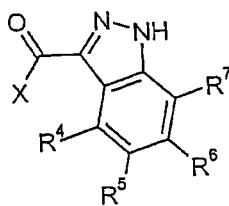
a) 式 II 的化合物



式 II,

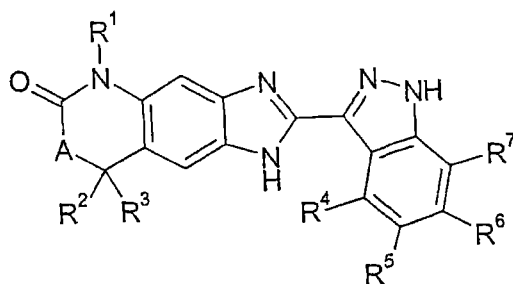
其中 R¹ 至 R³ 和 A 具有上面对于权利要求 1 中的式 I 所给出的含义;

与式 III 的化合物反应,



式 III,

其中 X 为 -OH, -Cl, -H 或 -OMe 和 R^4 至 R^7 具有上面对于权利要求 1 中的式 I 所给出的含义;
得到式 I 的化合物,



式 I,

其中 R^1 至 R^7 和 A 具有上面对于权利要求 1 中的式 I 所给出的含义;

- b) 将所述的式 I 的化合物从反应混合物中分离出来, 以及
- c) 如果需要, 将其转化为药用盐。

17. 一种药物组合物, 其含有一种或多种根据权利要求 1 至 15 中任何一项所述的化合物以及药用辅料。

18. 根据权利要求 17 的药物组合物, 其用于抑制肿瘤生长。

-
19. 权利要求 1 至 15 中任何一项的化合物在制备用于抑制肿瘤生长的相应药物中的应用。
 20. 权利要求 1 至 15 中任何一项的一种或多种化合物用于治疗癌症的应用。

三环杂环、它们的制备和作为药剂的应用

本发明涉及新的三环化合物(tricycles), 它们的制备方法, 含有它们的药物组合物和它们的制备, 以及这些化合物作为药物活性剂的应用。

发明背景

蛋白质激酶通过将磷酸基团增加到蛋白质上来调节许多不同信号传导过程(Hunter, T., Cell 50 (1987) 823-829); 特别地丝氨酸/苏氨酸激酶在丝氨酸或苏氨酸残基的醇部分上将蛋白质磷酸化。丝氨酸/苏氨酸激酶家族包括控制细胞生长、迁移、分化、基因表达、肌肉收缩、葡萄糖代谢、细胞蛋白合成和细胞周期调节的成员。

Aurora 激酶是一族丝氨酸/苏氨酸激酶, 被认为在蛋白质磷酸化事件中发挥关键作用, 该蛋白质磷酸化事件对于完成基本的有丝分裂事件是必需的。Aurora 激酶家族由三个关键成员组成: Aurora A, B 和 C(也分别称为 Aurora-2, Aurora-1 和 Aurora-3)。Aurora-1 和 Aurora-2 在 Sugen 的 US 6,207,401 以及相关专利和专利申请例如 EP 0 868 519 和 EP 1 051 500 中描述。

对于 Aurora A, 存在渐增的证据表明它是新的原癌基因。在大多数人类肿瘤细胞系和原发性结肠直肠肿瘤、乳房肿瘤和其它肿瘤中 Aurora A 基因被扩增并且转录物/蛋白质被高表达。已经显示 Aurora A 过量表达导致遗传不稳定性, 这通过扩增的中心体和非整倍性的显著增加显示, 并且体外转化 Rat1 成纤维细胞和小鼠 NIH3T3 细胞。Aurora A-转化的 NIH3T3 细胞在裸鼠中作为肿瘤生长(Bischoff, J.R., 和 Plowman, G.D., Trends Cell Biol. 9 (1999) 454-459; Giet, R., 和 Prigent, C., J. Cell Sci. 112 (1999) 3591-3601; Nigg, E.A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2 (2001) 21-32; Adams, R.R., 等, Trends Cell Biol. 11 (2001) 49-54)。此外, Aurora A 的扩增与非整倍性和侵入性临床行为相关(Sen, S., 等, J. Natl.Cancer Inst. 94 (2002))

1320-1329)并且它的基因座的扩增与对于淋巴结-阴性的乳腺癌患者的差的预后相关(Isola, J.J., 等, Am. J. Pathology 147 (1995) 905-911)。由于这些原因,有人提出 Aurora A 过量表达通过参与染色体分离和有丝分裂检查点控制而促进癌症表型。

缺失 Aurora A 转录物的人肿瘤细胞系停滞在有丝分裂中。因此,通过选择性抑制剂将 Aurora 激酶特异性抑制被认为停止不受控制的增殖、重建有丝分裂检查点控制和导致肿瘤细胞的细胞死亡。在异种移植模型中, Aurora 抑制剂因此减缓了肿瘤生长和诱导退化(Harrington, E.A., 等, Nat. Med. 10 (2004) 262-267)。

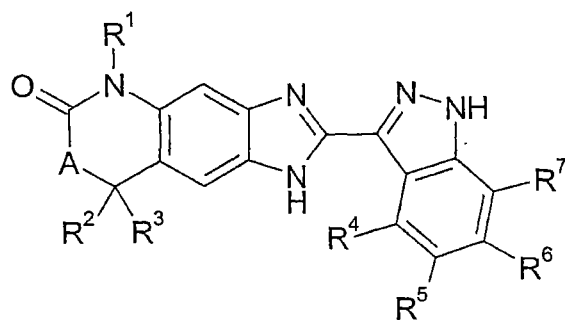
蛋白激酶的低分子量抑制剂在本领域广泛已知。对于 Aurora 抑制这些抑制剂是基于即在下列专利和专利申请中要求保护的喹唑啉衍生物: WO 00/44728; WO 00/47212; WO 01/21594; WO 01/21595; WO 01/21596; WO 01/21597; WO 01/77085; WO 01/55116; WO 95/19169; WO 95/23141; WO 97/42187; WO 99/06396; 在下列专利和专利申请中要求保护的吡唑和三唑衍生物: WO 02/22601; WO 02/22602; WO 02/22603; WO 02/22604; WO 02/22605; WO 02/22606; WO 02/22607; WO 02/22608; WO 02/50065; WO 02/50066 ; WO 02/057259 ; WO 02/059112 ; WO 02/059111 ; WO 02/062789 ; WO 02/066461 ; WO 02/068415 ; 嘧啶衍生物: WO 03/077921 ; WO 03/078423 ; WO 03/078426 ; WO 03/078427 ; WO 04/000833 或咪唑、噁唑和噻唑衍生物: WO 02/96905; WO 04/005283。

从 Mertens, A., 等, J. Med. Chem. 30 (1987) 1279-1287; von der Saal, W., 等, J. Med. Chem. 32 (1989) 1481-1491; US 4,666,923A; US 4,695,567A; US 4,863,945A 和 US 4,954,498A 中已知作为红细胞聚集抑制剂的一些三环杂环或相关化合物。

WO 03/035065 涉及苯并咪唑衍生物,其为激酶抑制剂,特别是作为针对 KDR, SYK 和 ITK 酪氨酸激酶的抑制剂。WO 01/02369 和 WO 01/53268 涉及咪唑衍生物作为激酶抑制剂,特别是作为针对 VEGF, LCK, FAK, TEK, CHK-1 和 CDKs 的抑制剂,具有抗增殖活性。

发明概述

本发明涉及通式 I 的三环杂环化合物：



式 I

其中，

R^1 为氢；

烷基，链烯基，炔基，

其中所述的烷基，链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基，二烷基氨基，环烷基，杂环基，二烷基膦酰基，烷氧基烷氧基，烷基-O-C(O)-，氰基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，(烷基)₃Si-O-，H₂N-C(S)-，HO-C(O)-，H₂N-C(O)-，烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-；

芳基烷基，

其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基，卤代(C₁-C₄)烷氧基或烷基磺酰基；杂芳基烷基，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次；

杂环基-C(O)-(CH₂)_n-；

R^8 -NH-C(O)-(CH₂)_n-；或

R^9 -C(O)-NH-(CH₂)_n-；

- R^8 为羟基, 烷氧基, 苄氧基, 烷基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次: 卤素, 羟基,
烷氧基, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基;
苯基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次: 卤素, 氰基,
硝基, 氨基, 羟基, (C_1-C_4) 烷基,
 (C_1-C_4) 烷氧基, 卤代 (C_1-C_4) 烷基或
卤代 (C_1-C_4) 烷氧基; 或
杂芳基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族
环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并
且余下的环原子是碳原子;
- R^9 为环烷基, 杂环基, 苄基氨基, 烷基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次: 卤素, 羟基,
烷氧基, 氨基, 烷基氨基或二烷基氨基;
苯基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次: 卤素, 氰基,
硝基, 氨基, 羟基, (C_1-C_4) 烷基,
 (C_1-C_4) 烷氧基, 卤代 (C_1-C_4) 烷基或
卤代 (C_1-C_4) 烷氧基; 或
杂芳基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族
环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并
且余下的环原子是碳原子;
- n 为 1, 2 或 3;
- m 为 0 或 1;
- R^2 为氢或烷基; 和
- R^3 为氢或烷基,
或备选地
 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环;

R^4 和 R^7 独立地表示氢或卤素；

R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸， $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ， $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ ， $\text{CH}_3\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；

芳基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基；

芳基烷基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；或

杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R^6 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸， $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ ， $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-$ ， $\text{CH}_3\text{O}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；

芳基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基；

芳基烷基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4)

烷氧基；

杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，余下的环原子是碳原子，并且其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；或

杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

X 为-NH-，-N(烷基)-，-O-，-S(O)₂NH-，-NHS(O)₂-，-NHC(O)-，-N(烷基)C(O)-，-C(O)-，-OC(O)NH-，-C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-；

A 为单键或-CH₂-；

及其所有药用盐。

根据本发明的化合物显示作为蛋白激酶抑制剂的活性。许多疾病与由蛋白激酶介导的事件引发的异常细胞应答相关。这些疾病包括自身免疫疾病，炎性疾病，神经病和神经变性疾病，癌症，心血管疾病，变态反应和哮喘，老年性痴呆或激素相关疾病。因此，在医药化学领域已经进行相当大的努力来寻找作为治疗剂有效的蛋白激酶抑制剂。

根据本发明的化合物尤其显示作为 Aurora 家族激酶抑制剂、特别是作为 Aurora A 激酶抑制剂的活性，并因此可以有效用于治疗由所述激酶介导的疾病。Aurora A 抑制导致细胞周期停滞在细胞周期的 G2 期，并且在肿瘤细胞系中发挥抗增殖作用。这显示 Aurora A 抑制剂可以用于治疗即过度增生性疾病如癌症，并且特别是结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾脏癌或肾癌，白血病或淋巴瘤。包括急性-骨髓性白血病(AML，急性淋巴细胞性白血病(ALL)和胃肠基质瘤(GIST)的治疗。

本发明的目的是式 I 的化合物和它们的互变异构体、药用盐、对映异构体形式、非对映异构体和外消旋物，它们作为 Aurora 激酶抑制剂的应用，上述化合物的制备，含有它们的药物和它们的制备以及上述化合物在控制或预防疾病或在制备相应药物中的应用，所述疾病特别是以上提及的疾病

和病症。

发明详述

如本文所用的,术语"烷基"是指饱和的、直链或支链的含有1至6个、优选1至4个碳原子的烃基,如甲基,乙基,正-丙基,异丙基,正-丁基,2-丁基,叔丁基。

如本文所用的术语"链烯基"是指含有一个双键并且具有2至6个,优选2至4个碳原子的不饱和直链或支链脂族烃基。这样的"链烯基"的实例为乙烯基,烯丙基,异丙烯基,1-丙烯基,2-甲基-1-丙烯基,1-丁烯基,2-丁烯基,3-丁烯基,2-乙基-1-丁烯基,3-甲基-2-丁烯基,1-戊烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,4-戊烯基,4-甲基-3-戊烯基,1-己烯基,2-己烯基,3-己烯基,4-己烯基和5-己烯基,优选烯丙基和3-丁烯基。

如本文所用的术语"炔基"是指含有一个三键并且具有2至6个,优选2至4个碳原子的不饱和直链或支链脂族烃基。这样的"炔基"的实例为乙炔基,1-丙炔基,2-丙炔基,1-丁炔基,2-丁炔基,3-丁炔基,1-戊炔基,2-戊炔基,3-戊炔基,4-戊炔基,1-己炔基,2-己炔基,3-己炔基,4-己炔基和5-己炔基。

如本文所用的术语"烷氧基"是指烷基-O-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"烷基氨基"是指烷基-NH-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"二烷基氨基"是指(烷基)₂N-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"二烷基磷酰基"是指(烷基)₂P(=O)-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"烷硫基"是指烷基-S-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"烷基亚磺酰基"是指烷基-S(O)-基团,其中所述的烷基如上所定义。

如本文所用的术语"烷基磺酰基"是指烷基-S(O)₂-基团,其中所述的烷

基如上所定义。

如本文所用的术语"烷氧基烷氧基"是指如上所定义的烷氧基，其连接到第二个烷氧基的烷基上。实例包括 2-甲氧基-乙氧基，2-乙氧基-乙氧基，1-乙氧基-乙氧基，3-甲氧基-丙氧基，2-甲氧基-丙氧基，甲氧基-甲氧基等。

如果所述的烷基是“任选被卤素取代一次或多次”的，它优选被氟取代。实例为二氟甲基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，全氟乙基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，2,2,2-三氟乙氧基，全氟乙氧基等，特别是三氟甲基和三氟甲氧基。

如本文所用的术语"卤代烷基"是指如上定义的烷基，其被以下基团取代一次或几次：卤素，优选氟或氯，特别是氟。实例为二氟甲基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，全氟乙基等，特别是三氟甲基。

如本文所用的术语"卤代烷氧基"是指如上定义的烷氧基，其被以下基团取代一次或几次：卤素，优选氟或氯，特别是氟。实例为二氟甲氧基，三氟甲氧基，2,2,2-三氟乙氧基，全氟乙氧基等，特别是三氟甲氧基。

如在 R^1 ， R^5 和 R^6 的定义中所使用的术语“卤素”是指氟，氯，溴和碘，优选为氟，氯或溴，特别是氟和氯。

如在 R^4 和 R^7 的定义中所使用的术语“卤素”是指氟，氯或溴，优选为氟和氯，特别是氟。

术语"环烷基"是指具有 3 至 7 个，优选 3 至 6 个环原子的单环饱和烃环。这种饱和碳环基团的实例为环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基，优选环丙基。由 R^2 和 R^3 以及与它们连接的碳原子一起形成的环烷基环优选为环戊基或环己基环，特别是环戊基环。

术语"杂环基"是指具有 5 至 6 个环原子的饱和单环烃环，其含有最多 3 个，优选 1 个或者 2 个独立地选自 N，O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子。这样的饱和杂环基可以任选地被以下基团取代 1 至 3 次，优选 1 次或 2 次：a) 烷基，其为如上所定义的，优选甲基，b) -C(O)-烷基，优选乙酰基，c) 氧代，或 d) -S(O)₂-烷基。优选地，所述的杂环基可以任选被烷基取代。这样的饱和杂环基的实例为吡咯烷基，吗啉基，哌嗪基，N-甲基-哌嗪基，哌啶基，N-乙酰基-哌嗪基，N-甲磺酰基-哌嗪基，N-异丙基-哌嗪基，噻唑烷基，硫代吗啉基，1,1-二氧化-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基(或 1,1-

二氧-硫代吗啉-4-基), 1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基(或 1-氧-硫代吗啉-4-基)等, 优选吡咯烷基, 吗啉基, 哌嗪基, N-甲基-哌嗪基, 哌啶基, 并且更优选吗啉基。

术语“芳基”是指具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环。这样的杂基的实例为苯基和萘基, 优选苯基。

术语“杂芳基”是指具有 5 至 10 个, 优选 5 至 6 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个, 优选最多 3 个, 更优选 1 至 2 个独立地选自 N, O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子。这样的杂芳基的实例为例如, 吡啶基, 噻吩基, 苯并咪唑基, 嘧啶基, 噻唑基, 四唑基, 喹啉基, 哒嗪基, 吡嗪基, 噁唑基, 喹唑啉基, 吲哚基, 苯并噻吩基, 苯并呋喃基等, 优选吡啶基, 噻吩基, 苯并咪唑基, 嘧啶基, 噻唑基, 四唑基, 喹啉基或哒嗪基, 并且特别是吡啶基。

在本发明的一个优选实施方案中, 如在 R^1 中定义的杂芳基烷基中的杂芳基选自吡啶基, 噻唑基, 四唑基, 噻吩基, 嘧啶基, 或哒嗪基, 并且特别地选自吡啶基, 噻唑基或四唑基。

在本发明的一个优选实施方案中, 在 R^8 和 R^9 的定义中的杂芳基选自吡啶基或噻吩基, 并且特别地选自吡啶基。

在本发明的一个优选实施方案中, 如在 R^5 和 R^6 中所定义的杂芳基烷基中的杂芳基选自吡啶基或噻吩基, 并且特别地选自吡啶基。

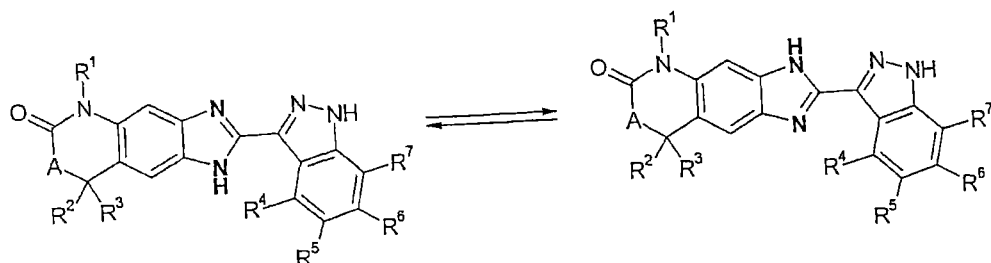
在本发明的一个优选实施方案中, 在 R^5 和 R^6 的定义中的杂芳基选自吡啶基或噻吩基, 并且特别地选自吡啶基。

