



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107721931 A

(43)申请公布日 2018.02.23

(21)申请号 201710933918.5 *C07D 233/56*(2006.01)
(22)申请日 2013.11.13 *C07D 409/04*(2006.01)
(30)优先权数据 *C07D 409/14*(2006.01)
2012-250661 2012.11.14 JP *C07D 401/12*(2006.01)
(62)分案原申请数据 *C07D 491/048*(2006.01)
201380059519.0 2013.11.13 *C07D 401/14*(2006.01)
(71)申请人 帝人制药株式会社 *C07D 401/04*(2006.01)
地址 日本东京都
(72)发明人 丸山明伸 镰田大史 藤沼美香
竹内进 斋藤博 高桥良昌
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 高旭轶 罗文锋
(51)Int.Cl.
C07D 233/58(2006.01)

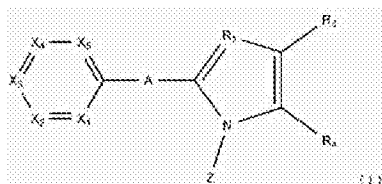
权利要求书3页 说明书124页

(54)发明名称

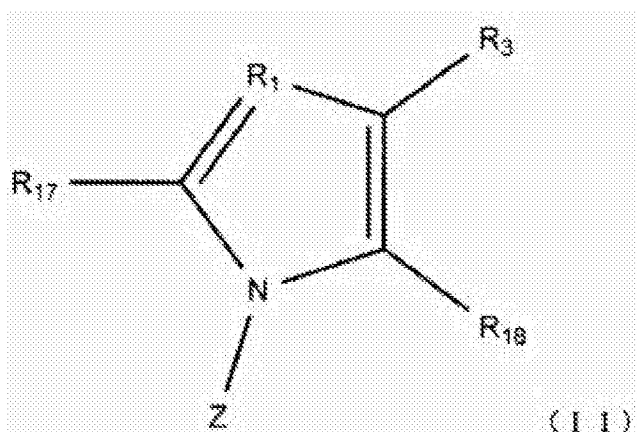
吡啶衍生物

(57)摘要

本发明涉及吡啶衍生物。本发明提供对痛风、高尿酸血症、高血压症、间质性肾炎等肾疾病、糖尿病、动脉硬化症、或Lesch -Nyhan综合征等与URAT1有关的疾病的治疗或预防有用的下式(1)表示的吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物。



1. 下述式 (II) 表示的化合物或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物，
[化4]



式中，

R₁表示氮原子或CH；

R₃表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、碳原子数2-6的烯基、碳原子数2-6的炔基、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数2-7的烷基羰基、碳原子数1-6的烷基硫基、碳原子数1-6的烷基亚磺酰基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基、吡啶基、苯氧基、羧基或-CO₂R₅；

所述R₃的碳原子数1-6的烷基可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环中的1个以上取代，所述哌嗪环可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代，

所述R₃的碳原子数1-6的烷氧基可以被羟基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的苯基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的吡啶基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的苯氧基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

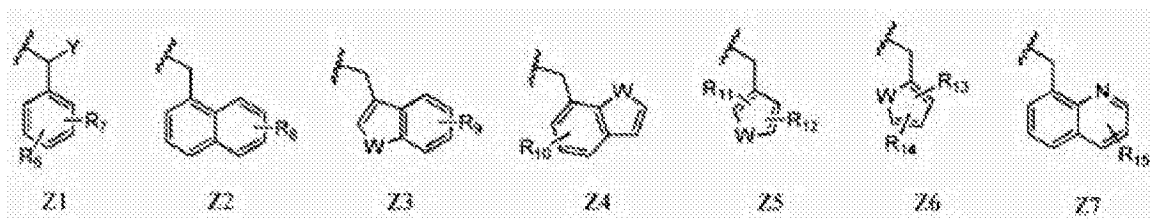
R₁₇表示氯原子、溴原子或碘原子；

R₁₈表示甲酰基或-CO₂R₅；

R₃和R₁₈中的R₅各自独立地表示碳原子数1-6的烷基；

Z表示下述Z1-Z7所示的取代基中的任一个；

[化5]



式中，R₆和R₇各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、或氰基；其中，R₆和R₇同时为氢原子的情况除外；

R₈表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

R₉表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

R₁₀表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

R₁₁、R₁₂各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

R₁₃、R₁₄各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

R₁₅表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基；

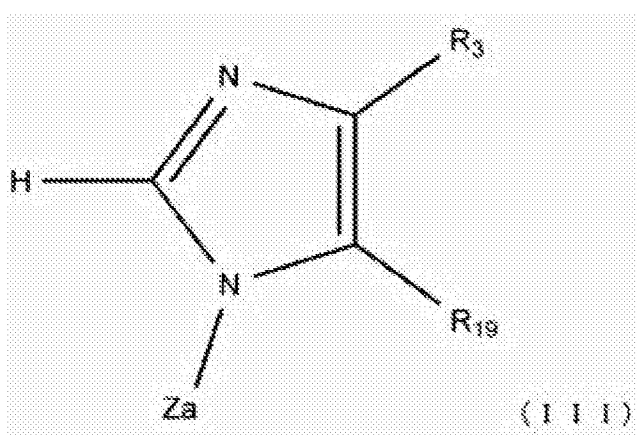
Y表示氢原子或碳原子数1-6的烷基；

W表示硫原子、氧原子或NR₁₆ (R₁₆表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基)，

其中，2-氯-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-5-甲醛、2-溴-1-(4-甲基苄基)-1H-吡咯-5-甲酸乙酯、和2-溴-1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯除外。

2. 下述式(III)表示的化合物或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物，

[化6]



式中，

R₃表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、碳原子数2-6的烯基、碳原子数2-6的炔基、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数2-7的烷基羰基、碳原子数1-6的烷基硫基、碳原子数1-6的烷基亚磺酰基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基、吡啶基、苯氧基、羧基或-CO₂R₅；

所述R₃的碳原子数1-6的烷基可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环中的1个以上取代，所述哌嗪环可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代，

所述R₃的碳原子数1-6的烷氧基可以被羟基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的苯基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的吡啶基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

所述R₃的苯氧基可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代，

R₁₉表示-CO₂R₅；

R₃和R₁₉中的R₅各自独立地表示碳原子数1-6的烷基；

Za表示2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-

基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

吡啶衍生物

[0001] 本发明申请是PCT专利申请PCT/JP2013/080706,申请日为2013年11月13日、发明名称为“吡啶衍生物”的发明专利申请的分案申请,母案进入中国的申请号为201380059519.0。

技术领域

本发明涉及作为医药品有用的吡啶衍生物。更详细而言,涉及具有URAT1的抑制活性,对痛风、高尿酸血症、高血压症、间质性肾炎等肾疾病、糖尿病、动脉硬化症、或Lesch-Nyhan综合征等与URAT1有关的疾病的治疗或预防有用的吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物。

背景技术

尿酸是嘌呤体在肝脏中分解而产生的最终产物。生体内的尿酸的主要排泄途径是肾脏,约2/3在尿中排泄,其余的通过粪便排泄。健康人的血中尿酸值维持恒定,但通过尿酸产生过剩、或尿酸排泄降低会引起高尿酸血症。

[0004] 血中尿酸值达到高的状态的高尿酸血症是引起痛风、尿道结石的主要原因,还是肾障碍、动脉硬化的原因之一。而且近年来,血中尿酸值越高,代谢综合征、高血压等的生活习惯病、慢性肾脏病等的发病率越高这样的研究报告在增加,正在被认为是这些疾病的危机因子。因此,高尿酸血症的改善可期待与各种疾病的改善相关(非专利文献1)。

[0005] 近年来,鉴定了编码人肾脏尿酸转运子的基因(SLC22A12)。通过本基因编码的转运子(urate transporter 1、URAT1)是属于OAT家族的12次跨膜型的分子,mRNA在肾脏特异性地表达,而且已确认在人肾脏组织切片的近曲小管管腔侧中的存在。通过使用爪蟾卵母细胞(Xenopus oocyte)表达系的实验,显示了通过URAT1的尿酸摄取。还有如下报告:抑制URAT1的丙磺舒(probenecid)或苯溴马隆(benzbromarone)作为高尿酸血症、痛风等的治疗剂或预防剂有用(非专利文献2)。

[0006] 现有技术文献

[非专利文献]

[非专利文献1]日本痛风・核酸代谢学会指南改编委员会编集高尿酸血症・痛风的治疗指南第2版、メデイカルレビュー社(2010)

[非专利文献2]Enomoto A.et al.,Nature 417,447-452(2002)。

发明内容

[发明要解决的问题]

本发明的目的在于提供具有URAT1抑制活性的新型化合物。

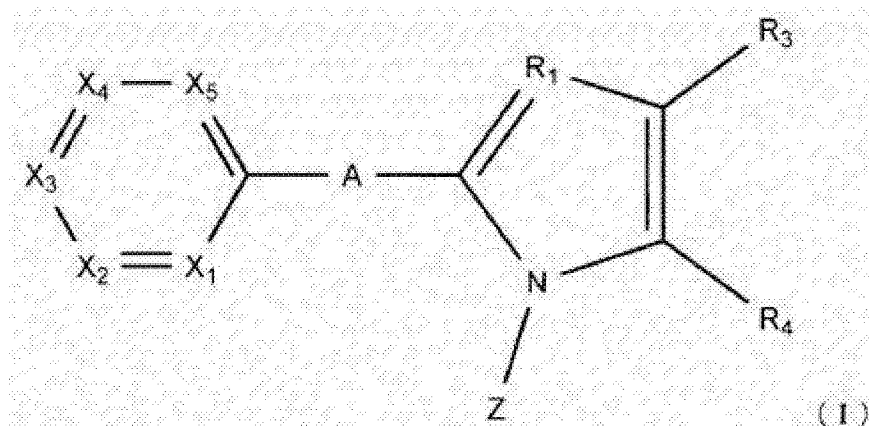
[0008] 另外,本发明的另一目的在于提供含有具有前述URAT1抑制活性的新型化合物作为有效成分的痛风、高尿酸血症、高血压症、间质性肾炎等肾疾病、糖尿病、动脉硬化症、或Lesch-Nyhan综合征等与URAT1有关的疾病的治疗剂或预防剂。

[0009] [解决问题的方法]

本发明人等为了上述目的进行认真研究,结果实现了以下发明。

[0010] 即,本发明提供下述式(I)表示的吡啶衍生物或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物。

[0011] [化1]



[式中,A表示单键、氧原子、硫原子、NH或CH₂。

[0012] R₁表示氮原子或CH。

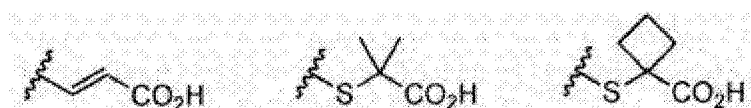
[0013] X_1-X_5 中,1个表示氮原子,其余4个表示 CR_2 。

[0014] R₂各自独立地表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、碳原子数2-6的烯基、碳原子数2-6的炔基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、碳原子数2-7的烷基羰基、碳原子数1-6的烷基磺酰基、硝基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、甲酰基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)。其中,当2个CR₂相邻时,R₂之间可以键合形成环。

[0015] R₃表示氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数2-6的烯基、碳原子数2-6的炔基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数2-7的烷基羰基、碳原子数1-6的烷基硫基、碳原子数1-6的烷基亚磺酰基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、吡啶基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基或-CO₂R₅。

[0016] R₄表示羧基、四唑基、-CONHSO₂R₅、-CO₂R₅、或以下任一取代基。

[0017] [化2]



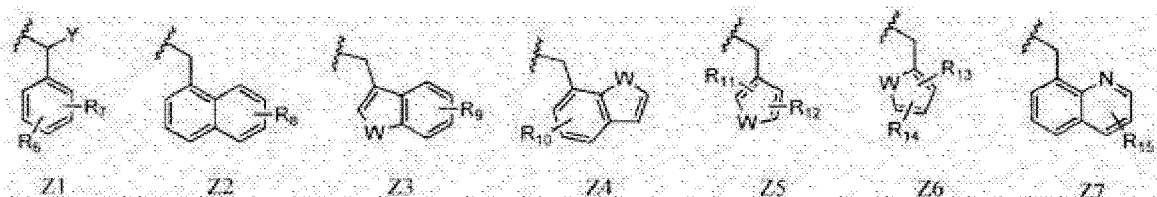
其中, R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基, R₄为羧基时, R₃和R₄可以缩合形成内酯

环。

[0018] R_3 和 R_4 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

[0019] Z表示下述Z1-Z7所示的取代基中的任一个。

[0020] [化3]



式中, R_6 和 R_7 各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、或氰基。其中, R_6 和 R_7 同时为氢原子的情况除外。

[0021] R_8 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

[0022] R_9 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

[0023] R_{10} 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

[0024] R_{11} 、 R_{12} 各自独立地表示表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

[0025] R_{13} 、 R_{14} 各自独立地表示表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