如本文所用的术语“芳基烷基”是指如上所定义的(C_1 - C_4)烷基, 其中氢原子中的一个被芳基所代替。芳基烷基的实例为苄基, 2-苯基乙基, 3-苯基丙基, 4-氯苄基, 4-甲氧基苄基等, 优选为苄基。

如本文所用的术语“杂芳基烷基”是指如上所定义的(C_1 - C_4)烷基, 其中氢原子中的一个被杂芳基所代替。杂芳基烷基的实例为吡啶基甲基, 噻吩基甲基等。如本文所用的术语“任选被取代一次或几次”通常是指任选被取代 1 至 6 次, 优选 1 至 3 次。如果在 R^1 , R^5 或 R^6 的定义中的芳基(或芳基烷基的芳基部分)被取代一次或几次, 它优选被取代 1 至 3 次, 并且更优选 1 次或 2 次。如果在 R^1 , R^5 或 R^6 的定义中的杂芳基(或杂芳基烷基的杂芳

基部分)被取代一次或几次,它优选被取代1次或2次,并且更优选1次。

式 I 的化合物可以以不同互变异构体形式或其可变混合物存在。式 I 的化合物的所有互变异构体形式及其混合物是本发明的目的。例如,式 I 的三环系的咪唑部分可以以如下所示的两种互变异构体形式存在:



式 I

如本文所用,与质谱分析(MS)相关,术语“API+”是指正气压电离模式,术语“API-”是指负气压电离模式,并且术语“ESI+”是指正电雾化电离模式,术语“ESI-”是指负电雾化电离模式。

本发明的一个实施方案为式 I 的化合物,其中

- R^1 为氢;
 烷基,链烯基,炔基,
 其中所述的烷基,链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次:卤素,羟基,烷氧基,氨基,烷基氨基二烷基氨基,环烷基,杂环基或二烷基膦酰基;
 芳基烷基,其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次:卤素,氰基,硝基,氨基,羟基,(C₁-C₄)烷基,(C₁-C₄)烷氧基,卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基;或
 杂芳基烷基,其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次;
- R^2 为氢或烷基;和

- R^3 为氢或烷基，
或备选地
 R^2 和 R^3 与它们连接的碳原子一起形成环烷基环；
- R^4 和 R^7 独立地表示氢或卤素；
- R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸，烷基，
烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
芳基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：
卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，
卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；
芳基烷基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：
卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，
卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；或
杂芳基-X-，其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；
- R^6 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸，烷基，
烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
芳基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：
卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，
卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；
(C₁-C₄)烷氧基；
芳基烷基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：
卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，
卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；或
杂芳基-X-，其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；
- X 为-NH-，-N(烷基)-，-O-，-S(O)₂NH-，-NHS(O)₂-，-NHC(O)-，
-N(烷基)C(O)-，-C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-；
- A 为单键或-CH₂-，

及其所有药用盐。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

A 为-CH₂-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢；

烷基，链烯基或炔基，

其中所述的烷基，链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基二烷基氨基，环烷基，杂环基或二烷基膦酰基。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢；

烷基，链烯基或炔基，

其中所述的烷基，链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基二烷基氨基，环烷基，杂环基或二烷基膦酰基；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢；

烷基或链烯基。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢；

烷基或链烯基；以及

A 为单键。

这样的化合物例如为：

5-乙基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5,7,7-三甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；

2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-丙基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；

2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；

2-(1*H*-吡啶-3-基)-螺[7,7-环戊烷-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6]-酮；以

及

5-烯丙基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；以及

A 为-CH₂-。

这样的化合物例如为：

2-(1*H*-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-1,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-*g*]喹啉-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为烷基，其中所述的烷基被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基二烷基氨基，环烷基，杂环基或二烷基膦酰基；以及

A 为单键。

这样的化合物例如为：

2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-吗啉-4-基-丙基)-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮；以及

5-环丙基甲基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 芳基烷基，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；和

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为杂芳基烷基，其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次；以及

A 为单键。

本发明的一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基，链烯基或炔基，
其中所述的烷基，链烯基或炔基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基二烷基氨基，环烷基，杂环基或二烷基膦酰基；

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为烷基；以及
 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及
A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；
 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及
A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为烷基，其中所述的烷基被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基二烷基氨基，环烷基，杂环基或二烷基膦酰基；
 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及
A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 芳基烷基，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；
 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及
A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为杂芳基烷基，其中所述的杂芳基任选被烷基或卤素取代一次或几次；

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

X 为-NH-, -N(烷基)-或-O-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

X 为-NH-, -N(烷基)-或-O-；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；以及

X 为-NH-, -N(烷基)-或-O-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；

X 为-NH-, -N(烷基)-或-O-；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

X 为-S(O)₂NH-或-NHS(O)₂-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

X 为-S(O)₂NH-或-NHS(O)₂-；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；

X 为-S(O)₂NH-或-NHS(O)₂-；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

X 为-NHC(O)-, -N(烷基)C(O)-, -C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

X 为-NHC(O)-, -N(烷基)C(O)-, -C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-;
以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为氢;
烷基或链烯基;

X 为-NHC(O)-, -N(烷基)C(O)-, -C(O)NH-或-C(O)N(烷基)-;
以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R⁵ 为氢。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R⁵ 为氢; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为氢;
烷基或链烯基;

R⁵ 为氢; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R⁶ 为氢。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R⁶ 为氢; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为氢;
烷基或链烯基; 以及

R⁶ 为氢。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为氢；
烷基或链烯基；

R^6 为氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^5 为卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，磺酸，羧酸或烷基，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；

R^6 为氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^5 为烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；

R^6 为氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^5 为芳基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基，卤代(C₁-C₄)烷氧基；

R^6 为氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^5 为芳基烷基-X-，其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，氰基，硝基，氨基，羟基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷基，卤代(C₁-C₄)烷氧基；或

杂芳基-X-，其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次；

R^6 为氢；以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^5 为氢；

R^6 为卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, 磺酸, 羧酸或烷基, 其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次; 和

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^5 为氢;

R^6 为烷基-X-, 其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^5 为氢;

R^6 为芳基-X-, 其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, (C₁-C₄)烷基, (C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^5 为氢;

R^6 为芳基烷基-X-, 其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, (C₁-C₄)烷基, (C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷基, 卤代(C₁-C₄)烷氧基; 或杂芳基-X-, 其中所述的杂芳基任选被烷基取代一次或几次; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为氢,

烷基, 链烯基,

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次: 羟基, 烷氧基, 氨基, 二烷基氨基, 环烷基, 杂环基, 二烷基膦酰基, 烷氧基烷氧基, 烷基-O-C(O)-, 氰基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, (烷基)₃Si-O-, H₂N-C(S)-, HO-C(O)-, H₂N-C(O)-, 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-;

芳基烷基，

其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次；

杂芳基烷基，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

杂环基- $C(O)-(CH_2)_n-$ ；

$R^8-NH-C(O)-(CH_2)_n-$ ；或

$R^9-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ ；

R^8 为羟基，烷氧基，苄氧基，烷基，

其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次：羟基或二烷基氨基；

苯基- $(CH_2)_m-$ ，

其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次：卤素或 (C_1-C_4) 烷氧基；或

杂芳基- $(CH_2)_m-$ ，

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R^9 为环烷基，杂环基，苄基氨基，烷基；

苯基- $(CH_2)_m-$ ；或

杂芳基- $(CH_2)_m-$ ；

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

n 为 1, 2 或 3；

m 为 0 或 1；

R^4 和 R^7 表示氢；

- R^5 为氢, 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羧酸, $CH_3O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$, 环烷基-X-, 杂环基-X-, 烷基-X-, 其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次;
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基;
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基;
杂芳基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子; 或
杂芳基烷基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
- R^6 为氢, 卤素, 羧酸, $H_2N-C(O)-$, 烷基-X-;
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环; 或
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环; 以及
- X 为-NH-, -O-, $-S(O)_2NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)-$, $-OC(O)NH-$ 或 $-C(O)NH-$ 。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为氢,
烷基, 链烯基,
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次: 羟基, 烷

氧基, 氨基, 二烷基氨基, 环烷基, 杂环基, 二烷基磷酰基, 烷氧基烷氧基, 烷基-O-C(O)-, 氰基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, (烷基)₃Si-O-, H₂N-C(S)-, HO-C(O)-, H₂N-C(O)-, 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-;

芳基烷基,

其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次;

杂芳基烷基,

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;

杂环基-C(O)-(CH₂)_n-;

R⁸-NH-C(O)-(CH₂)_n-; 或

R⁹-C(O)-NH-(CH₂)_n-;

R⁸ 为羟基, 烷氧基, 苄氧基, 烷基,

其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次: 羟基或二烷基氨基;

苯基-(CH₂)_m-,

其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次: 卤素或 (C₁-C₄)烷氧基; 或

杂芳基-(CH₂)_m-,

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;

R⁹ 为环烷基, 杂环基, 苄基氨基, 烷基;

苯基-(CH₂)_m-; 或

杂芳基-(CH₂)_m-,

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族

- 环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
- n 为 1, 2 或 3；
- m 为 0 或 1；
- R⁴ 和 R⁷ 表示氢；
- R⁵ 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羧酸，CH₃O-C(O)-, H₂N-C(O)-, CH₃O-N(CH₃)-C(O)-, 环烷基-X-, 杂环基-X-, 烷基-X-, 其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，硝基，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基，卤代(C₁-C₄)烷氧基或烷基磺酰基；
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，(C₁-C₄)烷基，(C₁-C₄)烷氧基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；
杂芳基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；或
杂芳基烷基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
- R⁶ 为氢，卤素，羧酸，H₂N-C(O)-, 烷基-X-；
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；或
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；
- X 为-NH-, -O-, -S(O)₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)-, -OC(O)NH-或-C(O)NH-；以及
- A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- R^1 为氢；
 烷基，链烯基，
 其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：羟基，烷氧基，氨基，二烷基氨基，环烷基，杂环基，二烷基磷酰基，烷氧基烷氧基，烷基-O-C(O)-，氰基，烷硫基，烷基亚磺酰基，烷基磺酰基，(烷基)₃Si-O-，H₂N-C(S)-，HO-C(O)-，H₂N-C(O)-，烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-；
 芳基烷基，
 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次；
 杂芳基烷基，
 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
 杂环基-C(O)-(CH₂)_n；
 R^8 -NH-C(O)-(CH₂)_n-；或
 R^9 -C(O)-NH-(CH₂)_n-；
- R^8 为羟基，烷氧基，苄氧基，烷基，
 其中所述的烷基任选被以下基团取代一至三次：羟基或二烷基氨基；
 苯基-(CH₂)_m-，
 其中所述的苯基任选被以下基团取代一至三次：卤素或(C₁-C₄)烷氧基；或
 杂芳基-(CH₂)_m-，
 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

- R^9 为环烷基, 杂环基, 苄基氨基, 烷基;
苯基- $(CH_2)_m$ -; 或
杂芳基- $(CH_2)_m$ -,
其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
- n 为 1, 2 或 3;
- m 为 0 或 1;
- R^4 和 R^7 表示氢;
- R^5 为氢, 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羧酸, $CH_3O-C(O)-$, $H_2N-C(O)-$, $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$, 环烷基-X-, 杂环基-X-, 烷基-X-, 其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次;
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基;
芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基;
杂芳基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子; 或
杂芳基烷基-X-, 其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;
- R^6 为氢, 卤素, 羧酸, $H_2N-C(O)-$, 烷基-X-;
芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环; 或

芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环;

X 为-NH-, -O-, -S(O)₂NH-, -NHC(O)-, -C(O)-, -OC(O)NH-或-C(O)NH-; 以及

A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为氢;

R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-螺[7,7-环戊烷-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6]-酮
或根据实际的 IUPAC-命名法: 2-(1H-吡啶-3-基)-螺-5,7-二氢[环戊烷-1',7-咪唑并[4,5-f]吡啶]-6(3H)-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮, 以及
7-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为烷基或链烯基;

R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

5-烯丙基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5,7,7-三甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-丙基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5,7,7-三乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；
以及

5-丁-3-烯基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为烷基，其中所述的烷基被以下基团取代 1 至 3 次：羟基，烷氧基，氨基，二烷基氨基，二烷基膦酰基，烷氧基烷氧基，氰基，环烷基，杂环基，烷硫基，烷基亚磺酰基或烷基磺酰基；

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢；以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自：

5-环丙基甲基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-吗啉-4-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

2-(1H-吡啶-3-基)-5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-哌啶-1-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

5-(2-二异丙基氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

5-(3-二甲基氨基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

5-(2-二乙基氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙腈；

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-甲硫基-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(二甲基-膦酰基甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-羟基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2,3-二羟基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲亚磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮; 以及

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(2-甲磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为烷基, 其中所述的烷基被以下基团取代一次或几次: 烷基-O-C(O)-, (烷基)₃Si-O-, H₂N-C(S)-, HO-C(O)-, H₂N-C(O)-, 烷基-S(O)₂-NH-或苯基-S(O)₂-NH-;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯;

5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-硫代乙酰胺;

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶

-5-基]-乙酸;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯磺酰胺; 与乙酸的复合物; 以及

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-甲磺酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为芳基烷基,

其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被烷基磺酰基取代一次或几次; 或

杂芳基烷基,

其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环, 其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子, 并且余下的环原子是碳原子;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-吡啶-3-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-苄基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-5-(4-甲磺酰基-苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-噻唑-2-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮; 以及

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(1H-四唑-5-基甲基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为杂环基-C(O)-(CH₂)_n-;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮; 以及

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为 $R^8-NH-C(O)-(CH_2)_n-$;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-苄基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺;

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-苯基-乙酰胺;

N-(4-氟-苯基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(4-氟-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(3,5-二甲氧基-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-(2,3-二羟基-丙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-羟基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺;

N-苄氧基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺; 以及

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-甲氧基-乙酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R^1 为 $R^9-C(O)-NH-(CH_2)_n$;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 表示氢; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯甲酰胺;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-2-苯基-乙酰胺;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-烟酰胺;

环丙烷羧酸{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺;

吗啉-4-羧酸{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺;

吡咯烷-1-羧酸{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺;

4-甲基-哌嗪-1-羧酸{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺;

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-乙酰胺; 以及

1-苄基-3-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-脲。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

- R^1 为氢或烷基；
- R^4 和 R^7 表示氢；
- R^5 为氢，卤素，氰基，硝基，氨基，羧酸， $CH_3O-C(O)-$ ， $H_2N-C(O)-$ ， $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$ ，环烷基-X-，杂环基-X-，烷基-X-，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
- 芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，硝基， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基或烷基磺酰基；
- 芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基，卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；
- 杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；或
- 杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；
- R^6 为氢；
- X 为-NH-，-O-， $-S(O)_2NH-$ ， $-NHC(O)-$ ， $-C(O)-$ ， $-OC(O)NH-$ 或 $-C(O)NH-$ ；以及
- A 为单键。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- R^1 为烷基；
- R^4 和 R^7 表示氢；
- R^5 为卤素，氰基，硝基，氨基，羧酸， $CH_3O-C(O)-$ ， $H_2N-C(O)-$ 或 $CH_3O-N(CH_3)-C(O)-$ ；
- R^6 为氢；以及
- A 为单键。

这样的化合物例如选自：

5-乙基-2-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸；

5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-腈；

2-(5-溴-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲酯；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺；

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮； 以及

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为烷基；

R⁴ 和 R⁷ 表示氢；

R⁵ 为烷基-X，其中所述的烷基任选被卤素取代一次或几次；
杂环基-X-； 或

芳烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环;

R⁶ 为氢;

X 为-NH-, -O-或-C(O)-; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-2-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(噻唑烷-3-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-2-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-[5-(1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(1-氧代-1λ⁴-硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-乙酰基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮;

2-(5-苄基氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；以及

2-(5-苄氧基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢或烷基；

R⁴ 和 R⁷ 表示氢；

R⁵ 为烷基-X-；

芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；

芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素或卤代(C₁-C₄)烷氧基；或

杂芳基烷基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单或双环芳族环，其含有最多 4 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R⁶ 为氢；

X 为-NHC(O)-；以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自：

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙基酰胺；

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苄基酰胺；

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苯基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苄基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺；与乙酸的复合物；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸苯基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸乙基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸 2,4-二氟-苄基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸 3-三氟甲氧基-苄基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸 4-二氟甲氧基-苄基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸 3-氯-苄基酰胺；以及

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-羧酸 4-三氟甲氧基-苄基酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R^1 为烷基；

R^4 和 R^7 表示氢；

R^5 为环烷基-X-，杂环基-X-，烷基-X-，

芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被卤素取代一次或几次；

芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环，并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次：卤素， (C_1-C_4) 烷基， (C_1-C_4) 烷氧基；或

杂芳基-X-，其中所述的杂芳基为具有 5 至 10 个环原子的单

或双环芳族环，其含有最多4个独立地选自N、O或S中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子；

R⁶ 为氢；

X 为-C(O)NH-；以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自：

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-邻甲苯基-乙酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-苯基-乙酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-异烟酰胺；

吡啶-2-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-对甲苯基-乙酰胺；

2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-乙酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-氟-苯甲酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-烟酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-丙酰胺；

环丙烷羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺；

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯甲酰胺；

环己烷羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

4-甲基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

哌啶-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

吗啉-4-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

吡咯烷-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

4-甲基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-乙酰胺; 以及

4-乙酰基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为烷基;

R⁴ 和 R⁷ 表示氢;

R⁵ 为芳基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环, 并且其中所述的芳基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 硝基, (C₁-C₄)烷基, (C₁-C₄)烷氧基, 卤代(C₁-C₄)烷氧基或烷基磺酰基;

R⁶ 为氢;

X 为-S(O)₂NH-; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自:

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-

基)-1H-吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-氟-苯磺酰胺;

3-氯-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺;

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2,5-二氟-苯磺酰胺;

4-氟-N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺;

N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺; 以及

N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R¹ 为烷基;

R⁴ 和 R⁷ 表示氢;

R⁵ 为芳基烷基-X-, 其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳的单或双环芳族环;

R⁶ 为氢;

X 为-OC(O)NH-; 以及

A 为单键。

这样的化合物例如为：

[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-氨基甲酸苄酯。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为烷基；

R⁴ 和 R⁷ 表示氢；

R⁵ 为氢；

R⁶ 为卤素，羧酸，H₂N-C(O)-，烷基-X-；

芳基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；或

芳基烷基-X-，其中所述的芳基为具有 6 至 10 个环碳原子的单或双环芳族环；

X 为-NHC(O)-；以及

A 为单键。

这样的化合物例如选自：

2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸；

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苄基酰胺；

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酰胺；

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苯基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苯基酰胺；

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苄基酰胺；以及

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

A 为-CH₂-。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

R¹ 为氢或烷基；

R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 表示氢；以及

A 为-CH₂-。

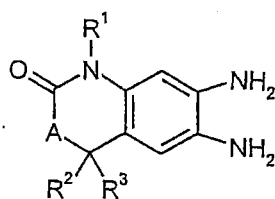
这样的化合物例如选自：

2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-1,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮；以及

5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-3,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮。

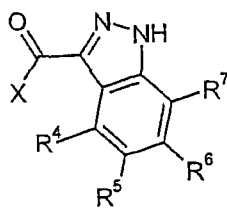
本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物的制备方法，其中

a) 式 II 的化合物



式 II,

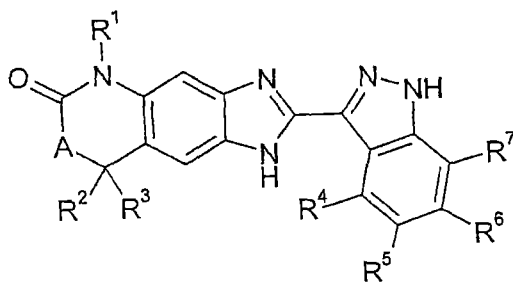
其中 R¹ 至 R³ 和 A 具有上面对于式 I 所给出的含义；
与式 III 的化合物反应，



式 III,

其中 X 为 -OH, -Cl, -H 或 -OMe 和 R^4 至 R^7 具有上面对于式 I 所给出的含义;

得到式 I 的化合物,



式 I,

其中 R^1 至 R^7 和 A 具有上面对于式 I 所给出的含义;

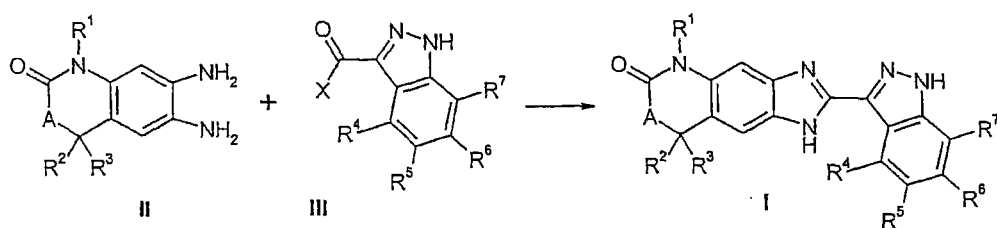
- b) 将所述的式 I 的化合物从反应混合物中分离出来, 以及
- c) 如果需要, 将其转化为药用盐。

式 I 的三环化合物或其药用盐, 是本发明的主题, 可以通过已知适于制备化学相关化合物的任何方法制备。这些方法, 当用于制备式 I 的化合物或其药用盐时, 通过下列代表性方案 1 和 2 和实施例举例说明, 其中除非另外指出, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 具有本文以上给出的含义。所需的原材料可以通过有机化学的标准步骤获得。这些原材料的制备在后附实施例中以及在下面对于方案 1 至 4 中所引用的文献中描述。备选地, 所需的原材料可以通过类似于举例说明的那些的步骤获得, 其属于有

机化学家的普通技术范围内。

式 I 的咪唑环系可以通过类似于文献(例如, 参见 Mertens, A., 等, J. Med. Chem. 30 (1987) 1279-1287 和 US 4,695,567A)所述方法的不同合成途径形成。

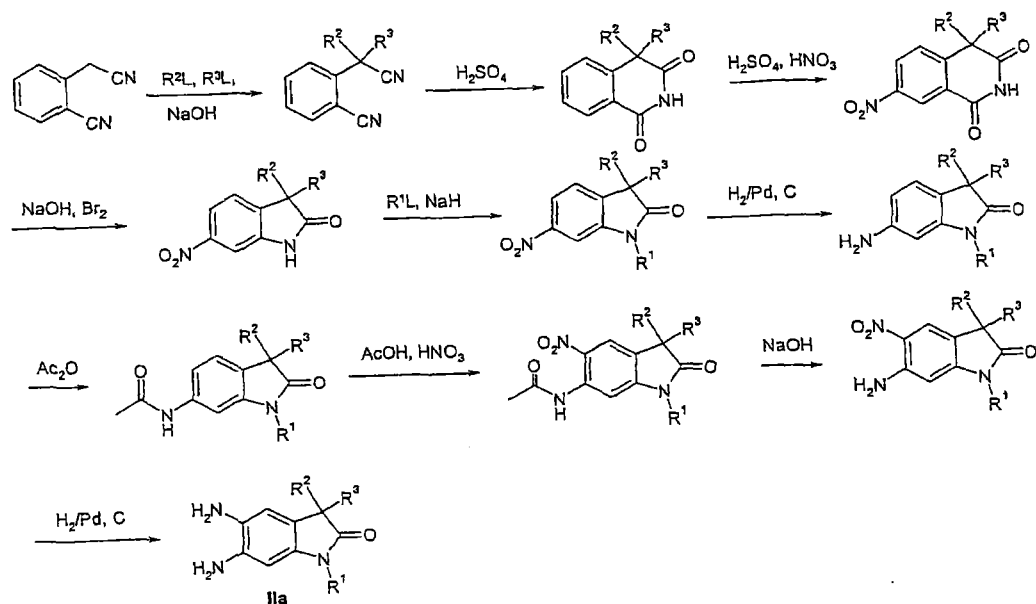
用于制备式 I 的化合物的一条路线(方案 1)从式 II 的二胺开始, 式 II 的二胺可以与羧酸(其中 X = OH 的式 III 的化合物)、酰基氯(X = Cl)、醛(X = H)、羧酸甲酯(X = OMe)或活化酯(X = 例如羟基苯并三唑)反应。关于详细程序, 参见以上引用的文献。



方案 1

方案 1 中, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 A 具有上面对于式 I 所给出的含义。

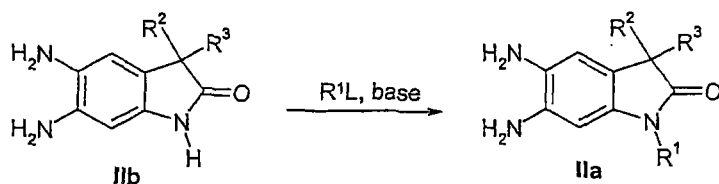
相应的式 II 的二胺或其前体的合成描述于 Mertens, A., 等, J. Med. Chem. 30 (1987) 1279-1287, von der Saal, W., 等 J. Med. Chem. 32 (1989) 1481-1491, US 4,666,923A, US 4,695,567A, US 4,863,945A 和 US 4,985,448A 中。如在方案 2 中所示的, 例如, 其中 A 为单键的式 II 的二胺称作 IIa, 可以根据 US 4,666,923A, DE 34 10 168 和 Mertens, A., 等, J. Med. Chem. 30 (1987) 1279-1287 来合成:



方案 2

方案 2 中, R^1 , R^2 和 R^3 具有上面对式 I 所给出的含义, 不同之处在于 R^1 不为氢, 并且 L 表示离去基团如碘、溴、三氟甲磺酸根离子等。

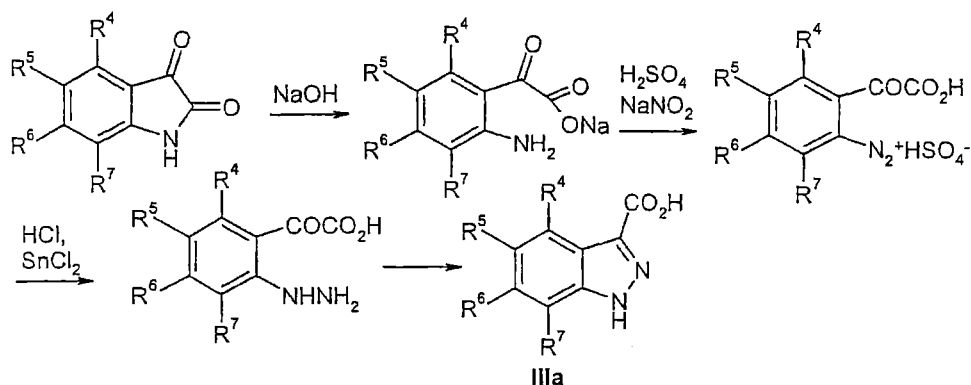
在一个备选的程序中, 如方案 2a 中所示的, 式 IIa 的二胺可以由式 IIb 的二胺的烷基化来得到。式 IIb 的二胺可以根据方案 2, 在省略第五步骤的条件下合成。



方案 2a

方案 2a 中, R^1 , R^2 和 R^3 具有上面对式 I 所给出的含义, 不同之处在于 R^1 不为氢, 并且 L 表示离去基团如碘、溴、氯、三氟甲磺酸根离子等。该烷基化反应典型地在碱如氢化钠, 氢化钾等, 特别是氢化钠存在下, 在惰性溶剂如二甲基甲酰胺(DMF), N-甲基-吡咯烷酮(NMP), 四氢呋喃等中进行。

方案 1 中式 III 的吲唑可以商购的, 或它们可以根据“X”的性质, 由不同的合成路线来制备。如果“X”为羟基, 相应的 3-吲唑羧酸称作 IIIa, 并且可以如在下方的方案 3 中所示来制备。

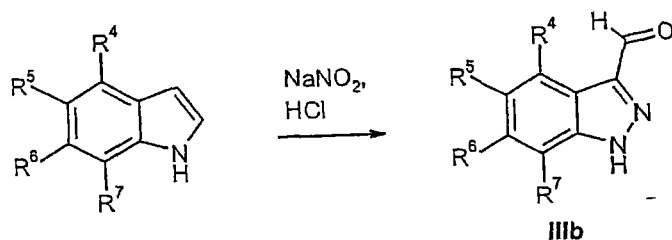


方案 3

方案 3 中, R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 具有上面对于式 I 所给出的含义。如 Snyder, H.R., 等, J. Am. Chem. Soc. (1952) 2009-2012 所述, 式 IIIa 的 3-吲唑羧酸可以由靛红, 通过基本的开环, 接着氨基重氮化, 还原为肼, 并且缩合, 得到所需要的吲唑来制备。

所需的靛红是可商购的, 或可以通过标准的有机化学程序, 如通过相应的苯胺与草酰氯反应来得到。反应可以由 N-酰化开始, 接着可以由路易斯酸催化的分子内酰化(例如 Piggott, M.J. 和 Wege, D., Australian Journal of Chemistry 53 (2000) 749-754; March, J., Advanced Organic Chemistry 4th ed. (1992) 539-542)。更通常的是, 相应的苯胺与水合三氯乙醛 (2,2,2-三氯-1,1-乙烷二醇) 和羟胺 (盐酸盐) (通过羟基亚氨乙酰胺) 在环化反应中反应为所需要的靛红(参见 Sheibley, F.E., 和 McNulty, J.S., J. Org. Chem. 21 (1956) 171-173; Lisowski, V., 等, J. Org. Chem. 65 (2000) 4193-4194)。

如果“X”为氢, 相应的 1H-吲唑-3-甲醛称为 IIIb, 并且可以例如如下面的方案 4 中所示制备。



方案 4

方案 4 中, R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 具有上面对式 I 给出的含义。式 IIIb 的化合物可以如在例如 Sall, D.J., 等, J. Med. Chem. 40 (1997) 2843-2857 中所述, 由适宜取代的吲哚, 通过用 NaNO_2/HCl 处理来合成。

在基团 R^1 , R^5 和 R^6 上的某些取代基对于上面所述的合成次序的条件可能是非惰性的, 并且可能需要本领域中已知的标准保护基团的保护。例如, 氨基或羟基可以作为乙酰基或叔-丁氧羰基衍生物得到保护。备选地, 一些取代基可以由其它在反应次序的结束时衍生。例如, 可以合成式 I 的化合物, 从而带有在基团 R^5 和 R^6 上的硝基-, 乙氧羰基, 醚, 磺酸取代基, 所述的取代基最后转化为氨基- (例如, 通过硝基的还原或适宜氨基保护基团的裂开(例如, 用 TFA 去除 Boc 基团)), 烷基氨基- (例如, 通过氨基的还原性胺化), 二烷基氨基- (例如, 通过氨基的烷基化, 用氢化铝锂还原适宜的酰基氨基, 或用适宜的氨基或烷基氨基的 Eschweiler-Clarke 反应), 酰基氨基- (例如用适宜的酰基卤或适宜的羧酸, 在它们被 CDI, EDC 等活化后, 由氨基形成酰胺), 烷基磺酰基氨基(例如, 通过氨基与磺酰氯反应), 芳基磺酰基氨基取代基 (例如, 通过氨基与磺酰氯反应), 羟基- (通过适宜羟基保护基团的裂开(例如苄基醚的氢解去除, 或对甲氧基苄基醚的氧化性裂开), 醚- (例如, 由羟基合成 Williamson's 醚), 或成为羧酰胺取代基(例如, 通过羧酸基团与适宜的胺在用 CDI, EDC 等活化羧酸基团或转化为酰基氯之后形成酰胺), 或通过标准程序成为磺酰胺取代基。

含有本发明化合物或其药用盐和治疗上惰性载体的药物是本发明的目的, 它们的制备方法同样也是, 该方法包括将一种或多种本发明的化合物和/或药用盐以及一种或多种其它治疗上有价值的物质(如果需要)与一种或多种治疗上惰性的载体一起制成盖仑制剂给药形式。

根据本发明, 本发明的化合物以及它们的药用盐可以用于控制或预防

疾病。基于它们的 Aurora 酪氨酸激酶抑制和它们的抗增殖活性，所述化合物可以用于治疗疾病如人类或动物癌症或用于生产相应的药物。剂量取决于各种因素如给药方式、物种、年龄和/或个体健康状况。

本发明的一个实施方案为药物组合物，其含有一种或多种根据式 I 的化合物，以及药用赋形剂。

本发明的另一个实施方案为含有作为活性成分的一种或多种式 I 的化合物以及药用辅剂的药物，其用于治疗由 Aurora 家族酪氨酸激酶的不适当激活介导的疾病。

本发明的另一个实施方案为药物组合物，其含有一种或多种根据式 I 的化合物，用于抑制肿瘤生长。

本发明的另一个实施方案为含有作为活性成分的一种或多种式 I 的化合物以及药用辅剂的药物，其用于治疗结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾脏癌或肾癌，白血病或淋巴瘤。

本发明的另一个实施方案为含有作为活性成分的一种或多种式 I 的化合物以及药用辅剂的药物，其用于治疗急性-骨髓性白血病(AML，急性淋巴细胞性白血病(ALL)和胃肠基质瘤(GIST)。

本发明的另一个实施方案为一种或多种式 I 的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗由 Aurora 家族酪氨酸激酶的不适当激活介导的疾病。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物用于制备抑制肿瘤生长的相应药物的应用。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物用于制备相应药物的应用，所述的药物用于治疗结肠直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾脏癌或肾癌，白血病或淋巴瘤。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物用于治疗急性-骨髓性白血病(AML，急性淋巴细胞性白血病(ALL)和胃肠基质瘤(GIST)的应用。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物作为 Aurora A 酪氨酸激酶抑制剂的应用。

本发明另一个实施方案是式 I 的化合物作为抗增殖剂的应用。

本发明的另一个实施方案为一种或多种式 I 的化合物用于治疗癌症的应用。

根据本发明的化合物可以以它们的药用盐的形式存在。术语“药用盐”是指常规的酸加成盐，它们保持式 I 的化合物的生物学功效和性能并且由适当的非毒性有机或无机酸形成。样品酸加成盐包括衍生于无机酸的那些和衍生于有机酸的那些，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸，所述有机酸如对甲苯磺酸，萘磺酸，萘二磺酸，甲磺酸，乙磺酸等。将药物化合物(即，药物)化学修饰成盐是药物化学家众所周知的技术，该技术用于获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解度。参见例如 Stahl, P. H., 和 Wermuth, G., (编辑), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich, (2002)或 Bastin, R.J.,等, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435。

式 I 的化合物可以含有一个或几个手性中心并且因此可以以外消旋或旋光形式存在。该外消旋物可以根据已知方法分离成对映体。例如，通过与旋光酸反应，由外消旋混合物形成非对映体盐，其可以通过结晶法分离，所述旋光酸如例如 D-或 L-樟脑磺酸。备选地，对映体的分离也可以通过使用可商购的手性 HPLC-相上的色谱法实现。

药理学活性

式 I 的化合物及其药用盐具有有价值的药理学性质。已发现，所述化合物显示作为 Aurora 激酶家族抑制剂的活性并且还显示抗增殖活性。因此，本发明的化合物可用于治疗和/或预防已知 Aurora 家族、优选 Aurora A 的激酶过量表达的疾病，特别用于治疗 and/或预防上述疾病。作为 Aurora 激酶家族抑制剂的本发明化合物的活性通过下列生物学测定证明：