[0026] R_{15} 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。

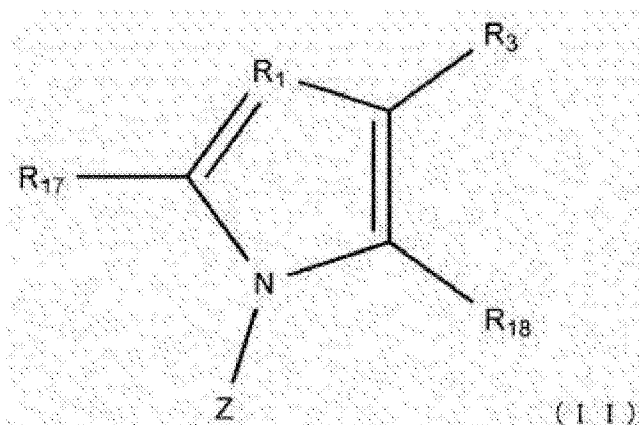
[0027] Y表示氢原子或碳原子数1-6的烷基。

[0028] W表示硫原子、氧原子或 NR_{16} (R_{16} 表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基)。

[0029] 另外,本发明提高上述式(I)表示的吡啉衍生物的前药或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物。还提供含有上述式(I)表示的吡啉衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物、和制药学上可接受的载体的医药组合物;含有上述式(I)表示的吡啉衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分的URAT1抑制剂、以及含有上述式(I)表示的吡啉衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分的、痛风、高尿酸血症、高血压症、间质性肾炎等肾疾病、糖尿病、动脉硬化症、或Lesch-Nyhan综合征等与URAT1相关的疾病的治疗剂或预防剂。

[0030] 本发明还提供对上述式(I)表示的吡啉衍生物或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物的合成有用的下述式(II)和式(III)表示的化合物。

[0031] [化4]



[式中, R_1 、 R_3 与式(I)中的定义相同。

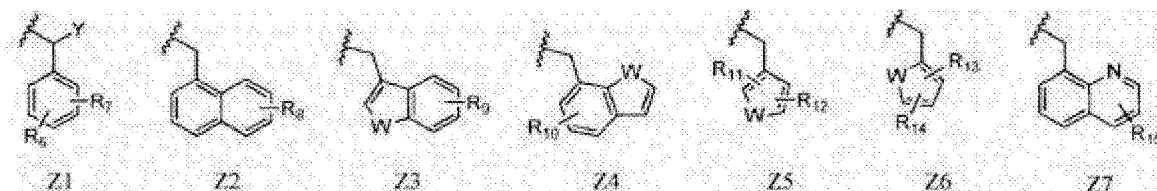
[0032] R_{17} 表示氯原子、溴原子或碘原子。

[0033] R_{18} 表示甲酰基或 $-CO_2R_5$ 。

[0034] R_3 和 R_{18} 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

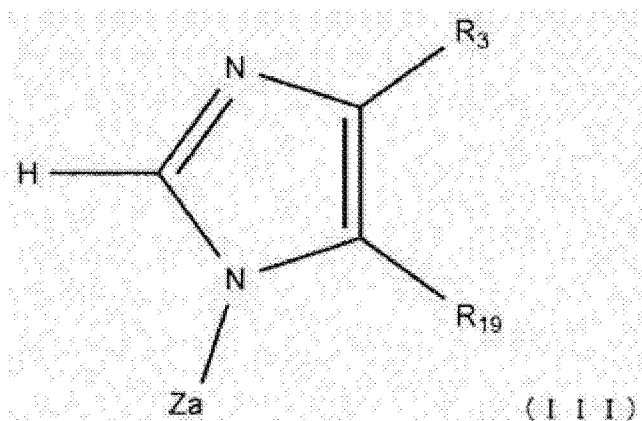
[0035] Z 表示下述 $Z1-Z7$ 所示的取代基中的任一个。

[化5]



式中, R_6-R_{15} 、 Y 和 W 与式(I)中的定义相同。其中,2-氯-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-5-甲醛、2-溴-1-(4-甲基苄基)-1H-吡咯-5-甲酸乙酯、和2-溴-1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲酯除外。]

[化6]



[式中, R_3 与式(I)中的定义相同。

[0037] R_{19} 表示 $-CO_2R_5$ 。

[0038] R_3 和 R_{19} 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

[0039] $Z\alpha$ 表示2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。]

[发明的效果]

根据本发明,能提供作为痛风、高尿酸血症、高血压症、间质性肾炎等肾疾病、糖尿病、动脉硬化症、或Lesch-Nyhan综合征等与URAT1有关的疾病的治疗剂或预防剂有用的新型吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物。

[具体实施方式]

本发明中的术语的定义如下所示。

[0041] 本发明中的烷基是指直链、支链、或环状的脂肪族饱和烃基。作为碳原子数1-6的烷基,可列举例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、环丙基、环丙基甲基、环戊基、或环己基作为具体的基团。

[0042] 本发明中的烯基是指直链、支链、或环状的含有至少一个碳-碳双键的脂肪族不饱和和烃基。作为碳原子数2-6的烯基,可列举例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-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、3-己烯基、5-己烯基、1-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基等作为具体的基团。

[0043] 本发明中的炔基是指直链、或支链的含有至少一个碳-碳三键的脂肪族不饱和和烃基。作为碳原子数2-6的炔基,可列举例如乙炔基、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、5-己炔基等作为具体的基团。

[0044] 本发明中的烷基羰基是指前述烷基通过羰基而键合的基团。作为碳原子数2-7的烷基羰基,可列举例如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、仲丁酰基、叔丁酰基、戊酰基、异戊酰基、己酰基、环丙基羰基、环己基羰基等作为具体的基团。

[0045] 本发明中的烷基磺酰基是指前述烷基通过磺酰基而键合的基团。作为碳原子数1-6的烷基磺酰基,可列举例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、异丙基磺酰基、或环丙基磺酰基作为具体的基团。

[0046] 本发明中的烷基亚磺酰基是指前述烷基通过亚磺酰基而键合的基团。作为碳原子数1-6的烷基亚磺酰基,可列举例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、或环丙基亚磺酰基作为具体的基团。

[0047] 本发明中的烷氧基是指直链、支链、或环状的脂肪族饱和烃氧基。作为碳原子数1-6的烷氧基,可列举例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊基氧基、异戊基氧基、己基氧基、环丙氧基、环丙基甲氧基、或环己基氧基作为具体的基团。

[0048] 本发明中的烷基硫基是指直链、支链、或环状的脂肪族饱和烃基硫基(sulfide)。作为碳原子数1-6的烷基硫基,可列举例如甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、异丁基硫基、戊基硫基、异戊基硫基、己基硫基、环丙基硫基、环丙基甲基硫基、或环己基硫基作为具体的基团。

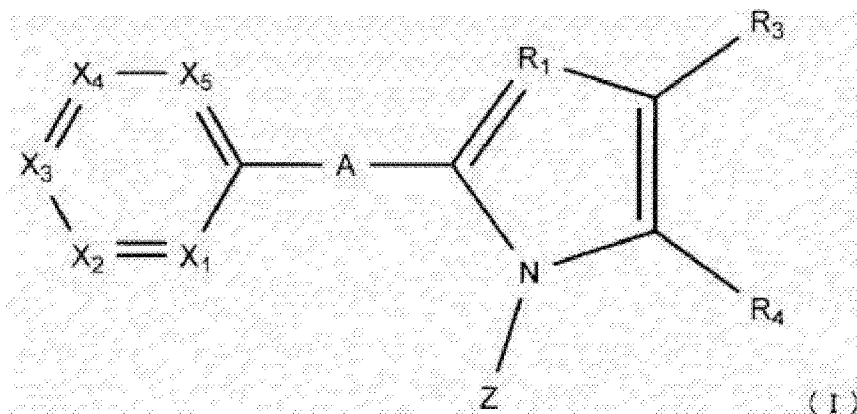
[0049] 本发明中的二烷基氨基是指氨基被两个相同或不同的前述烷基取代的基团。本发明中的碳原子数1-6的二烷基氨基是指氨基被相同或不同的2个碳原子数1-6的烷基取代的基团。本发明中的二烷基氨基可以形成环。作为可形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基,可列举例如二甲基氨基、二乙基氨基、吡咯烷-1-基、或哌啶-1-基作为具体的基团。

[0050] 本发明中的卤素原子是指氟原子、氯原子、溴原子、和碘原子。

[0051] 本发明中,“当2个CR₂相邻时,R₂之间键合形成环”是指R₂之间键合而与它们键合的吡啶环上的碳原子一起形成非芳香环或芳香环。通过R₂之间键合而形成环,可形成与吡啶环缩合的2环式的环。这样的非芳香环或芳香环可以为烃环,也可以为构成原子中具有氧原子、氮原子、或硫原子的杂环。

[0052] 本发明中,“被咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、或哌嗪环取代”是指被从各环上除去一个氢原子的基团取代。

[0053] [化7]



上述式 (I) 中, A 表示单键、氧原子、硫原子、NH 或 CH₂。A 优选单键或氧原子, 更优选单键。

[0054] R₁ 表示氮原子或 CH, 优选氮原子。

[0055] X₁-X₅ 中, 1 个表示氮原子, 其余 4 个表示 CR₂。优选 X₁ 或 X₂ 为氮原子, 更优选 X₂ 为氮原子。

[0056] R₂ 各自独立地表示氢原子、碳原子数 1-6 的烷基、碳原子数 2-6 的烯基、碳原子数 2-6 的炔基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、碳原子数 2-7 的烷基羰基、碳原子数 1-6 的烷基磺酰基、硝基、氨基、可以形成环的碳原子数 1-6 的二烷基氨基、甲酰基、羟基、碳原子数 1-6 的烷氧基 (可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的 1 个以上取代)、碳原子数 1-6 的烷基硫基、苯基 (可以被碳原子数 1-6 的烷基、碳原子数 1-6 的烷氧基、和卤素原子中的 1 个以上取代)、或苯氧基 (可以被碳原子数 1-6 的烷基、碳原子数 1-6 的烷氧基、和卤素原子中的 1 个以上取代)。其中, 当 2 个 CR₂ 相邻时, R₂ 之间可以键合形成环。2 个相邻的 CR₂ 所形成的环优选芳香族烃环, 更优选苯环。R₂ 优选氢原子、碳原子数 1-6 的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数 1-6 的二烷基氨基、羟基、碳原子数 1-6 的烷氧基 (可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的 1 个以上取代)、碳原子数 1-6 的烷基硫基、苯基 (可以被碳原子数 1-6 的烷基、碳原子数 1-6 的烷氧基、和卤素原子中的 1 个以上取代)、或苯氧基 (可以被碳原子数 1-6 的烷基、碳原子数 1-6 的烷氧基、和卤素原子中的 1 个以上取代)。R₂ 更优选氢原子、甲基、乙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、甲基硫基、氟原子、氯原子、溴原子、氰基、羟基、吡咯烷-1-基、三氟甲基、二氟甲基、硝基、苯基、或苯氧基。R₂ 进一步优选氢原子、甲基、乙基、环丙基、氟原子、氯原子、溴原子、甲氧基、乙氧基、甲基硫基、三氟甲基、二氟甲基、硝基、或苯基。

[0057] 4 个 CR₂ 中, 3 个为 CH 时, 作为剩余的 CR₂ 的优选位置, 可列举 X₄。4 个 CR₂ 中, 3 个为 CH 时, 氮原子与剩余的 CR₂ 的位置的组合优选 X₂ 为氮原子、且 X₄ 为 CR₂ 的情况。

[0058] 4 个 CR₂ 中, 2 个为 CH 时, 作为氮原子与剩余的 CR₂ 的位置组合, 可列举例如 X₂ 为氮原子、X₁ 和 X₃ 为 CR₂ 的组合; 以及 X₂ 为氮原子、X₃ 和 X₄ 为 CR₂ 的组合。

[0059] R₃ 表示氢原子、碳原子数 1-6 的烷基 (可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数 1-6 的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环 (可以被碳原子数 1-6 的烷基、和碳原子数 1-6 的烷基磺酰基中的 1 个以上取代) 中的 1 个以上取代)、碳原子数 2-6 的烯基、碳原子数 2-6 的炔基、碳原子数 1-6 的烷氧基 (可以被羟基、和卤素原子中的 1 个以上取代)、碳原子数 2-7 的烷基羰基、碳原子数 1-6 的烷基硫基、碳原子数 1-6 的烷基亚磺酰基、

卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、吡啶基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或 $-CO_2R_5$ 。 R_3 优选氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或 $-CO_2R_5$ 。 R_3 更优选氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、二氟甲基、氯原子、溴原子、碘原子、甲氧基、甲基硫基、乙基硫基、氰基、苯基、羧基、 $-CO_2R_5$ 、羟基甲基、2-羟基丙烷-2-基、3-羟基戊烷-3-基、或吗啉-4-基甲基。

[0060] R_4 表示羧基、四唑基、 $-CONHSO_2R_5$ 或 $-CO_2R_5$ 、或以下任一取代基。

[0061] [化8]

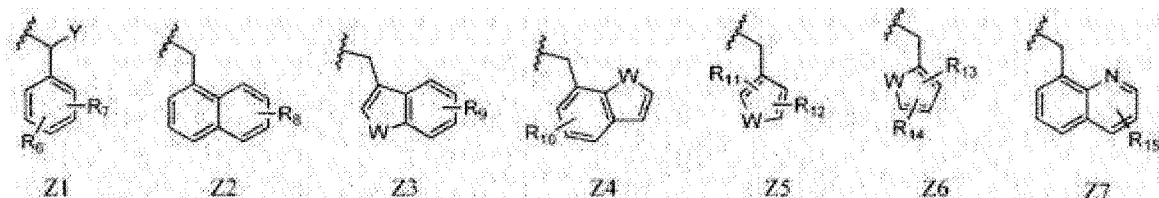


其中, R_3 为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基、 R_4 为羧基时, R_3 和 R_4 可以缩合形成内酯环。 R_4 优选羧基(R_3 为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与 R_3 缩合形成内酯环)、四唑基、 $-CONHSO_2CH_3$ 、 $-CONHSO_2$ -环丙基、或 $-CO_2R_5$ 。

[0062] R_3 和 R_4 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

[0063] 另外,上述式(I)中的Z表示下述Z1-Z7所示的取代基中的任一个。

[0064] [化9]



Z1中, R_6 和 R_7 各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、或氰基。其中, R_6 和 R_7 同时为氢原子的情况除外。 R_6 和 R_7 分别优选甲基、氟原子、氯原子、溴原子、三氟甲基。 R_6 和 R_7 分别更优选氯原子、甲基、三氟甲基。 R_6 和 R_7 的苯环上的优选取代位置为2,5-二取代及3,5-二取代,更优选2,5-二取代。 R_6 和 R_7 以及它们在苯环上的取代位置的组合优选2,5-二氯取代、3,5-二氯取代、2,5-二甲基取代、2,5-双(三氟甲基)取代、或2-氯-5-甲基取代。

[0065] Y表示氢原子或碳原子数1-6的烷基。Y优选氢原子。

[0066] Z2中, R_8 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。 R_8 与其在萘环上的取代位置的组合优选氢原子、2-甲基、4-甲基、8-甲基、或8-溴基。

[0067] Z3中, R_9 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。W为硫原子、氧原子或 NR_{16} (R_{16} 表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基),优选硫原子。

[0068] R_9 与其在苯并噻吩、苯并呋喃、或吡啶环上的取代位置的组合优选氢原子、4-甲基、4-氯基、4-溴基、4-三氟甲基、5-甲基、5-氯基、或5-三氟甲基。

[0069] Z4中, R_{10} 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。 W 为硫原子、氧原子或 NR_{16} (R_{16} 表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基), 优选硫原子。 R_{10} 与其在苯并噻吩、苯并呋喃、或吡咯环上的取代位置的组合优选氢原子、或5-氟基。

[0070] Z5中, R_{11} 和 R_{12} 各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。 W 表示硫原子、氧原子或 NR_{16} (R_{16} 表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基), 优选硫原子。 R_{11} 和 R_{12} 以及它们在噻吩、呋喃、或吡咯环上的取代位置的组合优选2,5-二氯取代。

[0071] Z6中, R_{13} 和 R_{14} 各自独立地表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。 W 表示硫原子、氧原子或 NR_{16} (R_{16} 表示氢原子、碳原子数1-6的烷基、或苄基), 优选硫原子。 R_{13} 和 R_{14} 以及它们在噻吩、呋喃、或吡咯环上的取代位置的组合优选2,4-二氯取代。

[0072] Z7中, R_{15} 表示氢原子、卤素原子、碳原子数1-6的烷基、或三氟甲基。 R_{15} 优选氢原子。

[0073] Z1-Z7中, 优选Z1-Z6, 更优选Z1-Z4。

[0074] 优选Z具体为例如2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基, 更优选为例如2,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、萘-1-基甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基。

[0075] 作为本发明的式(I)中存在的A、 X_1 - X_5 、 R_1 - R_4 、Z的优选组合, 可列举下述组合1)~11)。

[0076] 1) A为单键; R_1 为氮原子; X_1 为氮原子; X_4 为 CR_2 且 X_2 和 X_3 和 X_5 为CH; R_2 为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代); R_3 为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或 $-CO_2R_5$; R_4 为羧基(R_3 为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时, 可以与 R_3 缩合形成内酯环)、四唑基、 $-CONHSO_2CH_3$ 、 $-CONHSO_2$ -环丙基、或 $-CO_2R_5$; Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并

[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0077] 2) A为单键;R₁为氮原子;X₂为氮原子;X₄为CR₂且X₁和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0078] 3) A为单键;R₁为CH;X₁为氮原子;X₄为CR₂且X₂和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻

吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0079] 4) A为单键;R₁为CH;X₂为氮原子;X₄为CR₂且X₁和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0080] 5) A为氧原子;R₁为氮原子;X₁为氮原子;X₄为CR₂且X₂和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、

(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0081] 6) A为氧原子;R₁为氮原子;X₂为氮原子;X₄为CR₂且X₁和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0082] 7) A为氧原子;R₁为CH;X₁为氮原子;X₄为CR₂且X₂和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

[0083] 8) A为氧原子;R₁为CH;X₂为氮原子;X₄为CR₂且X₁和X₃和X₅为CH;R₂为氢原子、碳原子数1-6的烷基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、硝基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、羟基、碳原子数1-6的烷氧基(可以被羟基、苯基、环己基、和卤素原子中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷基硫基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、或苯氧基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代);R₃为氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基、和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、碳原子数1-6的烷氧基、碳原子数1-6的烷基硫基、卤素原子、三氟甲基、二氟甲基、氰基、苯基(可以被碳原子数1-6的烷基、碳原子数1-6的烷氧基、和卤素原子中的1个以上取代)、羧基、或-CO₂R₅;R₄为羧基(R₃为被羟基取代的碳原子数1-6的烷基时,可以与R₃缩合形成内酯环)、四唑基、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂-环丙基、或-CO₂R₅;Z为2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。

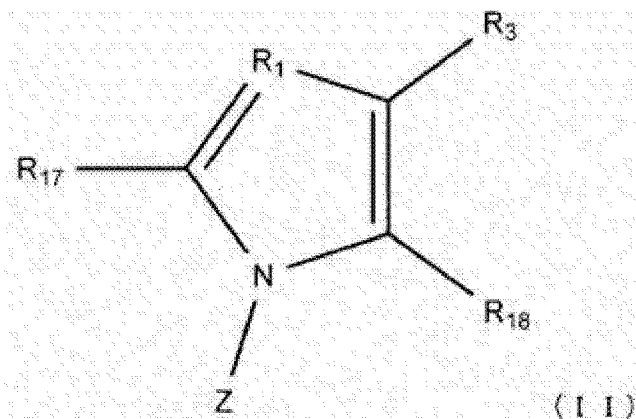
[0084] 9) 上述1)~8)中,R₂为氢原子、甲基、乙基、环丙基、氟原子、氯原子、溴原子、甲氧基、乙氧基、甲基硫基、三氟甲基、二氟甲基、硝基、或苯基。

[0085] 10) 上述1)~9)中,R₃为氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、二氟甲基、氯原子、溴原子、碘原子、甲氧基、甲基硫基、乙基硫基、氰基、苯基、羧基、-CO₂R₅、羟基甲基、2-羟基丙烷-2-基、3-羟基戊烷-3-基、或吗啉-4-基甲基。

[0086] 11) 上述1)~10)中,Z为2,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、萘-1-基甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、或苯并[b]噻吩-7-基甲基。

[0087] 作为上述式(I)表示的吡啶衍生物或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物的合成中有用的合成中间体,可列举下述式(II)和式(III)表示的化合物。

[0088] [化10]



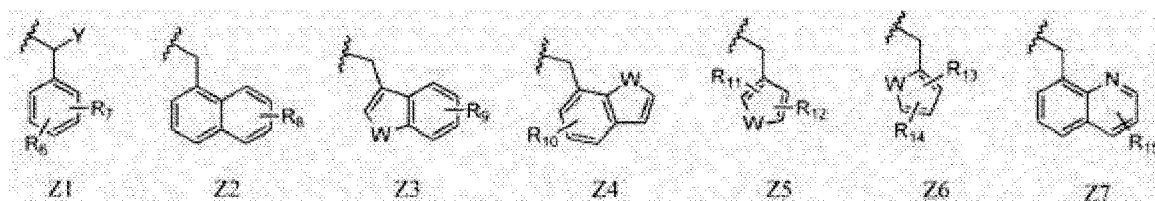
[式中,R₁和R₃与式(I)中的定义相同。]

[0089] R_{17} 表示氯原子、溴原子或碘原子。 R_{18} 表示甲酰基或 $-CO_2R_5$ 。

[0090] R_3 和 R_{18} 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

[0091] Z表示下述Z1-Z7所示的取代基中的任一个。

[0092] [化11]



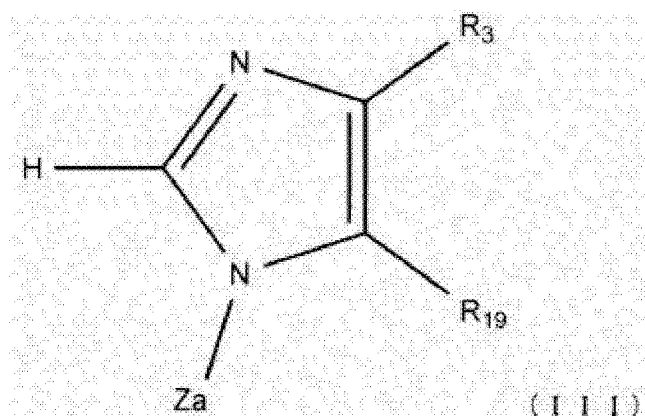
式中, R_6 - R_{15} 、Y和W与式(I)中的定义相同。其中,2-氯-1-(噻吩-2-基甲基)-1H-吡咯-5-甲醛、2-溴-1-(4-甲基苄基)-1H-吡咯-5-甲酸乙酯、和2-溴-1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯除外。]

R_3 优选氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被1个以上的羟基取代)、卤素原子、三氟甲基、或 $-CO_2R_5$ 。 R_3 更优选氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、氯原子、溴原子或 $-CO_2R_5$ 。

[0093] R_{17} 优选溴原子或碘原子。

[0094] R_{18} 优选甲酰基、 $-CO_2CH_3$ 或 $-CO_2C_2H_5$ 。

[0095] [化12]



[式中, R_3 与式(I)中的定义相同。

[0096] R_{19} 表示 $-CO_2R_5$ 。

[0097] R_3 和 R_{19} 中的 R_5 各自独立地表示碳原子数1-6的烷基。

[0098] Z_1 表示2,5-二氯苄基、3,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、2,5-双(三氟甲基)苄基、2-氯-5-甲基苄基、萘-1-基甲基、(2-甲基萘-1-基)甲基、(4-甲基萘-1-基)甲基、(8-甲基萘-1-基)甲基、(8-溴萘-1-基)甲基、苯并[b]噻吩-3-基甲基、(4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、(5-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基、苯并[b]噻吩-7-基甲基、(5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基、(2,5-二氯噻吩-3-基)甲基、(2,4-二氯噻吩-5-基)甲基、喹啉-8-基甲基。]

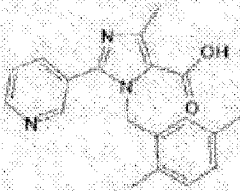
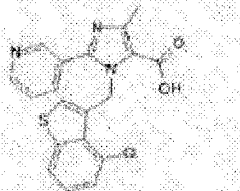
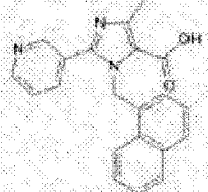
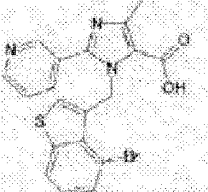
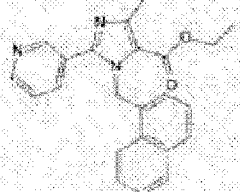
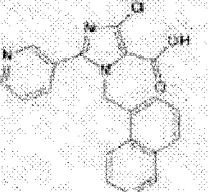
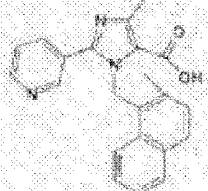
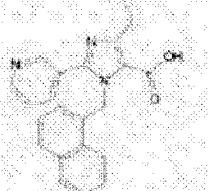
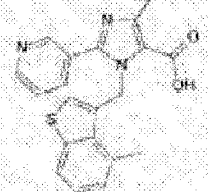
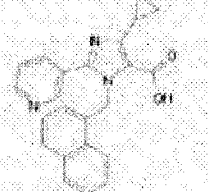
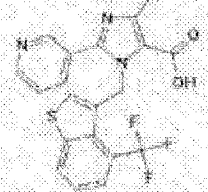
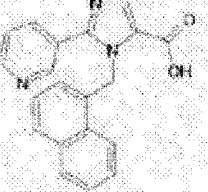
R_3 优选氢原子、碳原子数1-6的烷基(可以被1个以上的羟基取代)、卤素原子、三氟甲基、或 $-CO_2R_5$ 。 R_3 更优选氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、三氟甲基、氯原子、溴原子或 $-CO_2R_5$ 。