对于 Aurora A 抑制剂的 IC₅₀ 测定
(96 MTP-ELISA)

测定原理

Aurora A 是参与纺锤体组装和染色体分离的丝氨酸苏氨酸激酶。

该测定是典型的 ELISA-类型测定，其中生物素化的底物(PKB-GSK2)被磷酸化。磷酸化通过过氧化物酶(POD)标记的多克隆抗体(PAK<M-Ig>S-IgG-POD)和磷酸肽单克隆抗体(Mab)(MAK<P-GSK>M-27E5-IgG)检测。测定被证实对于 IC₅₀-测定有效。

材料

测定板	96-孔聚苯乙烯平板，链霉抗生物素-包被，
样品	10 mM，在二甲亚砜(DMSO)中
Aurora A-His-4	C-末端组氨酸 ₄ (His ₄)-标记的 Aurora A 全长蛋白，贮备溶液 0,7 mg/ml，终浓度：250ng/ml
PKB-GSK2	衍生于人 GSK3- α 序列的生物素化肽 (Biotin-SGRARTSSFAEPGG-CONH ₂)，贮备溶液 600 μ M，终浓度：200 nM
PAK<M-Ig>S-IgG- POD	抗-小鼠 IgG，辣根过氧化物酶(HRP)-连接的抗体，稀释在 3% BSA/PBS-T 中 (1: 10000)，(Cell Signaling, Cat. No.: 7076)
MAK<P-GSK>M-27E5-IgG	磷酸-GSK-3- α (Ser 21) (27E5) 单克隆抗体，贮备溶液 1,85mg/ml，稀释在 3% BSA/PBS-T 中 (1: 6000)，终浓度：0,31 μ g/ml，(Cell Signaling, Cat. No.: 9337B)
ATP	腺苷-5'-三磷酸 1 mM，稀释在激酶缓冲液中，(Roche Diagnostics GmbH, Cat. No: 127531-001,), 终浓度：4 μ M
TRIS	2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇(“三-(羟基甲基)-氨基甲烷”)(MERCK , Cat. No.: 108382.2500)
BSA	牛血清清蛋白级分 V，不含脂肪酸 (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No. 9100221)
EDTA	Titriplex III (二-钠-EDTA 二-水合物)，120 mM，(MERCK, Cat. No.: 1.08418.1000)

ABTS 缓冲液	ABTS (2,2'-连氮-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸))16,7 mg/ml (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 1204530)
ABTS 片剂	将一片 ABTS 溶解在 50 ml 的工作溶液(ABTS 缓冲液) (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 1112422)中
吐温 20	聚山梨酯 20 (Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 10006394-001)
DTT	1,4-二硫苏糖醇(Roche Diagnostics GmbH, Cat. No.: 197777)
MgCl ₂ x 6H ₂ O	MERCK, Cat. No.: 105833.1000
激酶缓冲液	50 mM TRIS, 10 mM MgCl ₂ , 1 mM DTT, 0,1% 吐温 20, pH 7,8
PBS-T (= 洗涤缓冲液)	(PBS-T) 10 g/l PBS(磷酸缓冲盐水), 含有 0,033%吐温 20
3% BSA/PBS-T	3 % BSA, 溶解在 PBS-T 中

方法

该测定在 96-孔格式中进行 IC₅₀ 测定, 5 个样品(各自具有 8 个浓度, 双重测试), 具有 100 µl 温育体积和下列平板布置:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	NC	RS a	RS a	S1a	S1a	S2a	S2a	NC	S3a	S3a	S4a	S4a
B	NC	RS b	RS b	S1b	S1b	S2b	S2b	NC	S3b	S3b	S4b	S4b
C	NC	RS c	RS c	S1c	S1c	S2c	S2c	NC	S3c	S3c	S4c	S4c
D	NC	RS d	RS d	S1d	S1d	S2d	S2d	NC	S3d	S3d	S4d	S4d
E	PC	RS e	RS e	S1e	S1e	S2e	S2e	PC	S3e	S3e	S4e	S4e
F	PC	RS f	RS f	S1f	S1f	S2f	S2f	PC	S3f	S4f	S4f	S4f
G	PC	RS g	RS g	S1g	S1g	S2g	S2g	PC	S3g	S4g	S4g	S4g
H	PC	RS h	RS h	S1h	S1h	S2h	S2h	PC	S3h	S4h	S4h	S4h

NC 阴性对照, 不含 ATP, 1% DMSO

PC 阳性对照, 含 ATP, 1% DMSO

S 样品, 含 ATP, 1 % DMSO, 终浓度: a=100 μ M, b=20 μ M, c=4 μ M, d=0.8 μ M, e=0.16 μ M, f=0.032 μ M, g=0.0064 μ M, h=0.00128 μ M

步骤/动作

1. 样品制备: 将稀释在激酶缓冲液中的 24 μ l/孔的样品(递减顺序)加入测定板(DMSO 终浓度 1%)。
2. 直接将稀释在激酶缓冲液中的 16 μ l Aurora-A-his-4 加入测定板。
3. 直接将 40 μ l/孔 PKB-GSK2/ATP 混合物加入测定板,
(终浓度: Aurora A = 250 ng/ml, GSK2 = 200 nM, ATP = 4 μ M)。
阴性对照: 不含 ATP。
4. 在室温下温育测定板正好 90 分钟。
5. 通过在所有孔中加入 20 μ l EDTA 终止反应。
6. 用 200 μ l 洗涤缓冲液/孔洗涤测定板 3 次。

- 7. 将溶解在 3% BSA/PBS-T 中的 100 μl MAK<P-GSK>M27E5-IgG (1: 10000)和 PAK<M-Ig>S-IgG-POD (1: 6000)加入测定板的每个孔中。
- 8. 在室温下温育测定板 60 分钟。
- 9. 每孔用 200 μl 洗涤缓冲液洗涤测定板 3 次
- 10.将 100 μl ABTS 溶液加入测定板的每个孔中, RT 下在 MTP 振荡器上温育约 4 分钟。
- 11.在 405/492 nm 下测量吸收。
- 12.计算 %抑制为:
1)

$$(1 - (E_{\text{样品}} - E_{\text{NC}})/(E_{\text{PC}} - E_{\text{NC}})) \times 100$$

- 13.使用非线性曲线拟合(XLfit 软件(ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))计算 IC₅₀

结果：表 1

实施例号	IC50 Aurora A 激酶抑制[nM]
7	14
6	28
2, 3, 5, 8, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,40, 42, 43, 44, 48, 49, 52, 53,	1-100
9, 10, 11, 13, 26	100-250

抗增殖活性

本发明化合物作为抗增殖剂的活性通过下列生物学测定证明：

在 HCT 116 细胞中的 CellTiter-Glo™ 测定

CellTiter-Glo™ 发光细胞生存力测定(Promega)是测定培养物中存活细胞的数目的均匀方法，该方法基于存在的 ATP 的定量，ATP 表示了代谢活性细胞的存在。

将 HCT 116 细胞(人结肠癌, ATCC-No. CCL-247)培养在 RPMI 1640 培养基中, 其中含有 GlutaMAX™ I (Invitrogen, Cat-No. 61870-010), 2,5 % 胎牛血清(FCS, Sigma Cat-No. F4135 (FBS)); 100Units/ml 青霉素/100µg/ml 链霉素(= Pen/Strep, 来自 Invitrogen Cat. No. 15140)。对于该测定将细胞在相同培养基中接种在 384 孔平板中, 每孔 1000 个细胞。次日加入各种浓度的测试化合物, 浓度从 30 µM 至 0.00015 µM (10 个浓度, 1: 3 稀释)。在 5 天后, 根据制造商的使用说明进行 CellTiter-Glo™ 测定(CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay, 来自 Promega)。简而言之: 将细胞-板平衡至室温约 30 分钟, 然后加入 CellTiter-Glo™ 试剂。将内容物小心混和 15 分钟诱导细胞裂解。在 45 分钟后在 Victor 2, (扫描多孔分光光度计, Wallac)中测量发光信号。

细节:

第 1 天:

- 培养基: RPMI 1640, 含 GlutaMAX™ I (Invitrogen, Cat-Nr. 61870), 5 % FCS (Sigma Cat.-No. F4135), Pen/Strep (Invitrogen, Cat No. 15140)。
- HCT116 (ATCC-No. CCL-247): 384 孔平板(Greiner 781098, µClear-平板白色), 每孔 60 µl 中 1000 个细胞
- 在接种后在 37°C, 5% CO₂ 下温育平板 24 h

第 2 天: 诱导(用化合物处理, 10 个浓度):

为了获得终浓度为最高浓度 30 µM, 将 3,5 µl 10 mM 化合物贮备溶液直接加至 163 µl 培养基中。然后接着以下所述的稀释方法的步骤 e)。

为了获得次最高至最低浓度, 根据本文以下所述方法(a -e)接着 1: 3 的稀释步骤的一系列稀释:

- a) 对于次最高浓度, 将 10 µl 10 mM 化合物贮备溶液加至 20 µl 二甲亚砜(DMSO)中
- b) 在该 DMSO 稀释行中稀释 8x 1: 3 (始终是将 10 µl 加至 20 µl DMSO 中)(在 9 孔中获得浓度为 3333,3 µM 至 0.51 µM)
- c) 稀释每个浓度 1: 47,6 (3,5 µl 化合物稀释液加至 163 µl 培养基中)

- e) 将 10 μ l 每个浓度加至细胞平板中的 60 μ l 培养基中，
获得每孔中 DMSO 的终浓度为：0.3 %
并且获得 10 个化合物终浓度，范围为 30 μ M 至 0.0015 μ M。
- 每个化合物进行一式三份测试。
 - 在 37°C，5% CO₂ 下温育 120 h (5 天)

分析：

- 每孔加入 30 μ l CellTiter-Glo™ Reagent (从购自 Promega 的 CellTiter-Glo™ 缓冲液和 CellTiter-Glo™ 底物(冻干)制备)，
- 室温下振荡 15 分钟
- 在室温下在不振荡下温育另外 45 分钟

测量：

- Victor 2 扫描多孔分光光度计(Wallac)，Luminescence 模式(0.5 sec/读取，477 nm)
- 使用非线性曲线拟合(XLfit 软件(ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))测定 IC₅₀

检测到所有化合物显著抑制 HCT 116 细胞生存力，这通过表 1 所示的化合物举例说明。

结果：表 2

实施例号	IC50 HCT 116 [μ M]
2	0.18
32	0.24
7	0.28
14	0.64
29	1.235
1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 20, 11, 13, 15,17, 19, 21, 22, 23, 25,26, 28, 29, 34, 35, 37, 39, 40, 41, 43, 46, 47, 50, 51, 52, 55, 56, 58, 61, 65, 66, 69, 70, 72, 77, 79, 81, 85, 86, 88, 90, 95, 96, 101, 103, 108, 113, 116, 117, 122, 1, 24, 1, 27, 130, 132, 134, 137, 138, 140, 141, 142, 143, 144	0.1-1.0
20, 36, 49, 59, 64, 82, 91, 100, 104, 110, 128,145	1.0-10

根据本发明的化合物及其药用盐可以用作药物，例如以药物组合物的形式。药物组合物可以口服施用，例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式。然而，给药还可以例如以栓剂的形式通过直肠进行，或者例如以注射液的形式肠胃外进行。

上述药物组合物可以通过用药用惰性的无机或有机载体加工本发明的化合物来获得。例如可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等用作这些用于片剂、包衣片剂、糖锭剂、和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适当载体有，例如，植物油，蜡，脂肪，半固体和液体多元醇等。然而，取决于活性物质的性质，在软明胶胶囊的情形中通常不需要载体。生产溶液和糖浆的适当载体有，例如，水，多元醇，甘油，植物油等。

栓剂的适当载体有，例如，天然或硬化油，蜡，脂肪，半液体或液体多元醇等。

此外，药物组合物可以含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲液，掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可以还含有其它的在治疗上有价值的物质。

药物组合物例如包含下列各项：

a) 片剂制剂(湿法造粒)：

项目	成分	mg/片			
1.	式(I)化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	合计	167	167	167	831

制备方法：

- 1、混合第 1、2、3 和 4 项，并用纯水造粒。
- 2、在 50°C 下干燥颗粒。
- 3、让颗粒通过合适的研磨设备。
- 4、加入第 5 项并混合 3 分钟；在合适的压片机上压片。

b) 胶囊制剂：

项目	成分	mg/胶囊			
1.	式(I)化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	合计	200	200	300	600

制备方法:

- 1、在合适的混合器中混合第 1、2 和 3 项 30 分钟;
- 2、加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟;
- 3、填充到合适的胶囊中。

c) 微混悬剂

1. 在定制的管 GL 25,4 中称量 4.0 g 玻璃珠(珠粒填充管的一半)。
2. 加入 50 mg 化合物, 用 spatulum 分散并涡旋。
3. 加入 2 ml 明胶溶液(珠粒重量: 明胶溶液 = 2: 1)并涡旋。
4. 加盖并包裹在铝箔中避光。
5. 制备磨碎机的平衡重。
6. 在 Retsch 磨碎机中研磨 4 小时, 20/s (对于一些物质, 在 30/s 下可达 24 小时)。
7. 通过在 400 g 下离心 2 分钟, 在滤器支架上用两层滤器(100 μm)从珠粒中提取混悬液, 所述滤器与接收管连接。
8. 将提取物转移到量筒中。
9. 用小体积(这里 1 ml 步骤)重复洗涤直至达到终体积或提取物澄清。
10. 用明胶填充至终体积并均化。

提供下述实施例和参考文献有助于理解本发明, 本发明的真正范围由后附权利要求阐明。应当理解的是, 在不偏离本发明实质的情况下, 可以对所述方法进行改进。

实施例

实验程序:

A: 原料

制备 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

i) 1-乙基-3,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

将 3,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (6g, 29.10 mmol)在无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF) (35 ml)中的溶液用氢化钠处理。将得到的悬浮液于

60°C 搅拌 1 h。加入溴乙烷 (2.17 mL, 3.17 g, 29.10 mmol) 在 DMF (10 ml) 中的溶液。将混合物冷却至室温, 并且搅拌 1 h。在除去溶剂之后, 将混合物用水(100 ml)猝灭, 并且用乙酸乙酯 (3 x 100 ml) 萃取。将萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 并且将粗产物由硅胶柱色谱纯化。用乙酸乙酯/正庚烷(1: 3)洗脱, 得到 5.94 g (87%) 的黄色固体。

MS: M = 235.3 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.16 (t, 3H), 1.32 (s, 6 H), 3.81 (q, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.97 (d, 1H)

ii) 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

向 1-乙基-3,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (5.9 g, 25.19 mmol) 在甲醇/四氢呋喃 (THF) (1: 1, 80 ml) 中的溶液中, 加入炭载钨(10 %, 1.2 g), 并且将混合物于室温氢化 4 h。在过滤并且蒸发溶剂之后, 分离出 5.05 g (98%) 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮, 为白色固体。

MS: M = 205.0 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.11 (t, 3H), 1.17 (s, 6H), 3.58 (q, 2H), 5.12 (br, 2H), 6.21 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H)

iii) *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-乙酰胺

将 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (5.05 g, 24.72 mmol) 在乙酸酐 (80 ml) 中的溶液于室温搅拌 4 h。将混合物倾倒在冰水(150 ml) 上, 使其温热至室温, 并且再搅拌 2 h。在用乙酸乙酯 (3 x 100 ml) 萃取后, 将合并的有机层用饱和 NaHCO₃-溶液 (3 x 100 ml), 盐水(100 ml) 洗涤, 并且用硫酸钠干燥。在除去溶剂之后, 将粗产物由硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷 1: 1) 纯化, 得到 5.6 g (91 %) *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-乙酰胺, 为淡黄色固体。

MS: M = 247.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.13 (t, 3H), 1.23 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.63 (q, 2H), 7.12 (d, 1 H), 7.23 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 9.97 (br, 1H)

iv) *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-6-基)-乙酰胺

向 *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-6-基)-乙酰胺(5.6 g, 22.73 mmol)在乙酸酐(70 ml) 中的溶液中, 于 0 °C 加入硝酸 (100 %, 1.96 g, 1.29 ml, 31.2 mmol)。将混合物搅拌 30 min, 然后倾倒在冰水(150 ml)上。在搅拌 4 h 之后, 将混合物用乙酸乙酯 (3 x 100 ml)萃取。将合并的有机层用氢氧化钠溶液 (1M, 100 ml)和水(100 ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且浓缩。将粗产物由硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正庚烷 1: 1) 纯化, 得到 5.2 g (78 %) *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-6-基)-乙酰胺, 为黄色固体。

MS: $M = 292.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.16 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 7.54 (s, 1 H), 8.12 (s, 1H), 10.39 (br, 1H)

v) 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

将 *N*-(1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-2-氧代-2,3-二氢-1*H*-吡啶-6-基)-乙酰胺(5.2 g, 17.85 mmol)溶解于乙醇(40 ml)中。在加入盐酸(25 %, 8 ml, 81.44 mmol)之后, 将混合物在回流下搅拌 3 h。将反应混合物冷却至室温, 然后用水(80 ml)猝灭。将黄色沉淀通过抽吸分离出, 并且用乙醇/水(1: 1)洗涤。将固体溶解于乙酸乙酯, 用硫酸钠干燥, 并且浓缩, 得到 4.15 g (93 %) 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮, 为橙色固体。

MS: $M = 250.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.15 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 3.64 (m, 2H), 6.54 (s, 1 H), 7.67 (br, 2H), 7.95 (s, 1H)

vi) 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

向 6-氨基-1-乙基-3,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (4.15 g, 16.65 mmol)在乙醇 (80 ml)中的溶液中, 加入 PtO_2 (0.4 g), 并且将混合物于室温氢化 3.5 h。在过滤并且除去溶剂之后, 分离出 3.25 g (89 %) 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮, 为橙色固体。