[0099] 优选R₁₉为-CO₂CH₃或-CO₂C₂H₅。

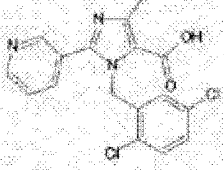
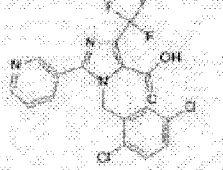
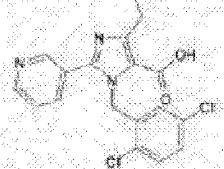
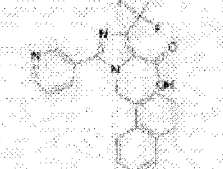
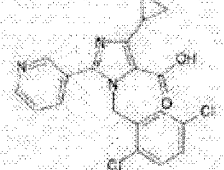
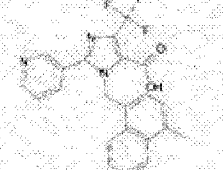
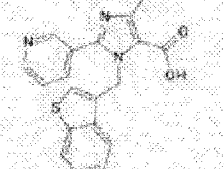
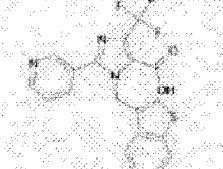
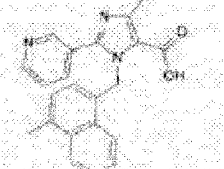
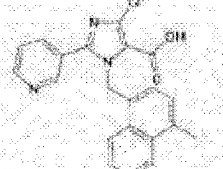
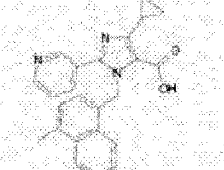
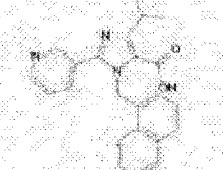
[0100] 优选Za为2,5-二氯苄基、2,5-二甲基苄基、萘-1-基甲基、(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基、或苯并[b]噻吩-7-基甲基。

[0101] 作为本发明的式(I)表示的吡啶衍生物的具体例,可列举以下化合物。

[化13]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A1		A7	
A2		A8	
A3		A9	
A4		A10	
A5		A11	
A6		A12	

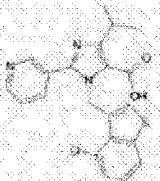
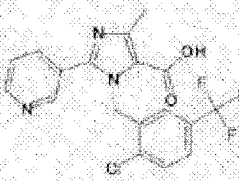
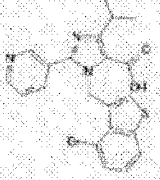
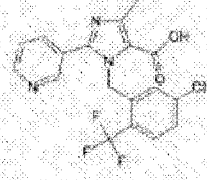
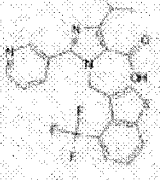
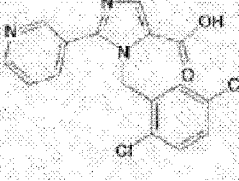
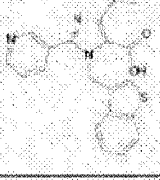
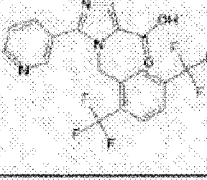
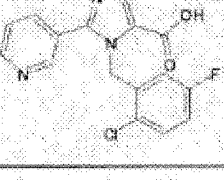
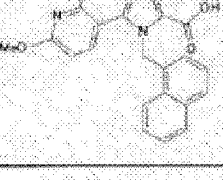
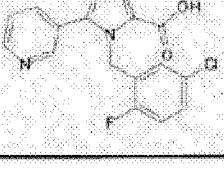
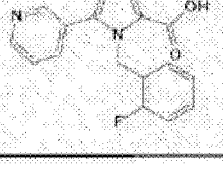
[化14]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A13		A19	
A14		A20	
A15		A21	
A16		A22	
A17		A23	
A18		A24	

[化15]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A25		A31	
A26		A32	
A27		A33	
A28		A34	
A29		A35	
A30		A36	

[化16]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A37		A43	
A38		A44	
A39		A45	
A40		A46	
A41		A47	
A42		A48	

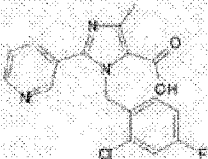
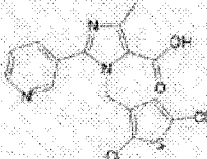
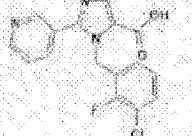
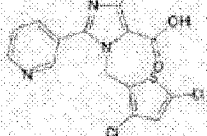
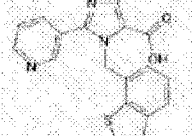
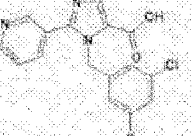
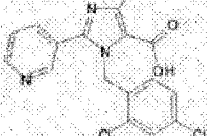
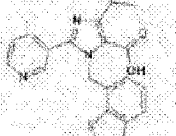
[化17]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A49		A55	
A50		A56	
A51		A57	
A52		A58	
A53		A59	
A54		A60	

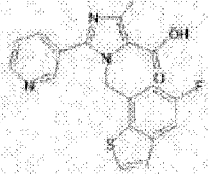
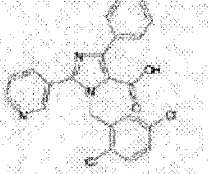
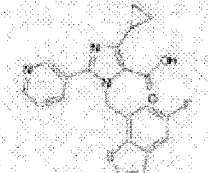
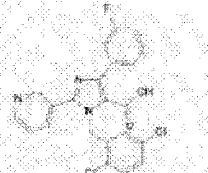
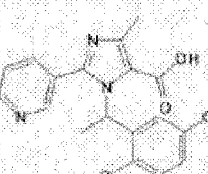
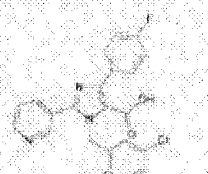
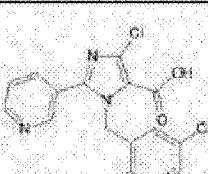
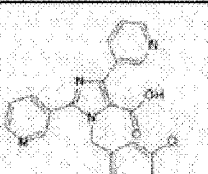
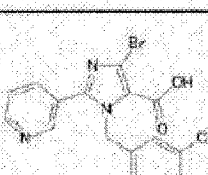
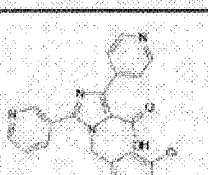
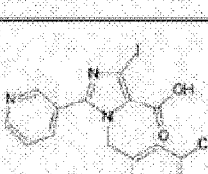
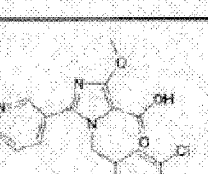
[化18]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A61		A67	
A62		A68	
A63		A69	
A64		A70	
A65		A71	
A66		A72	

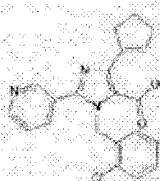
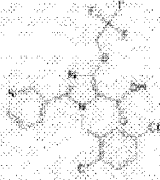
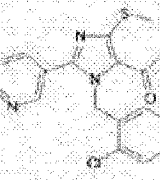
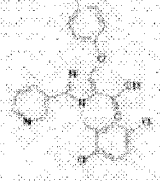
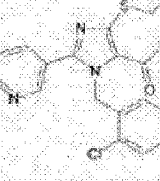
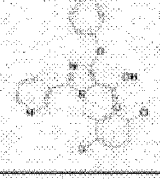
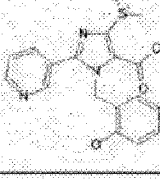
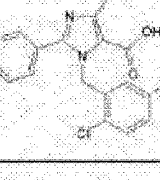
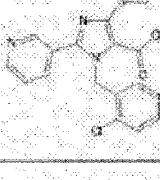
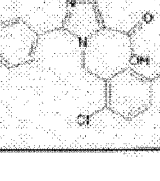
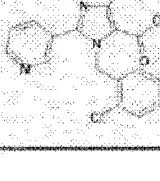
[化19]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A73		A79	
A74		A80	
A75		A81	
A76		A82	
A77		A83	
A78		A84	

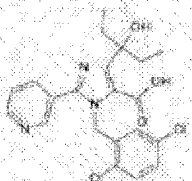
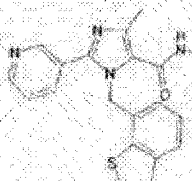
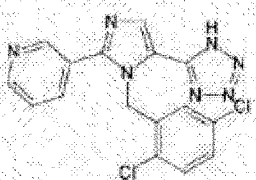
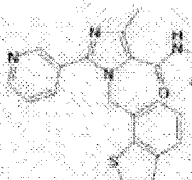
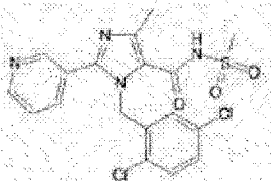
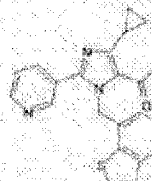
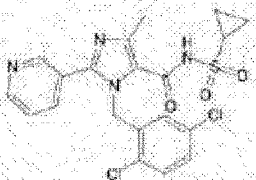
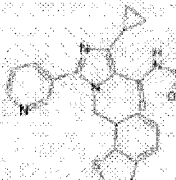
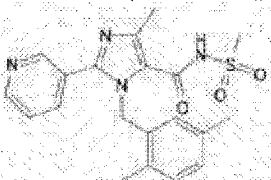
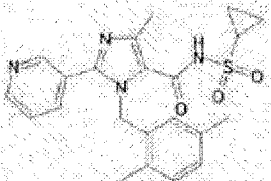
[化20]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A85		A91	
A86		A92	
A87		A93	
A88		A94	
A89		A95	
A90		A96	

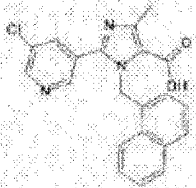
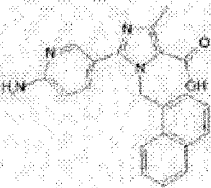
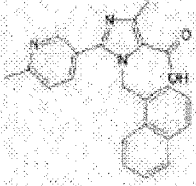
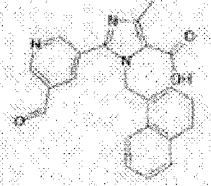
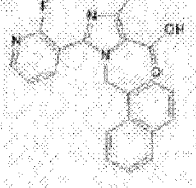
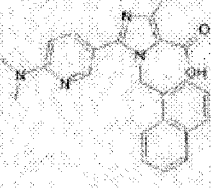
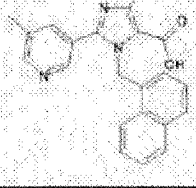
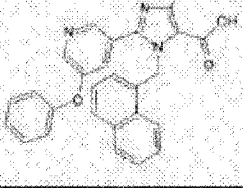
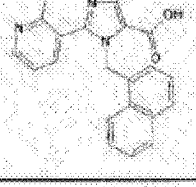
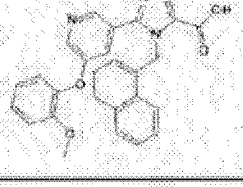
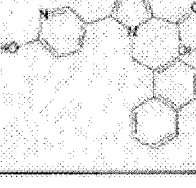
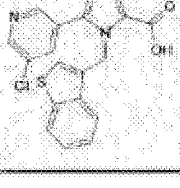
[化21]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A97		A103	
A98		A104	
A99		A105	
A100		A106	
A101		A107	
A102		A108	

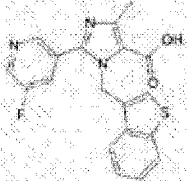
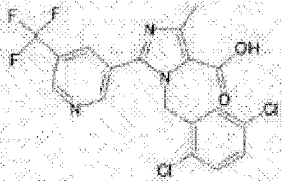
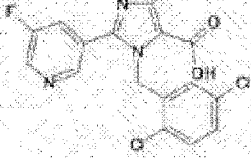
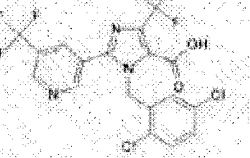
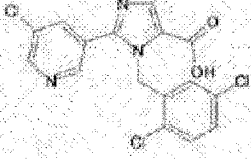
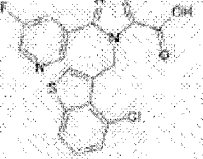
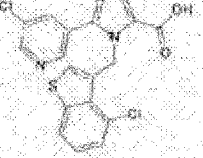
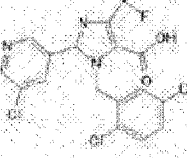
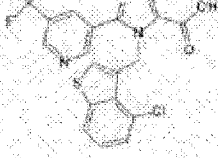
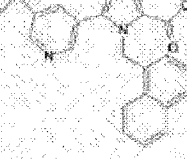
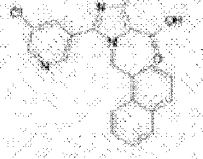
[化22]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A109		A115	
A110		A116	
A111		A117	
A112		A118	
A113		A119	
A114		A120	

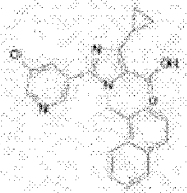
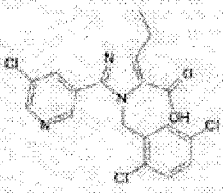
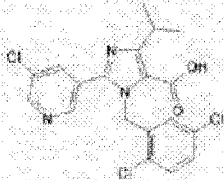
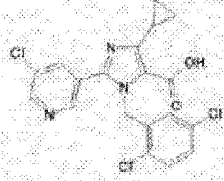
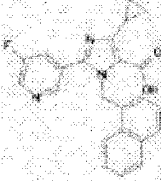
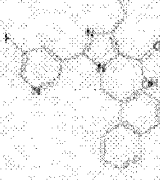
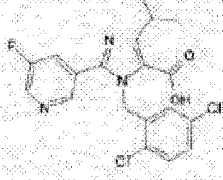
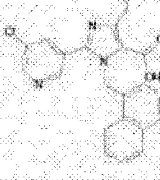
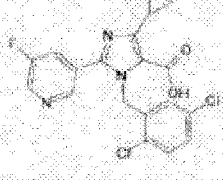
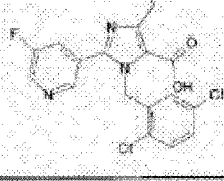
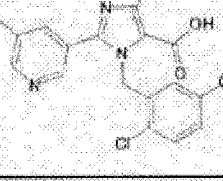
[化23]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A121		A127	
A122		A128	
A123		A129	
A124		A130	
A125		A131	
A126		A132	

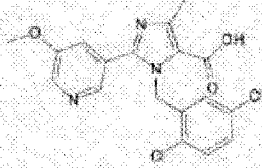
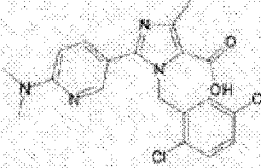
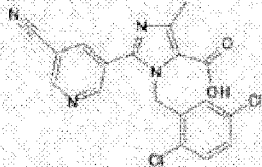
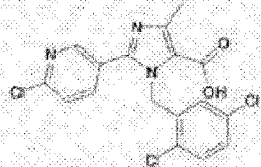
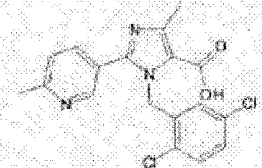
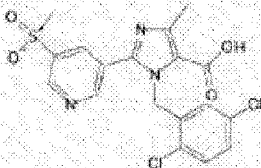
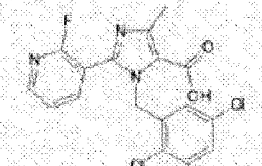
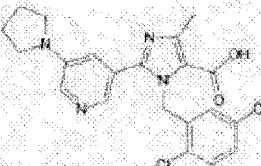
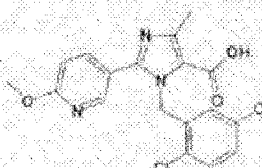
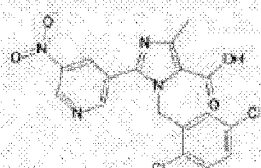
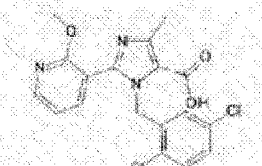
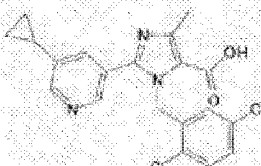
[化24]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A133		A139	
A134		A140	
A135		A141	
A136		A142	
A137		A143	
A138		A144	

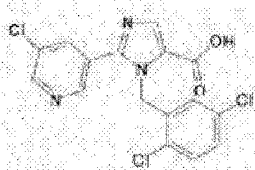
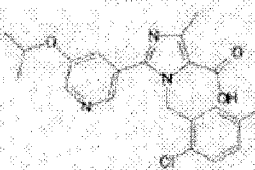
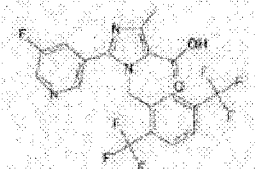
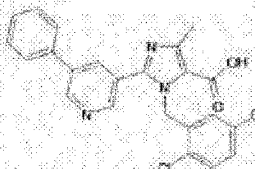
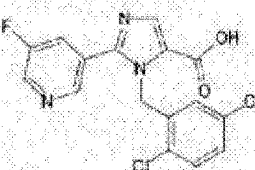
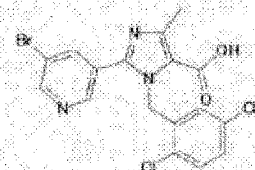
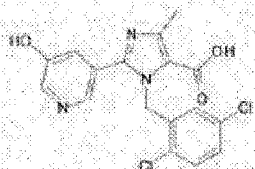
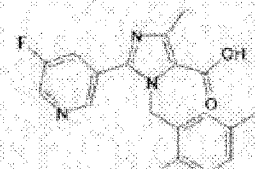
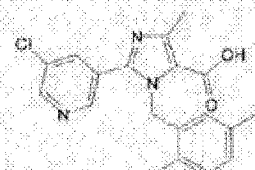
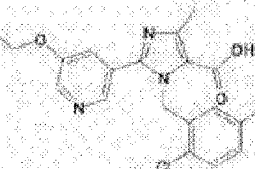
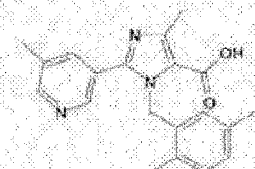
[化25]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A145		A151	
A146		A152	
A147		A153	
A148		A154	
A149		A155	
A150		A156	

[化26]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A157		A163	
A158		A164	
A159		A165	
A160		A166	
A161		A167	
A162		A168	

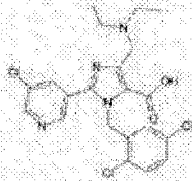
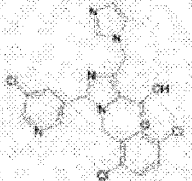
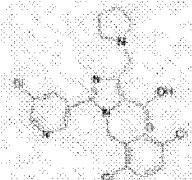
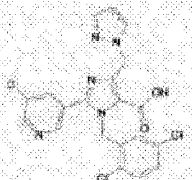
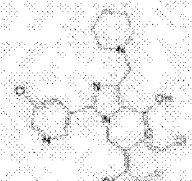
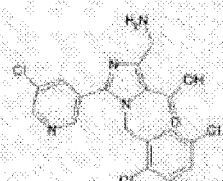
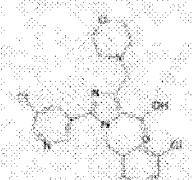
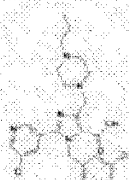
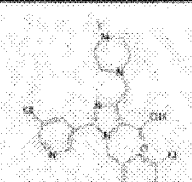
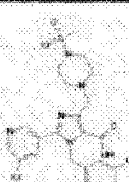
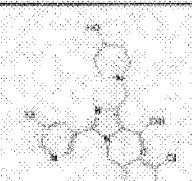
[化27]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A169		A175	
A170		A176	
A171		A177	
A172		A178	
A173		A179	
A174		A180	

[化28]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A181		A187	
A182		A188	
A183		A189	
A184		A190	
A185		A191	
A186		A192	

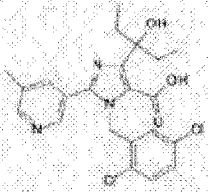
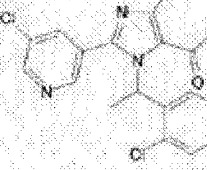
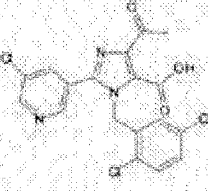
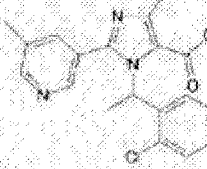
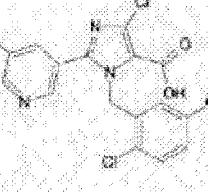
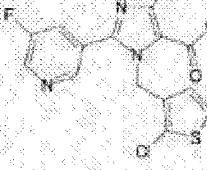
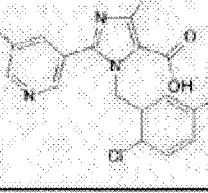
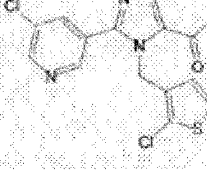
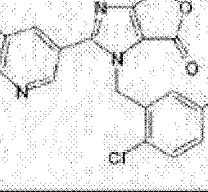
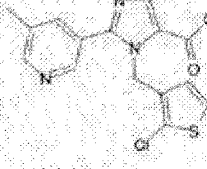
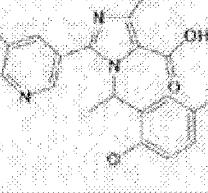
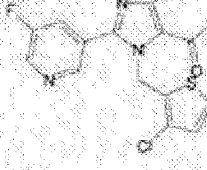
[化29]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A193		A199	
A194		A200	
A195		A201	
A196		A202	
A197		A203	
A198		A204	

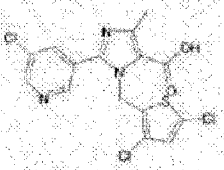
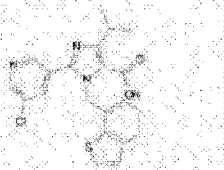
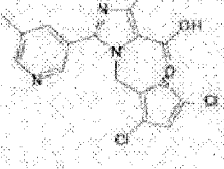
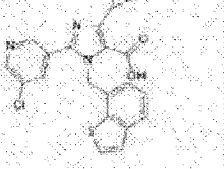
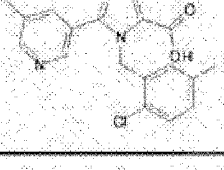
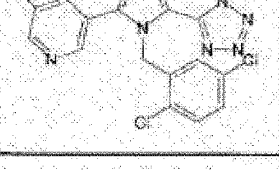
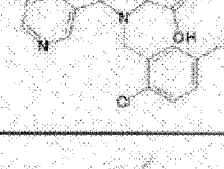
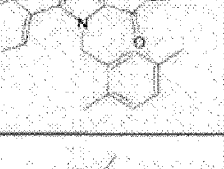
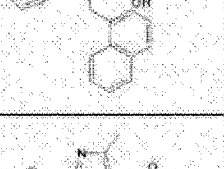
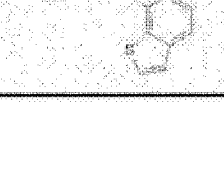
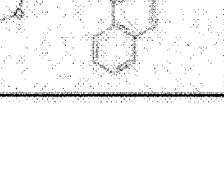
[化30]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A205		A211	
A206		A212	
A207		A213	
A208		A214	
A209		A215	
A210		A216	

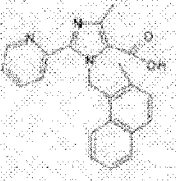
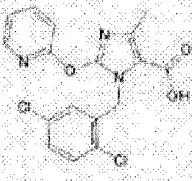
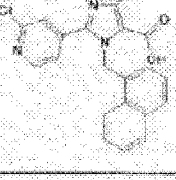
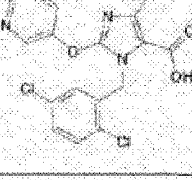
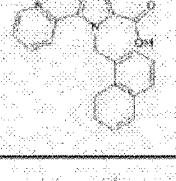
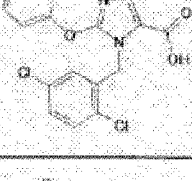
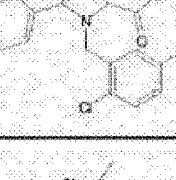
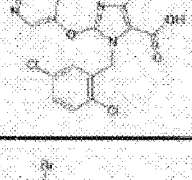
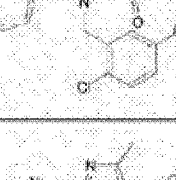
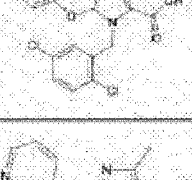
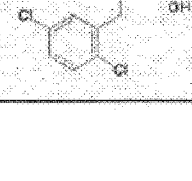
[化31]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A217		A223	
A218		A224	
A219		A225	
A220		A226	
A221		A227	
A222		A228	

[化32]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A229		A235	
A230		A236	
A231		A237	
A232		A238	
A233		A239	
A234		A240	

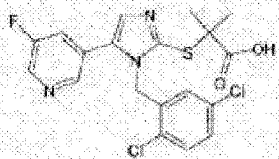
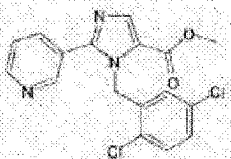
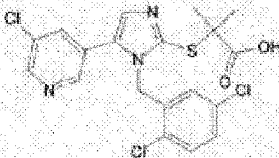
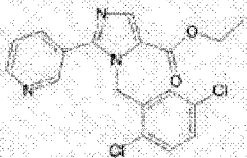
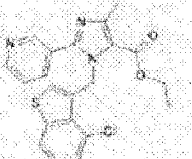
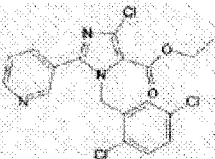
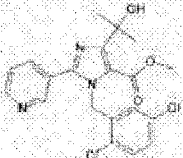
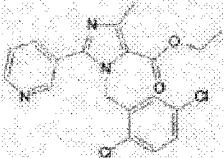
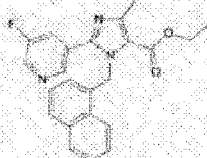
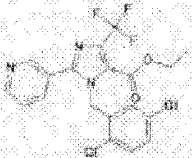
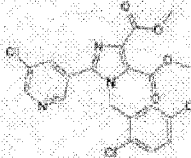
[化33]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A241		A247	
A242		A248	
A243		A249	
A244		A250	
A245		A251	
A246		A252	