MS: $M = 220.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.10 (t, 3H), 1.13 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 4.08 (br, 2H), 4.48 (br, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

制备 5,6-二氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

5,6-二氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的 6 步合成而制备的。

MS: $M = 206.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.57 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 4.94 (br, 4H), 6.66 (s, 1H), 6.95 (s, 1H)

制备 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-丙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-丙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的 6 步合成而制备的。

MS: $M = 234.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.82 (t, 3H), 1.15 (s, 6H), 1.58 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 4.16 (br, 2H), 4.45 (br, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

制备 5,6-二氨基-1-异丙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-异丙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的 6 步合成而制备的。

MS: $M = 234.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.12 (s, 6H), 1.33 (d, 6H), 4.09 (br, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.46 (br, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.48 (s, 1H)

制备 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮

5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-(3-吗啉-4-基-丙基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的 6 步合成而制备的。

MS: $M = 319.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.14 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.33 (m, 4H), 3.56 (m, 6H), 4.39 (br, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

制备 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

将 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (US 4,666,923A) (1 g, 5.23 mmol) 在无水 DMF (30 ml) 中的溶液用氢化钠 (130 mg, 5.15 mmol) 处理, 并且于室温搅拌 1 h。滴加 3-溴-丙烯 (450 μl , 629 mg, 5.20 mmol)。将得到的混合物于室温搅拌 4 h, 然后倾倒入水 (150 ml) 中, 并且用乙酸乙酯 (3 x 70 ml) 萃取。将萃取液用硫酸镁干燥, 小心地并且在氩气氛下蒸发, 将粗产物由 HPL 色谱纯化。得到 540 mg (45%) 的淡黄色固体。

MS: $M = 232.4$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.22 (s, 6H), 4.19 (br, 4H), 4.54 (br, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.57 (s, 1H)

制备 5,6-二氨基-1-环丙基甲基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮

5,6-二氨基-1-环丙基甲基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是类似于对于 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的合成制备的。

MS: $M = 246.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.26 (m, 2H), 0.43 (m, 2H), 1.07 (m, 1H), 1.14 (s, 6H), 3.43 (d, 2H), 4.50 (br, 4H), 6.34 (s, 1H), 6.50 (s, 1H)

制备 1H-吡啶-3-甲醛

i) (1H-吡啶-3-基)-甲醇

将 1H-吡啶-3-羧酸 (1 g, 6.17 mmol) 溶解于二乙醚 (23 ml) 中, 将得到的溶液冷却至 0°C。在氩气氛并且恒定的冷却下, 加入氢化铝锂溶液 (1 M, 在二乙醚中, 12.4 ml, 12.4 mmol)。将悬浮液于室温搅拌 5 h, 然后用饱和 Na_2SO_4 -溶液 (4 ml) 和饱和 NaHCO_3 -溶液 (4 ml) 猝灭。在加入乙酸乙酯并且搅拌之后, 形成胶状沉淀。将其过滤并且用乙酸乙酯洗涤三次。将滤液浓缩, 得到 645 mg (71 %) 的淡黄色固体。

MS: $M = 147.1$ (ESI-)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 4.78 (d, 2H), 5.19 (t, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 12.76 (br, 1H)

ii) 1H-吡啶-3-甲醛

将(1H-吡啶-3-基)-甲醇(200 mg, 1.35 mmol)溶解于二氯甲烷(10 ml)中。在加入 MnO_2 (1.3 g, 13.46 mmol)之后, 将其于室温搅拌 16 h。将混合物过滤并且将滤液浓缩, 得到 150 mg (76 %) 1H-吡啶-3-甲醛。

MS: $M = 145.0$ (API-)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 7.37 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 10.20 (s, 1H), 14.17 (br, 1H)

B: 终产物

实施例 1

5-环丙基甲基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

将 5,6-二氨基-1-环丙基甲基-3,3-二甲基-1,3-二氢-咪唑-2-酮 (190 mg, 0.82 mmol), 1H-吡啶-3-甲醛 (80 mg, 0.82 mmol)和甲苯-4-磺酸一水合物(10.5 mg, 0.05 mmol)溶解于乙醇 (4 ml)中。使空气鼓泡通过溶液, 并且将其在回流下搅拌 1 h。将混合物浓缩, 并且粗产物由 HPL 色谱纯化。得到 56 mg (29 %)的黄色固体。

MS: $M = 372.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.37 (m, 2H), 0.49 (m, 2H), 1.19 (m, 1H), 1.35 (s, 6H), 3.67 (m, 2H), 7.11 和 7.43 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.49 和 7.73 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.65 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 12.91 和 12.99 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 和 13.58 (br, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 2

5-烯丙基-2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-6-酮

以与对于实施例 1 所述类似的方式，由适宜的原料制备 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮。

MS: M = 358.0 (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.38 (s, 6H), 4.39 (d, 2H), 5.18 (m, 2H), 5.91 (m, 1H), 6.96 和 7.27 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 8.49 (d, 1H), 12.90 和 13.00 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 和 13.58 (br, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 3

5-乙基-2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-6-酮

5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (400 mg, 1.82 mmol) 和 1H-吲唑-3-羧酸 (296 mg, 1.82 mmol) 与多磷酸 (6.08 g, 62.02 mmol) 和五氧化二磷 (1.68 g, 11.86 mmol) 混合，并且在氮气下于 150 °C 搅拌 6 h。将其用冰水 (50 ml) 猝灭，并且将得到的悬浮液通过加入氨水而调节至 pH 7–8。将粗产物通过抽吸分离，并且用水洗涤。将固体干燥和由硅胶柱色谱纯化。用乙酸乙酯洗脱，得到 280 mg (97 %) 的 5-乙基-2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-6-酮，为淡黄色固体。

MS: M = 346.1 (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.31 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.47 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 12.96 (br, 1H), 13.58 (br, 1H)

实施例 4

2-(1H-吡啶-3-基)-5,7,7-三甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡啶-3-基)-5,7,7-三甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: M = 332.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 7.02 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.47 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 12.96 和 13.00 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.55 和 13.59 (br, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 5

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-丙基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-丙基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: M = 360.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.89 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.68 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 7.02 和 7.38 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.29 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 和 7.73 (s, 1H, 两种互变异构形式), 8.51 (d, 1H), 12.90 和 12.99 (br, 1H), 13.53 和 13.56 (br, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 6

2-(1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: M = 360.2 (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H), 1.48 (d, 6H), 4.56 (m, 1H), 7.14 和 7.43 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.29 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.48 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.63 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 12.84 和 12.97 (br, 1H), 13.54 和 13.57 (br, 1H)

实施例 7

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-吗啉-4-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-吗啉-4-基-丙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: $M = 445.2$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 1.81 (m, 2H), 2.33 (m, 6H), 3.60 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 7.09 和 7.43 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.49 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.97 和 12.99 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.56 (br, 1H)

实施例 8

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

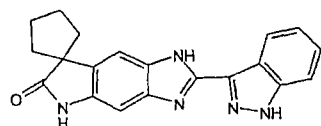
以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: $M = 318.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H), 6.94 和 7.10 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.29 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.38 和 7.64 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.63 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.30 (br, 1H), 12.77 和 12.92 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.55 (br, 1H)

实施例 9

2-(1H-吡唑-3-基)-螺[7,7-环戊烷-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶]-6-酮
(或根据实际的 IUPAC-命名法: 2-(1H-吡唑-3-基)-螺-5,7-二氢[环戊烷-1',7'-咪唑并[4,5-f]吡啶]-6(3H)-酮)



以类似于实施例3所述的方式, 由适宜的原料制备2-(1H-吡唑-3-基)-螺[7,7-环戊烷-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶]-6-酮。

MS: M = 344.0 (API+)

实施例 10

2-(1H-吡唑-3-基)-8,8-二甲基-1,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由适宜的原料制备 2-(1H-吡唑-3-基)-8,8-二甲基-1,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮。

MS: M = 332.4 (ES+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.31 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 7.07 和 7.23 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.38 和 7.64 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.15 和 10.20 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.76 和 12.83 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.57 和 13.60 (br, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 11

2-(1H-吡唑-3-基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式,由 5,6-二氨基-3-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (DE3417643A1)和 1H-吡啶-3-羧酸,制备 2-(1H-吡啶-3-基)-7-甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: M = 304.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.39 (d, 3H), 3.47 (m, 1H), 6.92 和 7.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.29 (t, 1H), 7.37 和 7.60 (s, 1H), 两种互变异构形式), 7.46 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 10.28 和 10.33 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.77 和 12.88 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.53 (br, 1H)

实施例 12

5,7,7-三乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

向 1H-吡啶-3-羧酸(100mg, 0.617mmol), 1-羟基苯并三唑水合物(113.3mg, 0.740mmol)和三乙胺(187.2mg, 1.85mmol)在 DMF (4ml)中的溶液中, 加入 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(141.9mg, 0.740mmol)。于室温 30 分钟之后, 加入 5,6-二氨基-1,3,3-三乙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (152.5mg, 0.617mmol)在 DMF (2ml)中的溶液, 并且继续搅拌另外的 20 分钟。在减压下蒸发溶剂, 并且将剩余物溶解于水中。将水相用乙酸乙酯萃取两次, 并且蒸发合并有机相的溶剂, 得到 346mg 的油, 其在没有进一步纯化下使用。将油溶解于乙醇(7ml)中, 用 HCl 水溶液 (32%, 4ml)处理, 并且加热回流 2h。蒸发溶剂, 将剩余物用氨水(25%)碱化。将水相用乙酸乙酯萃取三次, 并且将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并且蒸发。将剩余物经过硅胶色谱 (乙酸乙酯/庚烷 1: 1->2: 1->9: 1), 得到 126mg 5,7,7-三乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (0.337mmol, 55%)。

MS: M = 374.1 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.48 (t, 6H), 1.29 (t, 3H), 1.82 (m, 4H), 3.80 (t, 2H), 7.03 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.38 和 7.63 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.93 (br, 1H), 13.54 (br, 1H)

实施例 13

7-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 12 所述的方式, 由 5,6-二氨基-3-乙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (DE3417643A1)和 1H-吡啶-3-羧酸制备 7-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

MS: M=318.0 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 0.81 (t, 3H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 6.92 和 7.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.29 (t, 1H), 7.37 和 7.59 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.46 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 10.29 和 10.34 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.77 和 12.87 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.53 (br, 1H)

实施例 14

5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-3,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮

将 6,7-二氨基-1-乙基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (70mg, 0.300mmol), 1H-吡啶-3-甲醛 (44mg, 0.301mmol)和硫(10.5mg, 0.327mmol)在 DMF (3ml)中的混合物于 155°C 加热 30 分钟。在冷却至室温后, 将反应混合物用水处理。在搅拌 30 分钟之后, 将沉淀滤出, 并且用水洗涤, 得到 94mg 5-乙基-2-(1H-吡啶-3-基)-8,8-二甲基-3,5,7,8-四氢-咪唑并[4,5-g]喹啉-6-酮 (87%)。

MS: M=360.3 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.20 (bt, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.46 (s, 2H), 4.08 (bq, 2H), 7.07 - 7.82 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 12.81 和 12.89 (bs, 1H), 13.59 (s, 1H)

实施例 15

5-丁-3-烯基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 14 所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-丁-3-烯基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1H-吡啶-3-甲醛制备 5-丁-3-烯基-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。5,6-二氨基-1-丁-3-烯基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是类似于对于 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮所述的方式(参见 A 部分, 原料), 使用 4-溴-1-丁烯代替 3-溴-丙烯作为烷基化试剂而制备的。

MS: M = 372.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.33 (s, 6H), 2.44 (m, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.91 - 5.07 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.04 - 7.70 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.85 - 13.09 (bs, 1H), 13.56 (bs, 1H)

以类似于实施例 15 所述的方式, 由适宜的原料制备下面的实施例 16-25:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
16	2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-吡啶-3-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.42 (s, 6H), 5.06 (s, 2H), 6.94 和 7.27 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.28 - 7.77 (m, 6h), 8.46 - 8.49 (m, 2H), 8.62 和 8.67 (s, 1H, 两种互变异构形式), 12.84 和 13.01 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.55 (s, 1H)	409.1 (API+)

实施 例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
17	2-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-5-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	1.34 (s, 6H), 3.19 (s, 3H), 3.38 - 3.51 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 7.12 - 7.49 (m, 4H), 7.64 和 7.66 (s, 1H, 两种互变异构形式), 8.49 和 8.51 (s, 1H, 两种互变异构形式), 12.96 (s, 1H), 13.56 (s, 1H)	420.2 (ESI+)
18	2-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-5-(2-甲氧基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	1.34 (s, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.62 (q, 2H), 3.93 (q, 2H), 7.10 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 12.91 和 12.98 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 和 13.58 (s, 1H, 两种互变异构形式)	376.1 (API+)
19	2-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(3-哌啶-1-基-丙基)-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	1.34 (s, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 2.44 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 7.07 和 7.43 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 12.95 和 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	443.1 (API+)
20	5-(2-二异丙基氨基-乙基)-2-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	(400MHz, CDCl ₃) 1.00 (d, 12H), 1.49 (s, 6H), 2.96 (t, 2H), 3.12 (m, 2H), 4.75 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.63 (d, 1H)	445.2 (API+)

实施 例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
21	5-(3-二甲基氨基-丙基)-2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	1.34 (s, 6H), 1.76 - 1.81 (m, 2H), 2.17 (s, 6H), 2.27 - 2.32 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 7.09 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 12.92 和 12.99 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 和 13.58 (s, 1H, 两种互变异构形式)	403.1 (API+)
22	5-(2-二乙基氨基-乙基)-2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	0.91 (t, 6H), 1.34 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 3.22 (t, 4H), 3.37 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 7.06 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.49 和 7.70 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.90 和 12.98 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 (s, 1H)	417.2 (API+)
23	[2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-5-基]-乙酸乙酯	1.21 (t, 3H), 1.37 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.01 和 7.33 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.47 和 7.75 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.95 和 13.01 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	404.0 (API+)
24	[2-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-5-基]-乙腈	1.39 (s, 6H), 5.04 (d, 2H), 7.28 和 7.52 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.58 和 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 13.11 (s, 1H), 13.58 和 13.61 (s, 1H)	357.1 (API+)

实施 例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
25	2-(1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-甲硫基-乙基)-5,7-二氢-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吡啶-6-酮	1.36 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 7.08 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.30 (t, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.93 和 13.01 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.57 (s, 1H)	392.3 (ESI+)

实施例 26

5-苄基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

以类似于实施例 1 所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-苄基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1*H*-吡啶-3-甲醛制备 5-苄基-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮。5,6-二氨基-1-苄基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (参见 A 部分, 原料) 所述的方式, 使用苄基溴代替 3-溴-丙烯作为烷基化试剂而制备的。

MS: M = 408.0 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.43 (d, 6H), 5.00 (s, 2H), 6.88 和 7.17 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.26 - 7.45 (m, 7H), 7.47 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.63 (d, 1H), 8.46 (m, 1H), 12.80 和 13.99 (s, 1H), 13.54 (d, 1H)

以类似于实施例 26 所述的方式, 由适宜的原料制备下面的实施例 27-29:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
27	2-(1H-吡啶-3-基)-5-(4-甲磺酰基-苄基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.43 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.18 (m, 3H), 5.13 (m, 2H), 6.88 和 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.49 和 7.79 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 12.82 和 13.02 (s, 1H), 13.50 和 13.57 (s, 1H)	486.2 (ESI+)
28	5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	-0.07 (s, 6H), 0.76 (m, 9H), 1.34 (m, 6H), 3.87 (m, 4H), 7.08 和 7.37 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.42 和 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.92 和 12.96 (s, 1H), 13.53 和 13.57 (s, 1H)	476.3 (ESI+)
29	5-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.34 (s, 6H), 2.40 (m, 6H), 3.51 - 3.71 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.14 和 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 11.94 (bs, 1H), 12.94 和 12.97 (s, 1H)	461.5 (ESI+)

实施例 30

5-(二甲基-膦酰基甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-(二甲基-膦酰基甲基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1H-吡啶-3-羧酸制备 5-(二甲基-膦酰基甲基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮。

5,6-二氨基-1-(二甲基-膦酰基甲基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮是以类似于对于 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (参见 A 部分, 原料)所述的方式, 使用氯甲基(二甲基)氧化磷代替 3-溴-丙烯作为烷基化试剂而制备的。

MS: M=408.0 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.38 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 4.22 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.31 和 7.44 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.58 和 7.73 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 12.97 和 13.00 (s, 1H), 13.53 和 13.58 (s, 1H)

实施例 31

2-[2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-5-基]-硫代乙酰胺

2-[2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-5-基]-硫代乙酰胺是作为在合成[2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-5-基]-乙腈 (实施例 24)中的副产物而得到的。

MS: M = 391.0 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.40 (bs, 6H), 4.62 (bs, 2H), 6.85 和 7.09 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.41 和 9.82 (s, 2H), 12.89 和 12.98 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)

实施例 32

2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-5-噻唑-2-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-6-酮

将 2-[2-(1H-吲唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吲哚-5-基]-硫代乙酰胺(实施例 31, 25mg, 0.064mmol)和 1,2-二氯-二乙醚 (11mg, 0.066mmol)在 DMF (0.3ml)中的溶液加热至 140°C 3.5h。由 HPLC

色谱纯化, 得到 12.8mg 2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-噻唑-2-基甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (0.031mmol, 48%)。

MS: M = 413.0 (API-)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.41 (s, 6H), 5.32 (s, 2H), 7.06 和 7.28 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.45 和 7.77 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 12.89 和 13.03 (s, 1H), 13.55 (s, 1H)

实施例 33

2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(1H-四唑-5-基甲基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