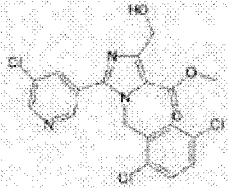
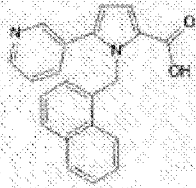
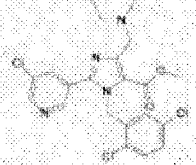
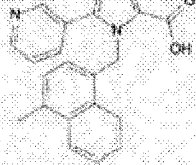
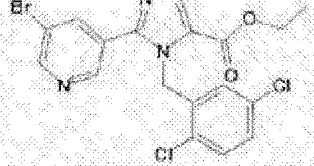
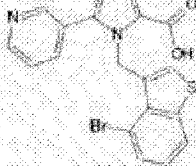
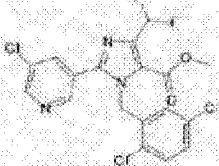
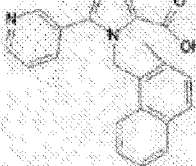
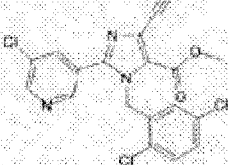
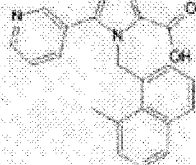
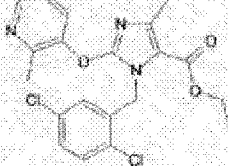
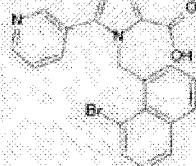
[化34]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A253		A259	
A254		A260	
A255		A261	
A256		A262	
A257		A263	
A258		A264	

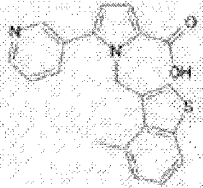
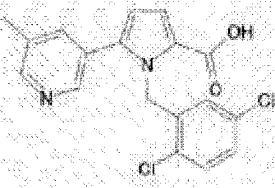
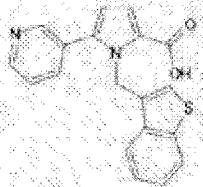
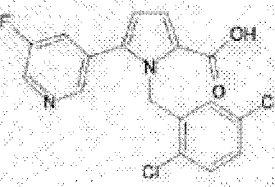
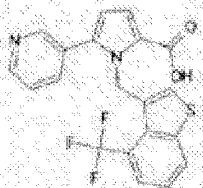
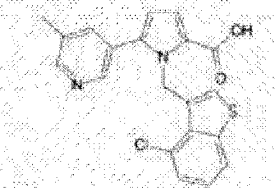
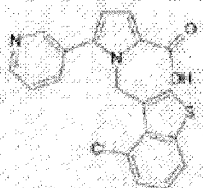
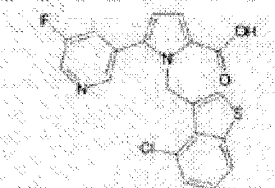
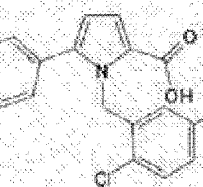
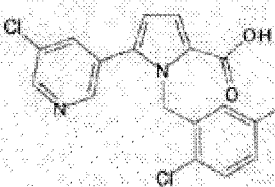
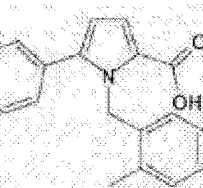
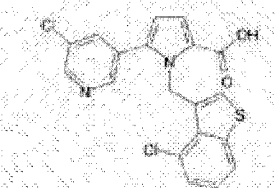
[化35]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A265		A271	
A266		A272	
A267		A273	
A268		A274	
A269		A275	
A270		A276	

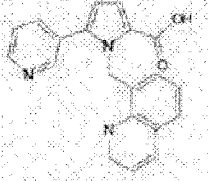
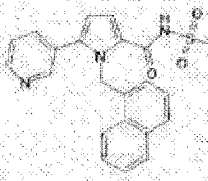
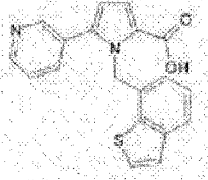
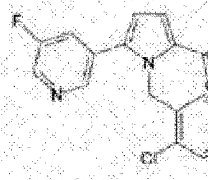
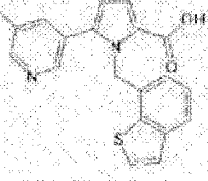
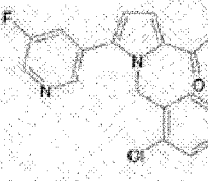
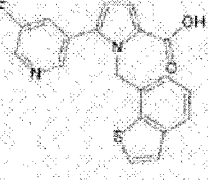
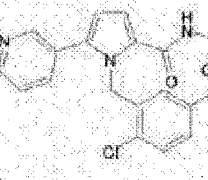
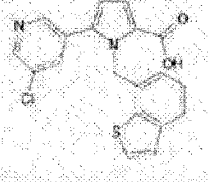
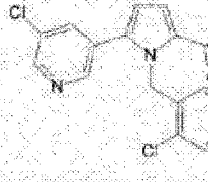
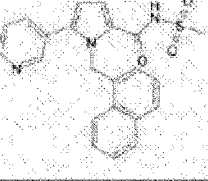
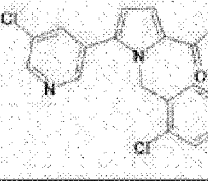
[化36]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
A277		B1	
A278		B2	
A279		B3	
A280		B4	
A281		B5	
A282		B6	

[化37]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
B7		B13	
B8		B14	
B9		B15	
B10		B16	
B11		B17	
B12		B18	

[化38]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
B19		B25	
B20		B26	
B21		B27	
B22		B28	
B23		B29	
B24		B30	

[化39]

化合物 编号	结构
B31	
B32	
B33	
B34	
B35	

其中,优选化合物为下表所示的化合物。

[0102] [表1]

化合物 编号	化合物名称
A1	1-(2, 5-二甲基苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A2	4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

A3	4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯
A6	4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1-((4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)-甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A7	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A8	1-((4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A9	4-氯-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A10	4-乙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A11	4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A13	1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A14	1-(2,5-二氯苄基)-4-乙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A15	4-环丙基-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A17	4-甲基-1-((4-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A18	4-环丙基-1-((4-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A19	1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A22	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A23	4-氯-1-((4-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A24	4-异丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A25	4-异丙基-1-((4-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A26	1-(2,5-二氯苄基)-4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A27	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0103] [表2]

化合物编号	化合物名称
A31	1-((4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A33	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A34	1-((4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A35	4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1-((4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A36	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A37	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A38	1-((4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A39	4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1-((4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A40	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A41	1-(2-氯-5-氟苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A42	1-(5-氯-2-氟苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

A43	1-(2-氯-5-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A44	1-(5-氯-2-(三氟甲基)苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A45	1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A46	1-(2,5-双(三氟甲基)苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A54	1-(2-溴苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A55	1-(3-溴苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A67	1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(喹啉-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A68	1-(3,4-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A70	1-(2,3-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0104] [表3]

化合物编号	化合物名称
A71	1-(3,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A76	1-(3-氯-5-氟苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A77	1-(2,4-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A78	1-(2-氯-5-甲基苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A79	1-((2,5-二氯噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A80	1-((2,4-二氯噻吩-5-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A81	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A82	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A83	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-4-异丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A84	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A85	1-((5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A86	4-环丙基-1-((5-氟苯并[b]噻吩-7-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A88	4-氯-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A89	4-溴-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A90	1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A91	1-(2,5-二氯苄基)-4-苯基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A92	1-(2,5-二氯苄基)-4-(3-氟苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A93	1-(2,5-二氯苄基)-4-(4-氟苯基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A94	1-(2,5-二氯苄基)-2,4-二(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A96	1-(2,5-二氯苄基)-4-甲氧基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A98	1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0105] [表4]

化合物编号	化合物名称
-------	-------

A99	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-(对甲苯氧基)-1H-咪唑-5-甲酸
A100	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(4-氟苯氧基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A101	4-氰基-1-(2, 5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A102	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-乙烯基-1H-咪唑-5-甲酸
A103	4-(1-环戊烯-1-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A104	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(甲基硫基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A105	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(乙基硫基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A108	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A109	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(3-羟基戊烷-3-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A110	3-(1-(2, 5-二氯苄基)-5-(1H-四唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)吡啶
A117	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-4-环丙基-N-(甲基磺酰基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺
A118	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-4-环丙基-N-(环丙基磺酰基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺
A119	2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A121	2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A130	4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(5-苯氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A132	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A133	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A134	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A135	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A136	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0106] [表5]

化合物编号	化合物名称
A137	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A138	4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A139	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A140	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(三氟甲基)-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A141	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A142	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A143	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A144	2-(5-氯吡啶-3-基)-4-异丙基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A145	2-(5-氯吡啶-3-基)-4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A146	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-异丙基-1H-咪唑-5-甲酸
A147	2-(5-氯吡啶-3-基)-4-环丙基-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A148	4-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A149	2-(5-氯吡啶-3-基)-4-乙基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A150	1-(2, 5-二氯苄基)-4-乙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A151	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-乙基-1H-咪唑-5-甲酸
A152	2-(5-氟吡啶-3-基)-4-异丙基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A153	4-环丙基-2-(5-氟吡啶-3-基)-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A154	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-异丙基-1H-咪唑-5-甲酸
A155	4-环丙基-1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A156	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0107] [表6]

化合物编号	化合物名称
A157	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A158	2-(5-氟基吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A159	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A160	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(2-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A161	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A162	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(2-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A164	2-(6-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A166	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A167	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-硝基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A168	2-(5-环丙基吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A169	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A170	1-(2, 5-双(三氟甲基)苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A171	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A172	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-羟基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A173	1-(2, 5-双(三氟甲基)苄基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A174	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-乙氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A175	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-异丙氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A176	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-苯基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A177	2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A178	1-(2, 5-二甲基苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸

[0108] [表7]

化合物编号	化合物名称
A179	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二甲基苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A180	1-(2, 5-二甲基苄基)-4-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A181	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-乙基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A182	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-(甲基硫基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

A183	2-(5-乙酰基吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A185	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(5-丙氧基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A188	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-异丁氧基吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A189	2-(5-(环己基甲氧基)吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A190	2-(5-(苄氧基)吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A191	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A192	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((二甲基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A193	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((二乙基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A194	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(吡咯烷-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A195	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(哌啶-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A196	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(吗啉代甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A197	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A199	4-((1H-咪唑-1-基)甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A200	4-((1H-吡啶-1-基)甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A202	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((4-丙基哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0109] [表8]

化合物编号	化合物名称
A203	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A204	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-((4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A205	2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A206	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A207	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A208	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-(二氟甲基)吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A209	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-乙炔基-1H-咪唑-5-甲酸
A210	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-4, 5-二甲酸
A211	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(1-羟基乙基)-1H-咪唑-5-甲酸
A212	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A213	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸

A214	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A215	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-(3-羟基戊烷-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A216	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-(3-羟基戊烷-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A217	1-(2, 5-二氯苄基)-4-(3-羟基戊烷-3-基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A218	4-乙酰基-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A219	4-氯-1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0110] [表9]

化合物编号	化合物名称
A220	4-氯-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸
A221	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑[3, 4-d]咪唑-6(4H)-酮
A223	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(1-(2, 5-二氯苄基)乙基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A225	1-((2, 5-二氯噻吩-3-基)甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A226	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-((2, 5-二氯噻吩-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A227	1-((2, 5-二氯噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A228	1-((2, 4-二氯噻吩-5-基)甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A229	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-((2, 4-二氯噻吩-5-基)甲基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A230	1-((2, 4-二氯噻吩-5-基)甲基)-4-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A231	1-(2-氯-5-甲基苄基)-4-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A232	1-(2-氯-5-甲基苄基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A233	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A234	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A235	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-异丙基-1H-咪唑-5-甲酸
A236	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-4-环丙基-1H-咪唑-5-甲酸
A237	3-氯-5-(1-(2, 5-二氯苄基)-5-(1H-四唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)吡啶
A238	1-(2, 5-二甲基苄基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A240	2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲基-1-(蔡-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸
A244	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A245	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸
A246	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A247	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-2-基氧基)-1H-咪唑-5-甲酸

[0111] [表10]

化合物编号	化合物名称
A248	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑-5-甲酸
A250	2-((5-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A251	2-((5-溴吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A252	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸
A253	2-((2-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A254	2-((2-溴吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A255	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-((5-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸
A256	1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-2-((4-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸
A257	2-((4-氯吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A258	2-((4-溴吡啶-3-基)氧基)-1-(2, 5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸
A262	2-((2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-基)硫基)-2-甲基丙烷酸
A263	1-((2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-基)硫基)环丁烷甲酸
A266	2-((5-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2, 5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)硫基)-2-甲基丙烷酸
B1	1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B2	1-((4-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B3	1-((4-溴苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B4	1-((2-甲基萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B6	1-((8-溴萘-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B7	1-((4-甲基苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B8	1-(苯并[b]噻吩-3-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B9	2-(吡啶-3-基)-1-((4-(三氟甲基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-1H-吡咯-5-甲酸

[0112] [表11]

化合物编号	化合物名称
B10	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B11	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B12	1-(2, 5-二甲基苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B13	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B14	1-(2, 5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B15	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-

	甲酸
B16	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B17	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-吡咯-5-甲酸
B18	1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B19	2-(吡啶-3-基)-1-(喹啉-8-基甲基)-1H-吡咯-5-甲酸
B20	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B21	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B22	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B23	1-(苯并[b]噻吩-7-基甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸
B24	N-(甲基磺酰基)-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B25	N-(环丙基磺酰基)-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B26	1-(2,5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-N-(甲基磺酰基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B27	N-(环丙基磺酰基)-1-(2,5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B28	1-(2,5-二氯苄基)-N-(甲基磺酰基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B29	2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-N-(甲基磺酰基)-1H-吡咯-5-甲酰胺

[0113] [表12]

化合物编号	化合物名称
B30	2-(5-氯吡啶-3-基)-N-(环丙基磺酰基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B31	N-(环丙基磺酰基)-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B32	N-(环丙基磺酰基)-1-(2,5-二氯苄基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酰胺
B33	(E)-3-(1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-基)丙烯酸
B34	(E)-3-(1-(2,5-二氯苄基)-2-(5-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-基)丙烯酸
B35	(E)-3-(1-(2,5-二氯苄基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-基)丙烯酸

[0114] 更优选为A1、A2、A7、A13、A14、A15、A18、A19、A25、A26、A37、A38、A39、A43、A45、A71、A78、A81、A85、A86、A88、A89、A90、A91、A92、A93、A96、A98、A99、A100、A101、A104、A105、A108、A119、A121、A134、A135、A136、A137、A139、A140、A142、A143、A144、A145、A146、A147、A149、A150、A151、A154、A155、A156、A157、A166、A167、A168、A169、A171、A173、A174、A176、A177、A179、A180、A181、A182、A183、A185、A188、A191、A193、A194、A195、A196、A197、A200、A202、A204、A205、A206、A207、A208、A209、A210、A211、A212、A213、A214、A215、A216、A217、A218、A219、A220、A221、A225、A226、A227、A231、A232、A233、A235、A236、A237、A245、A248、A250、A251、A252、A253、A254、A255、A256、A257、A258、B1、B2、B3、B6、B7、B8、B9、B10、B11、B12、B13、

B14、B15、B16、B17、B18、B20、B21、B22、B23、B24、B25、B26、B27、B28、B29、B30、B31、B32、B33、B34和B35的化合物。进一步优选为A1、A2、A7、A13、A14、A15、A19、A26、A81、A119、A121、A134、A135、A137、A139、A147、A156、A169、A233、B1和B11。

[0115] 上述式(I)表示的吡啶衍生物可以利用常规方法转变为前药。前药是指在生体内可利用酶、胃酸等转变为式(I)表示的吡啶衍生物的化合物。作为式(I)表示的吡啶衍生物的前药,可列举吡啶衍生物中的羧基发生了酯化或酰胺化的化合物(例如,羧基发生了碳原子数1-6的烷基酯化、苯基酯化、羧基甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、特戊酰基氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、苯并呋喃酮基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化的化合物)、吡啶衍生物中的羟基发生了酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化的化合物(例如,羟基发生了乙酰基化、棕榈酰基化、丙酰基化、特戊酰基化、琥珀酰基化、富马酰基化、氨基丙酰基化、二甲基氨基甲基羰基化或四氢吡喃化的化合物)、或吡啶衍生物中的氨基发生了酰化、烷基化或磷酸化的化合物(例如,氨基发生了二十酰基化、氨基丙酰基化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基羰基化、四氢呋喃化、四氢吡喃化、吡咯烷基甲基化、特戊酰基氧基甲基化或叔丁基化的化合物)。另外,式(I)表示的吡啶衍生物的前药可以是在广川书店1990年刊、“医药品的开发”、第7卷、分子设计、163页-198页中记载那样的、在生理的条件下可转变为式(I)表示的吡啶衍生物的化合物。需要说明的是,式(I)表示的吡啶衍生物中, R_3 和/或 R_4 为 $-CO_2R_5$ 的化合物、或 R_3 和 R_4 缩合形成内酯环的化合物也可以作为前药,所述前药在生体内产生 R_3 和/或 R_4 为羧酸的化合物、或 R_3 为被羟基取代的烷基、 R_4 为羧基的化合物。作为可以成为这样的前药的式(I)表示的吡啶衍生物,可列举A3、A221、A267、A268、A269、A270、A271、A272、A273、A274、A275、A276、A277、A278、A279、A280、A281、和A282。

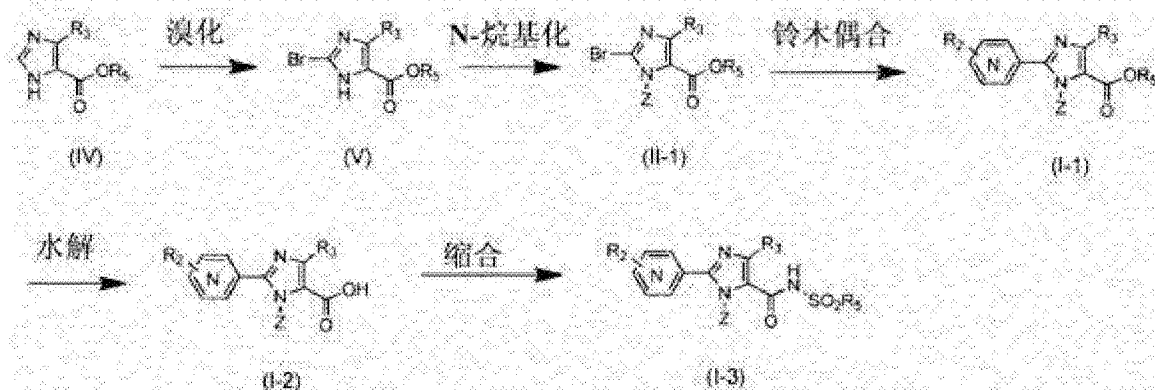
[0116] 本发明的式(I)表示的吡啶衍生物或其前药可以根据需要转变为医药上可接受的盐。作为这样的盐,例如,可列举与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等无机酸的盐;与甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、邻苯二甲酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸的盐;与赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、谷氨酸、天冬氨酸等氨基酸的盐;与钠、钾、锂等碱金属的盐;与钙、镁等碱土金属的盐;与铝、锌、铁等金属的盐;与甲基胺、乙基胺、二乙基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙二胺、哌啶、哌嗪、吡啶、甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己基胺、二环己基胺、N-甲基葡萄糖胺、N,N'-二苄基乙二胺等有机碱的盐;铵盐等。

[0117] 上述式(I)表示的吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐可以根据需要转变为溶剂合物。作为这样的溶剂,可列举水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、丁醇、叔丁醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、氯仿、乙酸乙酯、乙醚、叔丁基甲基醚、苯、甲苯、DMF、DMSO等。特别地,可优选列举水、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、乙腈、丙酮、甲乙酮、乙酸乙酯。

[0118] 上述式(I)表示的吡啶衍生物的合成可以利用任何方法进行,但在A为单键、 R_1 为氮原子、 R_3 为碳原子数1-6的烷基或三氟甲基、 R_4 为羧基、 $-CO_2R_5$ 、或 $-CONHSO_2R_5$ 时,可以如下述方案A所示那样进行合成。即,使咪唑衍生物(IV)溴化而得到化合物(V)后,利用使用碱和卤化物的反应、或使用醇的光延反应进行N-烷基化,得到化合物(II-1)。利用化合物(II-1)和硼酸衍生物的铃木偶合反应,得到化合物(I-1)。通过使酯基水解,可得到化合物(I-2)。可进一步根据需要通过与烷基磺酰胺的缩合反应,得到酰基磺酰胺体(I-3)。

[0119] [化40]

方案A



作为方案A中的由化合物(IV)至(V)的溴化的优选试剂,可列举溴、N-溴琥珀酰亚胺(NBS)等。而且,本反应中的溶剂没有特别限定,可列举例如四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等醚类、二氯甲烷、四氯化碳等卤素溶剂、乙腈、或它们的混合溶剂等。本反应在0℃至100℃下反应,但优选在室温至50℃下进行。

[0120] 由化合物(V)至化合物(II-1)的N-烷基化利用使用了碱和卤化物的反应、或使用了醇的光延反应而进行。作为使用了碱和卤化物时的碱,可列举碳酸钾、碳酸铯、三乙基胺、二异丙基乙基胺、氢化钠等,作为其中优选的碱,为碳酸钾、碳酸铯、三乙基胺、二异丙基乙基胺。另外,作为卤化物,可列举氯化物、溴化物、碘化物,作为优选的卤化物,为氯化物、溴化物。碱和卤化物存在下的反应温度优选室温至150℃,更优选50℃至120℃。另外,本反应中的溶剂没有特别限定,可列举例如四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等醚类、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等酰胺类、二甲基亚砜(DMSO)、甲苯、二甲苯、或它们的混合溶剂等。另外,化合物(V)至化合物(II-1)的N-烷基化也可以通过与醇的光延反应来进行。作为光延反应的条件,在非活性的溶剂中使膦化合物、缩合剂、醇、化合物(V)反应,由此得到化合物(II-1)。作为膦,可列举三丁基膦、三苯基膦、三环己基膦等,但优选三苯基膦。另外,作为优选的缩合剂,为偶氮二甲酸二乙基酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙基酯(DIAD)。本光延反应的反应温度可为0℃至100℃的任一温度,作为优选的反应温度,为室温至80℃。另外,光延反应的溶剂没有特别限定,可列举例如四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等醚类、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等酰胺类、二氯甲烷等卤素溶剂、甲苯、二甲苯、或它们的混合溶剂等。

[0121] 化合物(II-1)至化合物(I-1)的铃木偶合反应通过对化合物(II-1)和硼酸衍生物、钯催化剂、碱在对反应没有活性的溶剂中进行加热来进行。本反应优选在非活性气体气氛下进行。作为硼酸衍生物,可列举硼酸、硼酸频哪醇酯作为优选的例子。另外,作为钯催化剂,优选使用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II)(PdCl₂(dppf))、四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)等。另外,作为碱,可列举碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾作为优选的碱。另外,本反应中的溶剂没有特别限定,可使用例如四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等醚类、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等酰胺类、乙醇、2-丙醇、丁醇等醇类、甲苯、二甲苯、水、或它们的混合溶剂。本反应在50℃至150℃下进行,优选80℃至120℃。

[0122] 化合物(I-1)至化合物(I-2)的水解反应通过对反应无活性的溶剂和水的混合

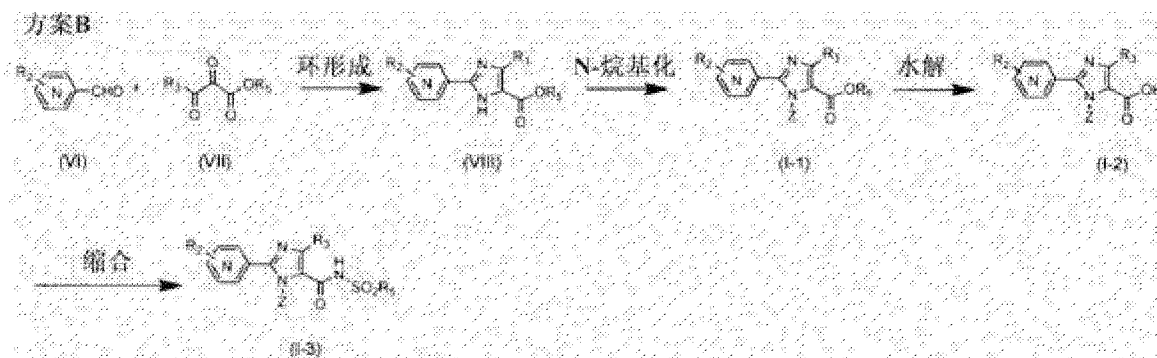
溶剂中、使化合物(I-1)与等量、或少量过量的碱反应来进行。作为优选的碱,可列举氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂。另外,溶剂没有特别限定,优选在例如四氢呋喃(THF)、甲醇、乙醇等醇类等有机溶剂和水的混合溶剂中反应。本反应在0℃-100℃下进行,但优选室温至60℃。

[0123] 化合物(I-2)至化合物(I-3)的缩合反应通过非活性溶剂中、在碱和缩合剂存在下,使化合物(I-2)和烷基磺酰胺反应来进行。作为溶剂,可列举例如四氢呋喃(THF)、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷等醚类、二氯甲烷、四氯化碳等卤素溶剂、乙腈、或它们的混合溶剂等。作为优选的溶剂,为四氢呋喃(THF)、二甲基甲酰胺、二氯甲烷。作为碱,可列举碳酸钾、碳酸铯、三乙基胺、二异丙基乙基胺、氢化钠等,作为优选的碱,为三乙基胺、二异丙基乙基胺。对于缩合剂,可列举二环己基碳二亚胺(DCC)、二苯基磷酸叠氮化物(DPPA)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI或WSC)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TATU)等,优选WSC。反应温度可为0℃至100℃的任一温度,作为优选的反应温度,为室温至50℃。