将在密封管中的[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙腈 (实施例 24, 50mg, 0.140mmol), 叠氮化钠 (109.5mg, 1.68mmol)和氯化铵(91mg, 1.701mmol)在 DMF (1.5ml)中的溶液在 15 瓦的微波中加热 40 分钟。在此期间, 温度达到 225°C 并且压力达到 14 巴。在冷却至室温后, 将反应混合物加入至饱和 NaHCO₃ 溶液 (35ml) 中。将水相用乙酸乙酯洗涤两次, 然后用浓盐酸酸化至 pH1。将水相用正丁醇萃取, 将有机相干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物与二异丙基醚和乙酸乙酯一起研磨, 然后由 HPLC 色谱纯化, 得到 18.9mg 2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(1H-四唑-5-基甲基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (0.047mmol, 34%)。

MS: M = 398.0 (API-)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.40 (s, 6H), 5.33 (s, 2H), 6.96 - 7.82 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 12.91 和 13.03 (s, 1H), 13.55 (s, 1H)

实施例 34

5-(2-羟基-乙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

向 5-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 28, 80mg, 0.168mmol) 在 THF (2ml) 中的溶液中, 加入氟化四丁铵(1M, 505 μ l, 0.505mmol) 的溶液。于室温 1h 之后, 将反应混合物浓缩, 并且剩余物用水处理。将得到的沉淀滤出: 25mg 5-(2-羟基-乙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (0.069mmol, 41%)。

MS: $M = 362.3$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 3.65 (t, 2H), 3.81 (t, 2H), 4.90 (bs, 1H), 7.13 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

实施例 35

5-(2,3-二羟基-丙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

以类似于实施例 1 所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 1*H*-吡啶-3-甲醛制备 5-(2,3-二羟基-丙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮。5,6-二氨基-1-(2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲基)-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮是以类似于对于 1-烯丙基-5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (参见 A 部分, 原料) 所述的方式, 使用 4-溴甲基-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊烷代替 3-溴-丙烯作为烷基化试剂而制备的。

MS: $M = 392.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (s, 6H), 3.39 (bd, 2H), 3.58 - 3.95 (m, 3H), 4.68 (bs, 1H), 4.95 (bs, 1H), 7.15 和 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.46 和 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 12.90 和 12.96 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)

实施例 36

[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸

将[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯 (实施例 23, 50mg, 0.124mmol)在 THF (4ml)中的溶液用氢氧化锂(6mg, 0.250mmol)处理, 并且加热至 70°C。在 2 和 3.5h 之后, 再将 4 和 2 当量的氢氧化锂加入至反应混合物中。在 5h 之后, 将混合物冷却至室温和用水处理。将水相用乙酸乙酯洗涤两次, 然后用 1M 盐酸酸化至 pH2-3。将水相用乙酸乙酯萃取, 将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 并且蒸发溶剂。剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 7.8mg [2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸 (0.021mmol, 17%)。

MS: M =373.9 (API-)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 4.49 (d, 2H), 6.97 和 7.29 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.73 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.92 和 12.99 (s, 1H), 13.53 和 13.58 (s, 1H)

实施例 37

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺

将[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯 (实施例 23, 100mg, 0.248mmol), 甲醇(1 滴)和氨(25%, 910 μ l, 13.5mmol)的混合物于室温进行搅拌。在 12h 小时, 加入另外的氨(25%, 910 μ l, 13.5mmol)。在 5h 之后, 将悬浮液用水处理, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 54mg 2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺(0.143mmol, 58%)。

MS: M =375.0 (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 4.34 (s, 2H), 6.89 和 7.17 (s, 1H), 7.26 和 7.66 (s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 12.90 和 12.98 (s, 1H), 13.54 (s, 1H)

实施例 38

N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-[2-(1H-吡唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺

将 [2-(1H-吡唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯 (实施例 23, 50mg, 0.124mmol), N,N'-二甲基乙二胺 (159 μl , 1.37mmol) 和氯化铵 (2mg, 0.037mmol) 的混合物于密封管中加热至 105°C。在 1h 之后, 将反应混合物冷却至室温, 并且用水处理。将形成的沉淀滤出, 并且用水洗涤。将合并的水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 38.5mg N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-[2-(1H-吡唑-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺 (0.086mmol, 70%)。

MS: $M = 446.2$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 2.15 (bs, 3H), 2.18 (bs, 3H), 2.32 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.88 和 7.17 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.90 和 12.98 (s, 1H), 13.53 和 13.57 (s, 1H)

以类似于实施例 38 所述的方式, 由适宜的原料制备下面的实施例 39-47:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
39	N-苄基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺	1.38 (s, 6H), 4.34 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.96 和 7.27 (s, 1H), 7.19 - 7.38 (m, 6H), 7.46 (d, 1H), 7.49 和 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.74 (bd, 1H), 12.93 和 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	465.0 (API+)
40	2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-吗啉-4-基-2-氧代-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.37 (s, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 4.69 (d, 2H), 6.96 和 7.29 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.43 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.89 和 12.97 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)	445.0 (API+)
41	2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-吡啶-3-基甲基-乙酰胺	1.38 (bs, 6H), 4.37 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.95 和 7.24 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.48 和 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.44 - 8.56 (m, 3H), 8.80 (t, 1H), 12.93 和 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	466.1 (API+)
42	2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-乙基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.37 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.29 (bt, 2H), 2.41 (bt, 2H), 3.46 (bt, 2H), 3.60 (bt, 2H), 4.68 (bs, 2H), 6.93 和 7.25 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.43 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.86 和 12.97 (s, 1H), 13.55 (bs, 1H)	458.2 (API+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
43	2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-苄基-乙酰胺	1.40 (s, 6H), 4.63 (s, 2H), 6.98 - 7.76 (m, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.23 - 7.36 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 7.58 - 7.67 (m, 3H), 8.48 (m, 1H), 10.41 (d, 1H), 12.89 和 12.99 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)	451.1 (API+)
44	2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-氧代-2-哌啶-1-基-乙基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.37 (s, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.93 和 7.24 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.43 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.85 和 12.97 (s, 1H), 13.51 和 13.57 (s, 1H)	443.1 (API+)
45	N-(4-氟-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺	1.39 (s, 6H), 4.62 (s, 2H), 7.00 和 7.29 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.46 和 7.74 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 8.48 (m, 1H), 10.48 (m, 1H), 12.89 和 12.99 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)	469.2 (ESI+)
46	N-(4-氟-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺	1.38 (s, 6H), 4.32 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 6.94 和 7.21 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.26 - 7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 1H), 7.48 和 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 12.93 和 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	483.0 (ESI+)

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
47	N-(3,5-二甲氧基-苄基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺	1.37 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.46 (m, 2H), 6.96 和 7.23 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.48 和 7.72 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.69 (m, 1H), 12.89 和 12.98 (s, 1H), 13.53 和 13.57 (s, 1H)	225.1 (ESI+)

实施例 48

N-(2,3-二羟基-丙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺

以类似于实施例 38 所述的方式, N-(2,3-二羟基-丙基)-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺是使用 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲胺代替 N,N'-二甲基乙二胺而制备的。

MS: M=449.0 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 3.03 (m, 1H), 3.28 - 3.56 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 4.55 (bt, 1H), 4.82 (bd, 1H), 6.90 和 7.17 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.43 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.17 (bt, 1H), 8.49 (d, 1H), 12.89 和 12.98 (s, 1H), 13.55 (bs, 1H)

实施例 49

N-羟基-2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酰胺

将[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸乙酯 (实施例 23, 100mg, 0.248mmol), 羟基胺(2M, MeOH 中, 1240 μ l, 2.48mmol)和氢氧化钾(15.5mg, 0.276mmol)的混合物在氩气氛下, 于室温搅拌 1.5h。蒸发溶剂, 并且将剩余物溶解于水中。将水相

用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥，并且蒸发溶剂。将剩余物与二异丙基醚一起研磨，并且真空干燥，得到 52mg N-羟基-2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙酰胺(0.133mmol, 54%)。

MS: $M = 391.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 6.97 和 7.25 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.90 (d, 1H), 12.96 和 12.99 (s, 1H), 13.53 和 13.58 (s, 1H)

实施例 50

N-苄氧基-2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙酰胺

向 N-羟基-2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙酰胺(实施例 49, 20mg, 0.051mmol)在乙醇 (0.5ml)中的溶液，加入氢氧化钾(3.5mg, 0.054mmol)在水中的溶液。5 分钟之后，加入苄基溴(10.1mg, 0.059mmol)，并且将反应混合物于室温，在氩气气氛下搅拌。5h 之后，加入另外的 0.2 当量苄基溴，并且继续搅拌过夜。蒸发溶剂，并且将剩余物与二乙醚一起研磨。将沉淀滤出，并且由 HPLC 色谱纯化，得到 9mg N-苄氧基-2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙酰胺(0.019mmol, 37%)

MS: $M = 481.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.38 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.98 和 7.23 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.34 - 7.50 (m, 6H), 7.53 和 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 11.54 (bs, 1H), 12.95 (bs, 1H), 13.56 (bs, 1H)

实施例 51

2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-甲氧基-乙酰胺

向 O-甲基羟基胺盐酸盐(18mg, 0.215mmol)在二氯甲烷(2ml)中的溶液中加入三乙胺(21.8mg, 30 μ l, 0.215mmol), 然后加入[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙酸 (实施例 36, 80mg, 0.213mmol), N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(49mg, 0.256mmol)和羟基苯并三唑水合物(39mg, 0.255mmol)。于室温 3.5h 之后, 蒸发溶剂, 将剩余物用饱和碳酸氢盐溶液处理, 并且水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 2.4mg 2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-N-甲氧基-乙酰胺(0.006mmol, 2.8%)

MS: $M = 405.0$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.37 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.96 和 7.24 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.44 和 7.73 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 11.51 (bs, 1H), 12.94 和 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)

实施例 52

5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

将[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙腈 (1645mg, 4.61mmol)在 2M 甲醇氨溶液中, 在阮内镍(1650mmg, 280mmol)存在下于 30 毫巴氢化 13h。将催化剂滤出, 并且蒸发溶剂。将剩余物与水一起研磨, 并且真空干燥, 得到 1200mg 5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮(3.33mmol, 72%)

MS: $M = 361.2$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.34 (s, 6H), 2.82 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 7.05 - 7.76 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (d, 1H)

实施例 53

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯甲酰胺

向苯甲酸(6.5mg, 0.053mmol)在二氯甲烷(1ml)中的溶液中, 加入 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(15mg, 0.078mmol)和羟基苯并三唑水合物(12mg, 0.078mmol)。于室温 50 分钟之后, 加入 5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (实施例 52, 18.7mg, 0.052mmol)在 DMF (1ml)中的溶液, 并且继续搅拌 2h。蒸发溶剂, 将剩余物用饱和碳酸氢盐处理, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 6.8mg N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯甲酰胺 (0.015mmol, 28%)。

MS: $M=465.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H), 3.58 (bt, 2H), 3.94 (bt, 2H), 7.13 - 7.81 (m, 2H), 7.30 (bt, 1H), 7.37 - 7.55 (m, 5H), 7.64 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.64 (bt, 1H), 12.97 (s, 1H), 13.54 (s, 1H)

以类似于实施例 53 所述的方式, 由适宜的原料制备下面的实施例 54:

实施例 54

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-2-苯基-乙酰胺

MS: $M=479.1$ (API+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.35 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.84 (t, 1H), 7.16 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.40

(t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 14.09 (s, 1H)

实施例 55

N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-烟酰胺

向 0°C 的 5-(2-氨基-乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (实施例 52, 50mg, 0.139mmol) 在 THF (2ml) 和 DMF (0.3ml) 中的溶液中, 加入烟酰氯盐酸盐 (50mg, 0.281mmol) 和二异丙基乙胺 (82mg, 0.632mmol)。于室温 5h 之后, 蒸发溶剂, 并且加入甲醇 (1ml) 和 KOH (1M 溶液, 1ml)。于室温 30 分钟之后, 蒸发溶剂, 并且剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 36.5mg N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-烟酰胺 (0.078mmol, 56%)。

MS: M = 466.2 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.31 (bs, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.96 (t, 2H), 7.14 和 7.42 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.45 和 7.70 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.80 - 8.92 (m, 2H), 12.97 (s, 1H), 13.53 和 13.58 (s, 1H)

以类似于实施例 55 所述的方式, 由适宜的酰基氯、氨基甲酰基氯和磺酰氯制备下面的实施例 56-61:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
56	环丙烷羧酸 {2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺	0.57 (m, 2H), 0.64 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 7.08 和 7.41 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.41 和 7.70 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 12.95 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)	429.2 (ESI+)
57	吗啉-4-羧酸 {2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺	1.34 (s, 6H), 3.14 - 3.22 (m, 6H), 3.44 (m, 4H), 3.80 (bt, 2H), 6.74 (m, 1H), 7.11 和 7.41 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.43 和 7.69 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 12.96 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)	472.1 (API-)
58	吡咯烷-1-羧酸 {2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺	1.34 (s, 6H), 1.69 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 6.29 (m, 1H), 7.14 和 7.41 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.46 和 7.68 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 12.95 和 12.97 (s, 1H), 13.51 和 13.56 (s, 1H)	456.28 (ESI-)
59	4-甲基-哌嗪-1-羧酸 {2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-酰胺	1.34 (m, 6H), 2.06 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 7.11 和 7.41 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.43 和 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 12.95 (s, 1H), 13.51 和 13.56 (s, 1H)	485.20 (ESI-)

实施 例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
60	N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-苯磺酰胺	1.33 (s, 6H), 3.02 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 7.07 和 7.34 (s, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.42 和 7.71 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 5H), 7.81 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 13.00 (s, 1H), 13.56 (s, 1H)	523.1 (API+)
61	N-{2-[2-(1H-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-5-基]-乙基}-甲磺酰胺	1.35 (s, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 7.10 和 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.50 (m, 1H), 12.99 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	439.3 (ESI+)

实施例 62

N-{2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙基}-乙酰胺

向 5-(2-氨基-乙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 52, 50mg, 0.139mmol) 在吡啶(0.5ml) 中的溶液中, 加入乙酸酐 (142mg, 131μl, 1.39mmol)。于室温 2h 之后, 将反应混合物用水处理并且蒸发溶剂。向剩余物中, 加入甲醇(1ml)和 KOH (1M 溶液, 1ml)。于室温 90 分钟之后, 蒸发溶剂, 并且剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 16.5mg *N*-{2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙基}-乙酰胺(0.041mmol, 30%)。

MS: M=403.3 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.33 (bs, 3H), 1.35 (bs, 3H), 1.73 和 1.75 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 7.07 和 7.40 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.42 和 7.70 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 12.96 (s, 1H), 13.52 和 13.57 (s, 1H)

实施例 63

1-苄基-3-{2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙基}-脲

向 5-(2-氨基-乙基)-2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 52, 100mg, 0.277mmol) 在 DMF (2ml) 中的溶液中, 加入三乙胺(55.9mg, 77 μ l, 0.552mmol) 和异氰酸苄酯(41mg, 0.308mmol), 并且在氩气气氛下加热回流 6h。在冷却至室温之后, 将反应混合物用水处理, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 37mg 1-苄基-3-{2-[2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-6-氧代-6,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-5-基]-乙基}-脲 (0.075mmol, 27%)。

MS: $M = 492.51$ (ESI-)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 1.34 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.19 (m, 2H), 6.11 (t, 1H), 6.41 (m, 1H), 7.11 - 7.72 (m, 2H), 7.11 - 7.34 (m, 6H), 7.47 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 12.95 和 12.97 (s, 1H), 13.51 和 13.57 (s, 1H)

实施例 64

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-(2-甲亚磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

向 2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-甲硫基-乙基)-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 25, 40mg, 0.102mmol) 在二氯甲烷(1.5ml) 中的溶液中, 加入 3-氯过氧苯甲酸(18.3mg, 0.082mmol) 在二氯甲烷(0.5ml) 中的溶液。15 分钟之后, 蒸发溶剂, 并且剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 21mg 2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-(2-甲亚磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (0.052mmol, 50%)。

MS: $M = 408.0$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.36 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.16 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形

式), 7.30 (t, 1H), 7.47 (m, 2h), 7.65 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 13.01 (s, 1H), 13.59 (s, 1H)

实施例 65

2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-(2-甲磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

向 2-(1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5-(2-甲磺基-乙基)-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 25, 40mg, 0.102mmol) 在二氯甲烷(1.5ml) 中的溶液中, 加入 3-氯过氧苯甲酸(68.7mg, 0.308mmol) 在二氯甲烷(0.5ml) 中的溶液。于室温 2h 之后, 蒸发溶剂, 并且剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 25.3mg 2-(1*H*-吡啶-3-基)-5-(2-甲磺酰基-乙基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (0.060mmol, 58%)。

MS: $M = 424.2$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.36 (s, 6H), 3.11 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 7.13 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.31 (t, 1H), 7.47 (m, 2h), 7.65 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 12.99 和 13.02 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.54 和 13.59 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 66

5-乙基-2-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

以类似于实施例 3 所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-乙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (参见 A 部分, 原料) 和 5-氟-1*H*-吡啶-3-羧酸(由 5-氟靛红, 根据 WO03/035065, 参考实施例 26 和 *J.Am.Chem.Soc.* 1952 (74), 2009-2012 制备的) 制备 5-乙基-2-(5-氟-1*H*-吡啶-3-基)-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮。

MS: $M = 364.3$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33(s, 6H), 3.78 (bq, 2H), 7.03 和 7.39 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.44 和 7.74 (s,

1H), 7.70 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 12.97 和 13.03 (s, 1H), 13.69 (s, 1H)

以类似于实施例 66 所述的方式, 由适宜的靛红制备下面的实施例 67-68:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
67	5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-三氟甲氧基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.04 和 7.80 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 13.04 和 13.10 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.83 和 13.88 (s, 1H, 两种互变异构形式)	430.0 (API+)
68	2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.03 和 7.43 (s, 1H), 7.45 和 7.77 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H), 13.76 (bs, 1H)	380.1 (ESI+)

实施例 69

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸

i) 3-甲酰基-1H-吡啶-5-羧酸

向吡啶-5-羧酸(5.5g, 0.0338mol)在水(250ml)中的混合物中, 加入 NaNO₂ (23.5g, 0.338mol)和盐酸溶液 (6N, 42ml, 0.293mol)。于室温 12h

之后, 将沉淀滤出, 用水(270ml)洗涤, 并且于 50°C 干燥, 得到 5.36g 3-甲酰基-1H-吡啶-5-羧酸(0.028mol, 83%), 其在没有进一步纯化下使用。

ii) 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸

将 6,7-二氨基-1-乙基-4,4-二甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (1.1g, 0.005mol), 3-甲酰基-1H-吡啶-5-羧酸(1.0g, 0.005mol)和硫(0.176g, 0.005mol)在 DMF (25ml)中的混合物加热回流 4.5h。在冷却至室温后, 将反应混合物倾倒入水中。在搅拌 15 分钟之后, 将沉淀滤出, 用水彻底洗涤, 并且用 P₂O₅ 真空干燥, 得到 1.74g 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(0.004mol, 87%)。

MS: M=390.4 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.79 (b, 2H), 7.04 和 7.46 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.51 和 7.84 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.70 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.22 和 9.24 (s, 1H, 两种互变异构形式), 12.87 (br, 1H), 13.05 和 13.11 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.82 和 13.86 (s, 1H, 两种互变异构形式)

以类似于实施例 69 所述的方式, 由适宜的吡啶制备下面的实施例 70-74:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
70	2-(6-溴-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.20 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.03 和 7.37 (s, 1H), 7.44 和 7.72 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H), 13.67 和 13.71 (s, 1H)	425.6 (API+)

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
71	5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (m, 3H), 1.34 (m, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.05 和 7.48 (s, 1H), 7.52 和 7.87 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.44 (m, 1H), 13.19 和 13.25 (s, 1H), 14.19 (s, 1H)	391.04 (ES+)
72	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-腈	1.21 (m, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.05 和 7.44 (s, 1H), 7.47 和 7.79 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 8.95 (m, 1H), 13.14 和 13.20 (s, 1H), 14.06 和 14.09 (s, 1H)	371.06(ES+)
73	2-(5-溴-1H-吡唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.03 和 7.44 (s, 1H), 7.45 和 7.78 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 13.00 和 13.06 (s, 1H), 13.73 和 13.77 (s, 1H)	423.9 (ESI-)
74	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡唑-6-羧酸	1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.04 和 7.40 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.46 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.87 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 13.02 和 13.08 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.12 (br, 1H), 13.86 和 13.90 (br, 1H, 两种互变异构形式)	390.3 (ESI+)

实施例 75

3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸

以类似于实施例 69ii 所述的方式, 由 3-甲酰基-1*H*-吡啶-5-羧酸(参见实施例 69i)和 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1-异丙基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (参见 A 部分, 原料)制备 3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸。

MS: $M = 404.2$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H), 1.48 (m, 6H), 4.53 - 4.70 (m, 1H), 7.15 和 7.45 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.58 和 7.83 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.71 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 12.90 (br, 1H), 12.97 和 13.09 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.82 和 13.87 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 76

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸乙基酰胺

i) 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸

以类似于实施例 69ii 所述的方式, 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸是由 3-甲酰基-1*H*-吡啶-5-羧酸(参见实施例 69i)和 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (US 4,666,923A)制备的, 并且在没有进一步纯化下使用。

ii) 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸乙基酰胺

将在密封管中的 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸(130mg, 0.342mmol), 乙胺(171 μ l, 0.342mmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓(uranium)六氟磷酸盐(134mg, 0.342mmol), 三乙胺(38mg, 52.3 μ l, 0.376mmol)和 DMF (2ml)的混合物在微波中于 100°C 加热 15 分钟。将混合物用水处理, 将水相用

乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用水洗涤，用 MgSO_4 干燥，并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化，得到 27mg 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙基酰胺 (0.069mmol, 20%)。

MS: $M=389.1$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.18 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.34 (m, 2H), 6.95 和 7.16 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.39 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.65 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.59 (b, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.30 (b, 1H), 12.83 (b, 1H), 13.71 (b, 1H)

以类似于实施例 76 所述的方式，由适宜的胺制备下面的实施例 77-78:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: $M=$
77	3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苯基酰胺	1.32 (s, 6H), 4.54 (d, 2H), 6.94 和 7.15 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.25 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.38 和 7.69 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.66 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 9.04 8 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 10.27 和 10.32 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.72 (br, 1H)	451.1 (API+)
78	3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸苯基酰胺	1.32 (s, 6 H), 6.95 和 7.16 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.12 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.4 和 7.73 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.74 (t, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.01 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.30 和 10.33 (s, 1H, 两种互变异构形式), 10.45 (s, 1H), 12.87 和 13.03 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.80 (br, 1H)	437.5 (ESI+)

实施例 79

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸苄基酰胺

将 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸(实施例 69, 120mg, 0.308mmol), 1,1'-羰基-二咪唑 (60mg, 0.370mmol)和 THF (10ml)的混合物加热回流 1.5h, 然后冷却至室温。加入苄胺(49.5mg, 50.5μl, 0.462mmol), 并且将混合物搅拌过夜。将混合物倾倒入水中, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用碳酸氢盐溶液, 水, 稀乙酸, 水, 稀氨和水洗涤, 并且用 MgSO₄ 干燥。剩余物由硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇 98: 2→90: 10)纯化, 得到 52mg 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸苄基酰胺 (0.105mmol, 34%)

MS: M =479.2 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.25 (t, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 6H), 7.45 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.68 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.05 和 9.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.18 (t, 1H), 13.00 和 13.06 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)

以类似于实施例 79 所述的方式, 由适宜的胺制备下面的实施例 80-82:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
------	------	---	---------

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
80	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺; 与乙酸的复合物	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.04 和 7.37 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.28 (t, 1H), 7.39 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.77 (t, 1H); 8.01 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 9.08 和 9.11 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.24 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)	480.2 (ESI+)
81	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺; 与乙酸的复合物	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 1H), 3.78 (q, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.46 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.69 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.24 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)	480.3 (ESI+)
82	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺; 与乙酸的复合物	1.21, (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.56 (d, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.35 (d, 2H), 7.46 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.71 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.52 (d, 2H), 9.08 (br, 1H), 9.27 (t, 1H), 13.02 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.79 (br, 1H)	480.3 (ESI+)

实施例 83

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸苯基酰胺

向 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸(实施例 69, 150mg, 0.385mmol)和 DMF (7 μ l)在 THF (9ml)中的悬浮液中, 于室温滴加草酰氯(195.6mg, 132 μ l, 1.54mmol)在 THF (1ml)中的溶液。1h 之后, 加入另外的 2 当量的草酰氯。2h 之后, 反应完成。20 分钟内将反应混合物滴加至苯胺 (109.8mg, 107 μ l, 1.15mmol)和三乙胺(233.8mg, 321 μ l, 2.31mmol)在 THF (5ml)中的冷却溶液 (5°C)中。将混合物温热至室温, 并且 2h 之后完成反应。将混合物用盐水、碳酸钠溶液和再用盐水洗涤。蒸发溶剂, 并且剩余物由硅胶色谱 (乙酸乙酯)纯化, 得到 148mg 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸苯基酰胺 (0.312mmol, 81%)

MS: M = 465.2 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 7.05 和 7.48 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.12 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.46 和 7.84 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.74 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 8.02 (d, 1H), 9.11 和 9.12 (s, 1H, 两种互变异构形式), 10.46 和 10.48 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.04 和 13.10 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.80 和 13.84 (s, 1H, 两种互变异构形式)

以类似于实施例 83 所述的方式, 由适宜的胺制备下面的实施例 84-98:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
------	------	--	---------

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
84	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸乙基酰胺	1.18 (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.36 (q, 2H), 3.79 (q, 2H), 7.04 和 7.45 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.46 和 7.79 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.76 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.99 和 9.01 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.00 和 13.06 (s, 1H, 两种互变异构形式), 8.99 和 9.01 (s, 1H, 两种互变异构形式)	417.2 (ESI+)
85	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 2,4-二氟-苄基酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.08 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.46 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 (q, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.97 (d, 1H); 9.05 和 9.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.16 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.75 (br, 1H)	515.3 (ESI+)
86	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 3-三氟甲氧基-苄基酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.04 和 7.41 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.26 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.51 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.70 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.07 (d, 1H), 9.26 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H; 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)	563.2 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
87	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 4-二氟甲氧基-苄基酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.52 (d, 2H), 7.04 和 7.38 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.16 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.46 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.68 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 9.04 和 9.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.19 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)	545.2 (ESI+)
88	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 3-氯-苄基酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.04 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.32 - 7.46 (m, 4H), 7.43 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.69 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.06 和 9.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.23 (t, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.75 和 13.80 (s, 1H, 两种互变异构形式)	513.3 (ESI+)
89	5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(哌啶-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.45 - 1.70 (m, 6H), 3.4 - 3.7 (m, 4H), 3.78 (q, 2H), 7.03 和 7.42 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.54 和 8.57 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.00 和 13.06 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.71 (br, 1H)	457.1 (API+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
90	5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.24 (s, 3H); 2.39(br, 4H), 3.58 (br, 4H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.41 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.48 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.57 和 8.60 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.00 和 13.06 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.74 和 13.77 (s, 1H, 两种互变异构形式)	472.3 (ESI+)
91	5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.4 - 3.7 (m, 8H), 3.79 (q, 2H), 7.03 和 7.41 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.76 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.51 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.59 和 8.62 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.00 和 13.06 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.73 (br, 1H)	459.3 (ESI+)
92	2-[5-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 3.4 - 3.7 (m, 8H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.41 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.53 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.61 和 8.63 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.02 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.74 和 13.78 (s, 1H, 两种互变异构形式)	500.4 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
93	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-羧酸 4-三氟甲氧基-苄基酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.78 (q, 2H), 4.59 (d, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.35 (d, 2H), 7.46 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.50 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 9.06 和 9.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 9.24 (t, 1H), 13.01 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.76 (br, 1H)	563.4 (ESI+)
94	5-乙基-2-[5-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮; 与乙酸的复合物	1.00 (d, 6H), 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.72 (br, 4H), 3.60 (br, 4H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.40 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.48 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.58 和 8.61 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.72 和 13.76 (s, 1H, 两种互变异构形式)	500.4 (ESI+)
95	5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.67 (br, 4H), 3.78 (m, 6H), 7.04 和 7.41 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.75 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.49 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.55 和 8.58 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.73 (br, 1H)	475.3 (ESI+)

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
96	5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(噻唑烷-3-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.07 (br, 2H), 3.78 (br, 2H), 3.86 (br, 2H), 4.67 (br, 2H), 7.04 和 7.43 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.77 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.72 和 8.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.03 和 13.09 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.77(br, 1H)	461.3 (ESI+)
97	5-乙基-2-[5-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-羰基)-1H-吡啶-3-基]-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.92 (s, 3H), 3.19 (br, 4H), 3.68 (br, 4H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.73 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.52 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.61 和 8.64 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.02 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.75 和 13.78 (s, 1H, 两种互变异构形式)	536.5 (ESI+)
98	2-[5-(1,1-二氧化-1λ ⁶ -硫代吗啉-4-羰基)-1H-吡啶-3-基]-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.29 (br, 4H), 3.78 (q, 2H), 3.95 (br, 4H), 7.04 和 7.37 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.46 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.60 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.66 和 8.68 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.01 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.75 和 13.79 (s, 1H, 两种互变异构形式)	507.4 (ESI+)

实施例 99

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-羰基)-1*H*-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-羰基)-1*H*-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮是作为在形成 5-乙基-7,7-二甲基-2-[5-(硫代吗啉-4-羰基)-1*H*-吡啶-3-基]-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 95)的过程中的副产物分离出来的。

MS: $M = 491.2$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.50 - 3.60 (m, 4H), 3.70 - 3.85 (m, 6H), 7.03 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.55 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 8.64 (br, 1H), 13.01 和 13.07 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.75 和 13.79 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 100

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸酰胺

向于 0°C、在氮气气氛下的 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸(实施例 69, 500mg, 1.28mmol)和 DMF (1 滴)在 THF (15ml)中的悬浮液中, 加入草酰氯 (494mg, 335 μl , 3.89mmol)。将混合物温热至室温, 并且搅拌 5.5h。在 3 和 4h 之后, 加入另外的 1 和 0.5 当量的草酰氯。将反应混合物加至氨的水溶液(25%, 250ml, 3339mmol)中, 于室温搅拌 1h。将水相用乙酸乙酯萃取三次, 并且蒸发合并有机相的溶剂。将剩余物用二异丙基醚/正庚烷一起研磨, 并且与水一起研磨, 然后真空干燥。得到 410mg 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸酰胺 (1.056mmol, 82%)。

MS: $M = 389.2$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.22 (t, 3H), 1.36 (s, 6H), 3.81 (q, 2H), 7.28 (br, 1H), 7.41 (br, 1H), 7.68 (br, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.09 (br, 1H), 9.10 (s, 1H), 14.04 (br, 1H)

实施例 101

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸甲酯

向 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸(实施例 69, 200mg, 0.513mmol)和 DMF (9 μ l)在 THF (20ml)中的悬浮液中, 于室温滴加草酰氯(260.6mg, 176 μ l, 2.05mmol)在 THF (2ml)中的溶液。1h 之后, 反应完成。将反应混合物冷却至 5°C, 并且滴加甲醇(329mg, 416 μ l, 10.27mmol)和三乙胺(260mg, 358 μ l, 2.56mmol)的混合物。将反应混合物温热至 30°C。1h 之后, 蒸发溶剂, 并且将剩余物溶解于乙酸乙酯中。将有机相用碳酸氢盐溶液洗涤, 并且用水洗涤三次。蒸发溶剂, 并且将剩余物真空干燥, 得到 213mg 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸甲酯(0.507mmol, 99%)

MS: M =404.1 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.80 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 7.05 和 7.47 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.50 和 7.84 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.74 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 9.22 和 9.24 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.06 和 13.12 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.87 和 13.91 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 102

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺

3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺是以类似于实施例 83 所述的方式, 由 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐作为胺代替苯胺和吡啶作为碱代替三乙胺而制备的。

MS: M =433.1 (API+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.24 和 3.34 (s, 3H, 两种互变异构形式), 3.58 和 3.59 (s, 3H, 两种

互变异构形式), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.44 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.46 和 7.78 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 8.86 和 8.87 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.02 和 13.08 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.74 和 13.78 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 103

2-(5-乙酰基-1*H*-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮

向在氮气气氛下, 于 0°C 的 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-羧酸甲氧基-甲基-酰胺 (实施例 102, 100mg, 0.231mmol) 在 THF (5ml) 中的悬浮液中, 加入甲基碘化镁(3M, 在二乙醚中, 231μl, 0.694mmol)。于 5°C, 1.5h 之后, 加入另外的 3 当量的甲基碘化镁, 并且将混合物温热至室温。12h 之后, 将混合物倾倒入水(9ml)/乙酸溶液 (25%, 1ml) 中。将有机相分离, 并且用碳酸氢盐溶液洗涤。将水相用乙酸乙酯洗涤, 将合并的有机相用水洗涤, 并且用 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂, 并且剩余物由硅胶色谱 (二氯甲烷/甲醇, 98: 2→95: 5) 纯化, 得到 32mg 2-(5-乙酰基-1*H*-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (0.08mmol, 35%)

MS: M = 388.2 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 3.78 (q, 2H), 7.04 和 7.47 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 和 7.82 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.72 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 13.06 (br, 1H), 13.86 (br, 1H)

实施例 104

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-羧酸苄基酰胺

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-羧酸苄基酰胺是以类似于实施例 76ii 所述的方式, 由 3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-6-羧酸和苄胺制备的。

3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸是以类似于实施例 69 所述的方式，由吲哚-6-羧酸和 5,6-二氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮 (US 4,666,923A)制备的并且在没有进一步纯化下使用的。

MS: M =451.2 (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.32 (s, 6H), 4.54 (d, 2H), 6.94 和 7.11 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.25 (m, 1H), 7.33 - 7.36 (m, 4H), 7.39 和 7.66 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.82 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 9.24 (m, 1H), 10.28 和 10.32 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.83 和 12.98 (br, 1H, 两种互变异构形式)

以类似于实施例 104 所述的方式，由适宜的胺制备下面的实施例 105-106:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
105	3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸乙基酰胺	1.17 (t, 3H), 1.32 (s, 6H), 3.34 (m, 2H), 6.94 和 7.11 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.38 和 7.65 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.76 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 10.28 和 10.32 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.81 和 12.97 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.77 (br, 1H)	389.1 (ESI+)
106	3-(7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸苯基酰胺	1.33 (s, 6H), 6.95 和 7.13 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.13 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.38 和 7.67 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.81 - 7.87 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 10.32 (br, 1H), 10.45 (br, 1H),	437.2 (ESI+)

以类似于实施例 79 所述的方式, 由 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-6-羧酸(实施例 74)和适宜的胺制备下面的实施例 107-109:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
107	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸乙基酰胺	1.17 (t, 3H), 1.23 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 7.04 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.45 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.77 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 12.98 和 13.04 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.79 和 13.83 (br, 1H, 两种互变异构形式)	417.3 (ESI+)
108	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苯基酰胺	1.22 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.05 和 7.37 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.13 (t, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.46 和 7.76 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.81 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 10.45 (s, 1H), 13.01 和 13.07 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.89 和 13.93 (br, 1H, 两种互变异构形式)	465.3 (ESI+)
109	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸苄基酰胺	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.54 (d, 2H), 7.04 和 7.33 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.26 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 4H), 7.45 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.83 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.24 (m, 1H), 12.99 和 13.05 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.82 和 13.86 (br, 1H, 两种互变异构形式)	479.3 (ESI+)

以类似于实施例 100 所述的方式，由 3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸(实施例 74)制备下面的实施例 110：

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
110	3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-6-羧酸酰胺	1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.04 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.47 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.51 (d, 1H), 12.99 和 13.05 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.83 (br, 1H)	389.2 (ESI+)

实施例 111

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

将 5-乙基-7,7-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (实施例 71, 3.9g, 9.99mmol)在甲醇(300ml)和 THF (300ml)中，用阮内镍于 30 毫巴氢化 8h。滤出催化剂，并且用甲醇洗涤。蒸发溶剂，得到 3.4g 2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (9.43mmol, 94%)

MS: M=361.1 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (m, 3H), 1.33 (m, 6H), 3.78 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.00 和 7.28 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 和 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 12.70 和 12.76 (s, 1H), 13.08 和 13.13 (s, 1H)

实施例 112

2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮

将 5-异丙基-7,7-二甲基-2-(5-硝基-1H-吡啶-3-基)-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (1.9g, 4.69mmol; 以类似于实施例 71 中所述的方式, 由 5,6-二氨基-1-异丙基-3,3-二甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 5-硝基-1H-吡啶-3-甲醛得到) 在甲醇(25ml)和 THF (25ml)中, 用 Pd/C (2g)氢化 2h。滤出催化剂, 并且用甲醇洗涤。蒸发溶剂, 得到 1.43g 2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (3.82mmol, 81%)

MS: M=375.29 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.31 (s, 6H), 1.47 (m, 6H), 4.59 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.66 (s, 1H), 13.20 (s, 1H)

实施例 113

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-邻甲苯基-乙酰胺

在氮气气氛下, 向邻甲苯基乙酸 (83mg, 0.610mmol) 在无水 DMF (3ml) 中的溶液中, 加入 N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(128mg, 0.668mmol)和羟基苯并三唑水合物(102mg, 0.666mmol)。于室温 90 分钟之后, 加入 2-(5-氨基-1H-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (实施例 111, 200mg, 0.555mmol), 并且继续搅拌 4h。将反应混合物用水(35ml)处理, 并且将水相用乙酸乙酯 (2x50ml)萃取两次。将合并的有机相用碳酸氢盐溶液和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 170mg N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-邻甲苯基-乙酰胺(0.345mmol, 62%)。

MS: M=491.4 (ESI-)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.29 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.36 (s, 1H, 两

种互变异构形式), 7.18 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.43 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.59 (m, 1H), 7.68 (t, 1H), 8.78 (d, 1H), 10.31 (s, 1H), 12.87 和 12.92 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.47 和 13.51 (br, 1H, 两种互变异构形式)

以类似于实施例 113 所述的方式, 由适宜的羧酸制备下面的实施例 114-120:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
114	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-苯基-乙酰胺	1.20 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.39 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.27 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 4H), 7.43 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.58 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.87 和 12.93 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.47 和 13.51 (br, 1H, 两种互变异构形式)	479.0 (API+)
115	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-异烟酰胺	1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.78 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.88 (s, 1H)	466.2 (ESI+)
116	吡啶-2-羧酸 [3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺	1.21 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.20 (br, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.77 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 10.73 (br, 1H)	466.1 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
117	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-基]-2-对甲苯基-乙酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 7.02 和 7.36 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.16 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.43 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.58 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 10.29 (br, 1H), 12.87 和 12.93 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.46 和 13.51 (br, 1H, 两种互变异构形式)	491.2 (ESI-)
118	2-(3,5-二甲氧基-苯基)-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-基]-乙酰胺	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.57 (d, 2H), 7.02 和 7.36 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.58 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.28 (s, 1H), 12.87 和 12.93 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.47 和 13.51 (br, 1H, 两种互变异构形式)	539.3 (ESI+)
119	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1H-吲唑-5-基]-4-氟-苯甲酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 7.04 和 7.36 (s, 1H, 互变异构形式), 7.40 (m, 2H), 7.45 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.64 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.14 (m, 2H), 8.91 (d, 1H), 10.46 (s, 1H), 12.91 和 12.97 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.53 和 13.57 (br, 1H, 两种互变异构形式)	483.1 (ESI+)

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
120	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-(4-氟-苯基)-乙酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 7.02 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.18 (t, 2H), 7.42 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.32 (s, 1H), 12.86 和 12.92 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.46 和 13.51 (br, 1H, 两种互变异构形式)	497.1 (ESI+)

实施例 121

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]-烟酰胺

向于 0°C 的 2-(5-氨基-1*H*-吡啶-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-6-酮 (实施例 111, 150mg, 0.416mmol)在无水 THF (2ml)和无水 DMF (0.2ml)中的溶液中, 在氮气气氛下加入烟酰氯盐酸盐(65mg, 0.459mmol)和二异丙基乙胺(134mg, 1.04mmol)。于室温 5h 之后, 将反应混合物用 KOH (1M 溶液, 0.4ml)处理。于室温 15 分钟之后, 蒸发溶剂, 并且剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 115mg *N*-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吡啶-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]-烟酰胺 (0.247mmol, 59%)。

MS: M=466.1 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 7.04 和 7.35 (s, 1H, 互变异构形式), 7.45 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.64 (br, 1H), 12.92 和 12.98 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.55 和 13.59 (br, 1H, 两种互变异构形式)

以类似于实施例 121 所述的方式, 由适宜的酰基氯, 氨基甲酰基氯和磺酰氯制备下面的实施例 122-141:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
122	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-丙酰胺	1.14 (t, 3H), 1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.36 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.35 (s, 1H), 7.43 和 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 10.00 (s, 1H), 12.86 和 12.92 (s, 1H), 13.45 和 13.49 (s, 1H)	417.2 (ESI+)
123	环丙烷羧酸 [3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺	0.83 (m, 4H), 1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 和 7.69 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.56 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 10.33 (s, 1H), 12.86 和 12.92 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.45 和 13.49 (br, 1H, 两种互变异构形式)	429.6 (ESI+)
124	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯甲酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.19 (br, 1H), 7.54-7.64 (m, 5H), 7.83 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 10.43 (br, 1H)	465.6 (ESI+)

实施 例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
125	环己烷羧酸 [3-(5-乙基-7,7- 二甲基-6-氧代 -1,5,6,7-四氢- 咪唑并[4,5-f] 吡啶-2-基)-1H- 吡啶-5-基]-酰胺	1.16-1.29 (m, 5H), 1.27 (m, 2H), 1.34 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.36 (s, 1H, 互变异构形式), 7.44 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.56 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.94 (s, 1H), 12.86 和 12.92 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.44 和 13.48 (br, 1H, 两种互变异构形式)	491.4 (ESI-)
126	4-甲基-哌嗪-1- 羧酸[3-(5-乙基 -7,7-二甲基-6- 氧代-3,5,6,7- 四氢-咪唑并 [4,5-f]吡啶-2- 基)-1H-吡啶-5- 基]-酰胺	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 7.02 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 和 7.69 (s, 1H, 两种互变异构 形式), 7.51 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 12.85 和 12.91 (br, 1H, 两种互变异构形 式), 13.38 和 13.43 (br, 1H, 2 种 互变异构形式)	487.3 (ESI+)
127	哌啶-1-羧酸 [3-(5-乙基-7,7- 二甲基-6-氧代 -1,5,6,7-四氢- 咪唑并[4,5-f] 吡啶-2-基)-1H- 吡啶-5-基]-酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 1.53 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.78 (q, 2H), 6.93 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.89 (bs, 1H), 13.40 (s, 1H)	472.5 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
128	吗啉-4-羧酸 [3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (s, 6H), 3.48 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 7.03 和 7.32 (bs, 1H), 7.44 和 7.67 (bs, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 12.91 (bs, 1H), 13.53 (bs, 1H)	474.3 (ESI+)
129	吡咯烷-1-羧酸 [3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺	1.21 (t, 3H), 1.33 (m, 6H), 1.88 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.34 (s, 1H), 7.43 和 7.69 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 12.83 和 12.89 (s, 1H), 13.37 和 13.41 (s, 1H)	458.2 (ESI+)
130	[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-氨基甲酸苄酯	1.21 (m, 3H), 1.33 (m, 6H), 3.79 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.00 - 7.74 (m, 2H), 7.32 - 7.51 (m, 6H), 7.56 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.83 (s, 1H), 12.85 和 12.91 (s, 1H), 13.44 和 13.49 (s, 1H)	495.2 (ESI+)
131	4-甲基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 7.02 和 7.34 (s, 1H), 7.43 和 7.69 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 12.84 和 12.90 (s, 1H), 13.38 和 13.42 (s, 1H)	487.2 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
132	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺	1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.22 (m, 1H), 7.42 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.73 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.19 (s, 1H), 12.87 和 12.94 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.51 和 13.55 (br, 1H, 两种互变异构形式)	501.1 (ESI+)
133	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯磺酰胺	1.21 (m, 3H), 1.35 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.04 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.23 (d, 1H), 7.43 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.51 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.20 (br, 1H), 12.90 (br, 1H), 13.52 (br, 1H)	531.4 (ESI+)
134	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.02 和 7.36 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.26 (m, 1H), 7.43 和 7.72 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.58 (dd, 1H), 7.77-7.84 (m, 2H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.28 (dd, 1H), 10.60 (s, 1H), 12.91 和 12.97 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.57 和 13.61 (br, 1H, 两种互变异构形式)	546.3 (ESI+)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
135	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲氧基-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.75-3.82 (m, 5H), 7.02 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.12 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.40 和 7.70 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.43 (m, 1H), 7.54 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H), 10.19 和 10.21 (br, 1H, 两种互变异构形式), 12.89 和 12.95 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.52 和 13.57 (br, 1H, 两种互变异构形式)	531.2 (ESI+)
136	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.22 (m, 1H), 7.43 和 7.74 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 10.45 (s, 1H), 12.88 和 12.94 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.51 和 13.56 (br, 1H, 两种互变异构形式)	585.3 (ESI+)
137	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-4-氟-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.02 和 7.35 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.20 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.54 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 8.22 (m, 1H), 10.20 (s, 1H), 12.89 和 12.95 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.53 和 13.58 (s, 1H, 两种互变异构形式)	516.9 (ESI-)

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
138	3-氯-N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-苯磺酰胺	1.23 (m, 3H), 1.34 (m, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.42 和 7.71 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.32 (bs, 1H), 12.88 和 12.93 (s, 1H), 13.50 和 13.54 (s, 1H)	535.0 (ESI+)
139	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-3-甲基-苯磺酰胺	1.20 (m, 3H), 1.34 (m, 6H), 2.31 (m, 3H), 3.79 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.43 和 7.71 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 10.17 (s, 1H), 12.88 和 12.94 (s, 1H), 13.50 和 13.55 (s, 1H)	515.1 (ESI+)
140	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.34 (m, 6H), 3.58 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.42 和 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 12.89 和 12.95 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	579.4 (ESI+)
141	N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2,5-二氟-苯磺酰胺	1.22 (m, 3H), 1.34 (m, 6H), 3.79 (m, 2H), 7.01 和 7.35 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.43 和 7.71 (s, 1H), 7.47 - 7.67 (m, 4H), 8.25 (m, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.90 和 12.95 (s, 1H), 13.54 和 13.58 (s, 1H)	537.4 (ESI+)

以类似于实施例 121 所述的方式, 由 2-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)-5-异丙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1H-咪唑并[4,5-f]吡啶-6-酮 (实施例 112)和适宜的磺酰氯制备下面的实施例 142-144:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) =	MS: M =
142	4-氟-N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-苯磺酰胺	1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.12 和 7.37 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.20 (t, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.42 和 7.70 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.53 (m, 1H), 7.79 (dd, 2H), 8.20 (s, 1H), 12.80 和 12.93 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.53 和 13.58 (br, 1H, 两种互变异构形式)	532.9 (API+)
143	N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	1.33 (m, 6H), 1.49 (m, 6H), 3.58 (m, 3H), 4.51 - 4.69 (m, 1H), 7.12 和 7.51 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.53 和 7.70 (s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.21 - 8.31 (m, 2H), 9.54 (s, 1H), 12.79 和 12.92 (s, 1H), 13.53 和 13.57 (s, 1H)	593.2 (ESI+)
144	N-[3-(5-异丙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-硝基-苯磺酰胺	1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.47 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.13 和 7.42 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.26 (m, 1H), 7.42 和 7.71 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.57 (d, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 8.28 (m, 1H), 10.60 (br, 1H), 12.81 和 12.93 (br, 1H, 两种互变异构形式), 13.55 和 13.59 (br, 1H, 两种互变异构形式)	558.2 (ESI-)

实施例 145

N-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-基]-乙酰胺

向 2-(5-氨基-1*H*-吲唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-6-酮 (实施例 111, 220mg, 0.610mmol) 在吡啶(3ml) 中的溶液中, 加入乙酸酐 (623mg, 576 μ l, 6.10mmol)。于室温 12h 之后, 蒸发吡啶, 并且将剩余物用 CHCl_3 (5ml)、MeOH (10ml) 和 KOH (1M, 3ml) 处理。于室温 6h 之后, 加入水, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 HCl 溶液 (1M) 和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂, 得到 225mg *N*-[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-3,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-基]-乙酰胺(0.559mmol, 92%)。

MS: $M=403.2$ (ESI+)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 7.03 和 7.34 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.44 和 7.69 (s, 1H, 两种互变异构形式), 7.57 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 10.08 (br, 1H), 12.87 和 12.93 (s, 1H, 两种互变异构形式), 13.46 和 13.50 (s, 1H, 两种互变异构形式)

实施例 146

4-乙酰基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-基]-酰胺

在氮气气氛下, 向 2-(5-氨基-1*H*-吲唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-3*H*-咪唑并[4,5-*f*]吲哚-6-酮 (实施例 111, 200mg, 0.555mmol) 在无水 THF (15ml) 中的溶液中加入 1,1'-羰基-二咪唑(432mg, 2.64mmol)。在加热回流 12h 小时之后, 加入 1-乙酰基哌嗪 (356mg, 2.77mmol) 在 THF (3ml) 中的溶液, 并且将反应混合物再加热回流 12h。蒸发溶剂, 并且加入甲醇 (5ml) 和 KOH (1M 溶液, 1ml)。于室温 4h 之后, 加入水, 并且将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用 HCl 溶液 (1M) 和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并且蒸发溶剂。将剩余物由 HPLC 色谱纯化, 得到 75mg 4-

乙酰基-哌嗪-1-羧酸[3-(5-乙基-7,7-二甲基-6-氧代-1,5,6,7-四氢-咪唑并[4,5-f]吲哚-2-基)-1*H*-吲唑-5-基]-酰胺 (0.146mmol, 26%)。

MS: M =515.5 (ESI+)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 1.21 (m, 3H), 1.33 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 3.45 - 3.57 (m, 8H), 3.79 (m, 2H), 7.02 和 7.33 (s, 1H), 7.43 和 7.68 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.85 和 12.91 (s, 1H), 12.39 和 13.44 (s, 1H)

根据所述的实施例 1-146 和方案 1-4, 可以由适宜的原料制备下面的实施例 147-148:

实施例号	系统名称
147	2-(5-苄基氨基-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吲哚-6-酮
148	2-(5-苄氧基-1 <i>H</i> -吲唑-3-基)-5-乙基-7,7-二甲基-5,7-二氢-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>f</i>]吲哚-6-酮

参考文献清单

- Adams, R.R., 等, Trends Cell Biol. 11 (2001) 49-54
- Bastin, R.J., 等, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435
- Bischoff, J.R., 和 Plowman, G.D., Trends Cell Biol. 9 (1999) 454-459
- DE 34 10 168
- EP 0 868 519
- EP 1 051 500
- Giet, R., 和 Prigent, C., J. Cell Sci. 112 (1999) 3591-3601
- Harrington, E.A., 等, Nat. Med. 10 (2004) 262-267
- Hunter, T., Cell 50 (1987) 823-829
- Isola, J.J., 等, Am. J. Pathology 147 (1995) 905-911
- Lisowski, V., 等, J. Org. Chem. 65 (2000) 4193-4194
- March, J., Advanced Organic Chemistry, 4th ed. (1992) 539-542
- Mertens, A., 等, J. Med. Chem. 30 (1987) 1279-1287
- Nigg, E.A., Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2 (2001) 21-32
- Piggott, M.J., 和 Wege, D., Australian Journal of Chemistry 53 (2000) 749-754
- Sall, D.J., 等, J. Med. Chem. 40 (1997) 2843-2857
- Sen, S., 等, J. Natl.Cancer Inst. 94 (2002) 1320-1329
- Sheibley, F.E., 和 McNulty, J.S., J. Org. Chem. 21 (1956) 171-173
- Snyder, H.R., 等, J. Am. Chem. Soc. (1952) 2009-2012
- Stahl, P. H., 和 Wermuth, G., (editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002)
- US 4,666,923A
- US 4,695,567A
- US 4,863,945A
- US 4,954,498A
- US 4,985,448A
- US 6,207,401
- von der Saal, W., 等, J. Med. Chem. 32 (1989) 1481-1491

WO 00/44728
WO 00/47212
WO 01/02369
WO 01/21594
WO 01/21595
WO 01/21596
WO 01/21597
WO 01/53268
WO 01/55116
WO 01/77085
WO 02/057259
WO 02/059111
WO 02/059112
WO 02/062789
WO 02/066461
WO 02/068415
WO 02/22601
WO 02/22602
WO 02/22603
WO 02/22604
WO 02/22605
WO 02/22606
WO 02/22607
WO 02/22608
WO 02/50065
WO 02/50066
WO 02/96905
WO 03/035065
WO 03/077921
WO 03/078423

WO 03/078426

WO 03/078427

WO 04/000833

WO 04/005283

WO 95/19169

WO 95/23141

WO 97/42187

WO 99/06396