[0124] 需要说明的是,上述式(II)的化合物可以用作上述方案A的化合物(II-1)。

[0125] 另外,例如A为单键、R₁为氮原子、R₃为碳原子数1-6的烷基、R₄为羧基、-CO₂R₅、或-CONHSO₂R₅时,也可以如下述方案B那样合成。即,利用使用了化合物(VI)和化合物(VII)的咪唑环形成反应得到化合物(VIII)后,利用使用了碱和卤化物的反应、或使用了醇的光延反应进行N-烷基化,得到化合物(I-1)。可与方案A同样地使酯基水解,由此得到化合物(I-2)。还可以根据需要进行与烷基磺酰胺的缩合,由此得到酰基磺酰胺体(I-3)。

[0126] [化41]

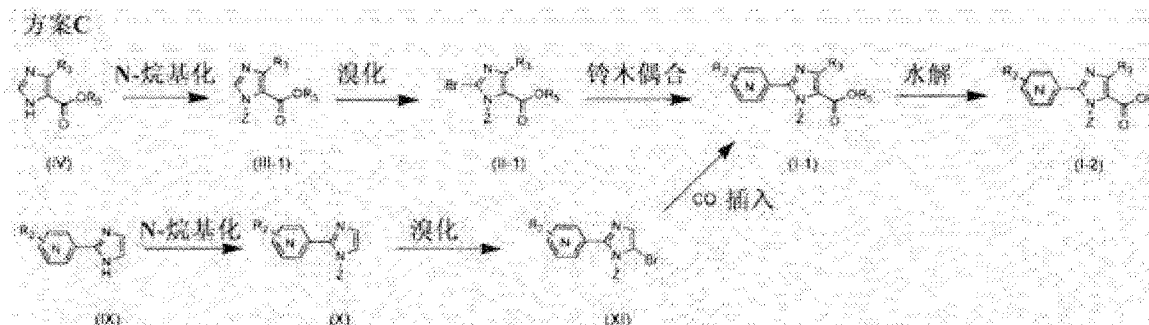


在此,使用了化合物(VI)和化合物(VII)的咪唑环形成反应如下进行:例如在甲苯和水的混合溶剂中、在2等量以上、优选10等量以上的乙酸铵存在下,对化合物(VI)和化合物(VII)进行加热。本反应的反应温度优选室温至150℃,更优选50℃至120℃。化合物(VIII)至化合物(I-1)的N-烷基化反应、化合物(I-1)至化合物(I-2)的水解反应、化合物(I-2)至化合物(I-3)的缩合反应优选在方案A记载的条件下进行。

[0127] A为单键、R₁为氮原子、R₃为氢原子、或碳原子数1-6的烷基、R₄为羧基、或-CO₂R₅时,可如下述方案C那样进行合成。即,利用咪唑衍生物(IV)的N-烷基化反应得到化合物(III-1)后,利用溴化得到化合物(II-1)。与方案A同样地进行化合物(II-1)和硼酸衍生物的铃木偶合,由此得到化合物(I-1)。进而可通过使酯基水解,得到化合物(I-2)。另外,R₃为氢原子时,作为其它路线,利用可容易地合成的化合物(IX)的N-烷基化反应得到化合物(X)后,利

用溴化反应得到化合物(XI),再利用使用了钯的在醇中的CO插入反应,也可得到化合物(I-1)。

[0128] [化42]

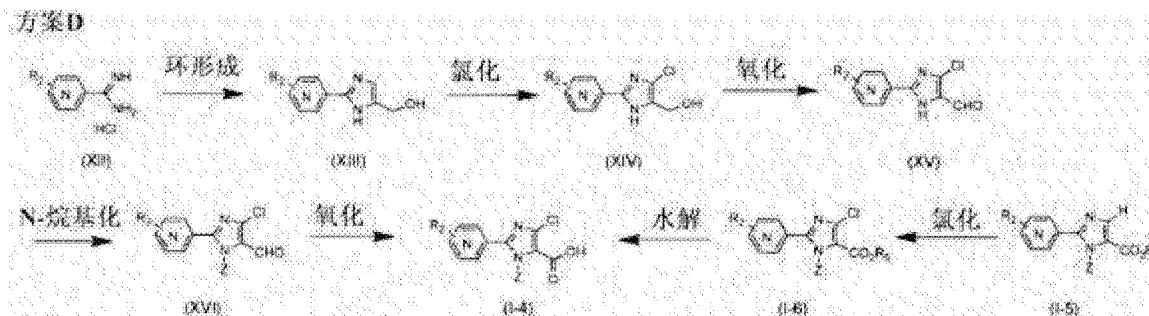


方案C中的化合物(IV)至化合物(III-1)的N-烷基化反应优选方案A记载的条件。另外,化合物(III-1)至化合物(II-1)的溴化优选方案A记载的条件,更优选再添加催化剂量的2,2'-偶氮双(异丁腈)(AIBN)的条件。另外,化合物(II-1)至化合物(I-1)的铃木偶合反应和接着的水解反应优选在方案A记载的条件下进行。化合物(IX)至化合物(X)的N-烷基化反应和化合物(X)至化合物(XI)的溴化优选在方案A记载的条件进行。化合物(XI)至化合物(I-1)的CO插入反应,在醇溶剂中使用钯催化剂和碱和化合物(XI),在CO气氛下进行。对于醇溶剂,优选甲醇、乙醇。对于钯催化剂,优选[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(PdCl₂(dppf))、四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)等。碱优选三乙基胺、二异丙基乙基胺。本反应的反应温度优选室温至150℃,更优选50℃至90℃。

[0129] 需要说明的是,上述式(II)的化合物可用作上述方案C的化合物(II-1),上述式(III)的化合物可用作上述方案C的化合物(III-1)。

[0130] A为单键、R₁为氮原子、R₃为氯原子、R₄为羧基时,可如下述方案D那样进行合成。即,使用脒盐酸盐(XII)和二羟基丙酮二聚体而形成咪唑环,得到醇体(XIII)。利用氯化得到化合物(XIV)后,氧化而得到醛体(XV)。利用N-烷基化得到化合物(XVI)后,再进行氧化,由此可得到化合物(I-4)。另外,作为其它路线,通过上述方案C中的化合物(I-1)在R₃为氢原子的化合物(I-5)进行氯化而得到化合物(I-6)后,再进行水解,由此可合成化合物(I-4)。

[0131] [化43]

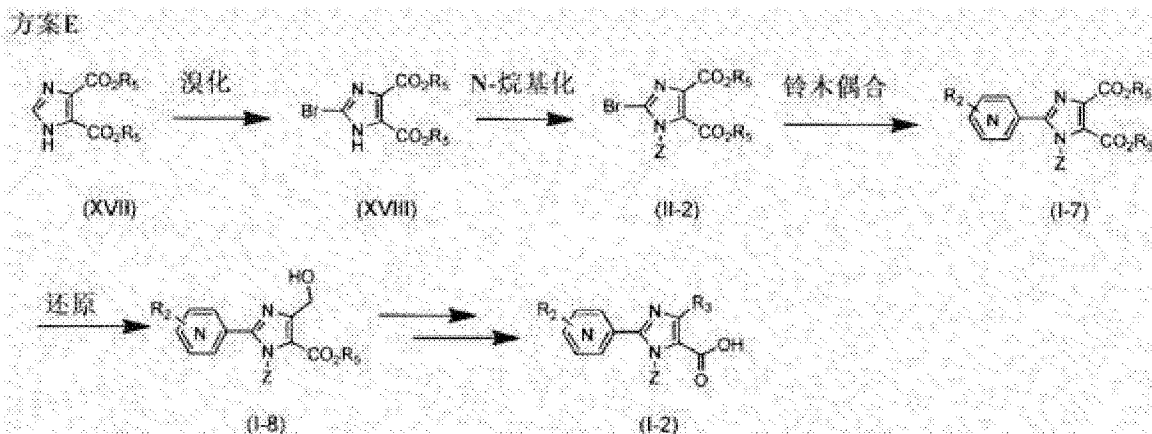


化合物(XII)至化合物(XIII)的咪唑环形成反应优选在氨水中使用氯化铵和二羟基丙酮二聚体进行反应的条件。本反应在50℃至100℃下反应,优选80~100℃。作为化合物(XIII)的氯化剂,可列举N-氯琥珀酰亚胺(NCS)、氯等,优选N-氯琥珀酰亚胺(NCS)。本反应在室温至50℃下反应,但为了抑制副反应,更优选在室温下反应。另外,化合物(XIV)至化合物(XV)的氧化优选使用二氧化锰进行,反应溶剂优选二氯甲烷等卤素溶剂。化合物(XV)至

化合物 (XVI) 的N-烷基化优选在方案A记载的条件下进行。对于化合物 (XVI) 至化合物 (I-4) 的氧化反应,众所周知Pinnick反应,优选在2-甲基-2-丁烯存在下使用次氯酸钠和磷酸二氢钠的条件。作为反应溶剂,优选使用四氢呋喃 (THF)、叔丁醇、丙醇等醇类和水的混合溶剂。另外,作为反应温度,优选室温至50℃。对于化合物 (I-5) 至化合物 (I-6) 的氯化,优选在乙腈中使用N-氯琥珀酰亚胺 (NCS) 进行反应。本反应在室温至100℃下反应,优选50℃至80℃。化合物 (I-6) 至化合物 (I-4) 的水解优选在方案A记载的条件下进行。

[0132] A为单键、R₁为氮原子、R₃为碳原子数1-6的烷基(可以被羟基、氨基、可以形成环的碳原子数1-6的二烷基氨基、咪唑环、吡唑环、吡咯烷环、哌啶环、吗啉环、和哌嗪环(可以被碳原子数1-6的烷基和碳原子数1-6的烷基磺酰基中的1个以上取代)中的1个以上取代)、乙酰基、二氟甲基、或乙炔基、R₄为羧基时,可如下述方案E那样进行合成。即,通过使二酯体 (XVII) 进行溴化反应,得到化合物 (XVIII),通过N-烷基化反应得到化合物 (II-2)。接着,利用铃木偶合反应得到化合物 (I-7) 后,利用使用了氢化二异丁基铝 (DIBAL-H) 的选择性的还原反应,得到仅4位还原了的羟基甲基体 (I-8)。可使该羟基甲基部分通过一般的各种有机合成转变为各种R₃后,最后进行水解反应而合成化合物 (I-2)。

[0133] [化44]

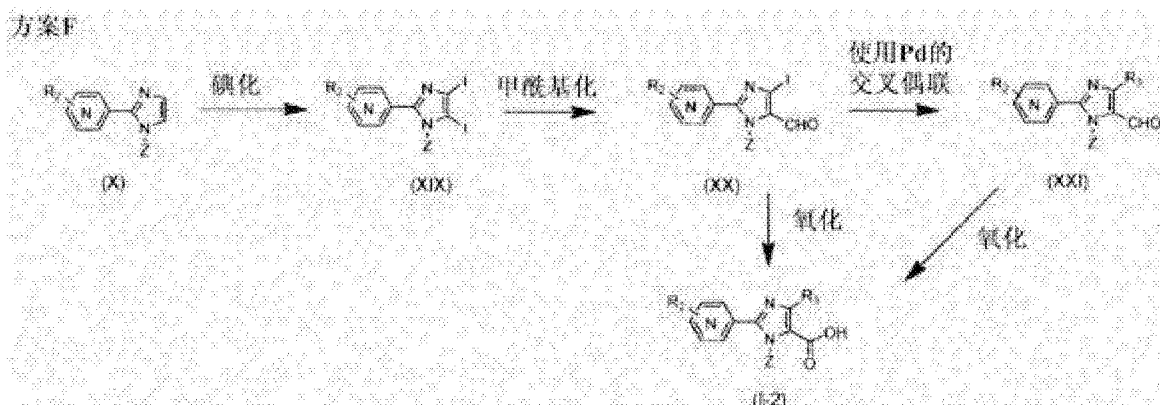


方案E中的化合物 (XVII) 至化合物 (XVIII) 的溴化、化合物 (XVIII) 至化合物 (II-2) 的N-烷基化反应、化合物 (II-2) 至化合物 (I-7) 的铃木偶合反应优选在方案A记载的条件下进行。对于化合物 (I-7) 至化合物 (I-8) 的还原反应,优选利用在四氢呋喃 (THF) 溶剂中使用了氢化二异丁基铝 (DIBAL-H) 的还原反应进行。本反应在-50℃至50℃下反应,优选-40℃至室温。对于化合物 (I-8) 的羟基甲基部分的各种R₃的转变,可以使醇部分利用使用了二氧化锰的氧化转变为醛,或使用三溴化磷使醇部分转变为溴基后,再转变为各种R₃。对于水解,优选在方案A记载的条件下进行。

[0134] 需要说明的是,上述式 (II) 的化合物可用作上述方案E的化合物 (II-2)。

[0135] A为单键、R₁为氮原子、R₃为碘原子、苯基、吡啶基、苯氧基、氰基、碳原子数1-6的烷氧基、或碳原子数2-6的烯基、R₄为羧基时,可如下述方案F那样进行合成。即,通过对方案 (C) 中得到的化合物 (X) 进行碘化而得到化合物 (XIX),通过选择性的甲酰基化而得到化合物 (XX)。接着,在使用了钯的条件下,通过铃木偶合、氰基化、或导入了醇、硫醇、酚等醚化等,得到化合物 (XXI) 后,进行Pinnick氧化,由此可得到化合物 (I-2)。R₃为碘原子时,可通过将化合物 (XX) 直接氧化来得到化合物 (I-2)。

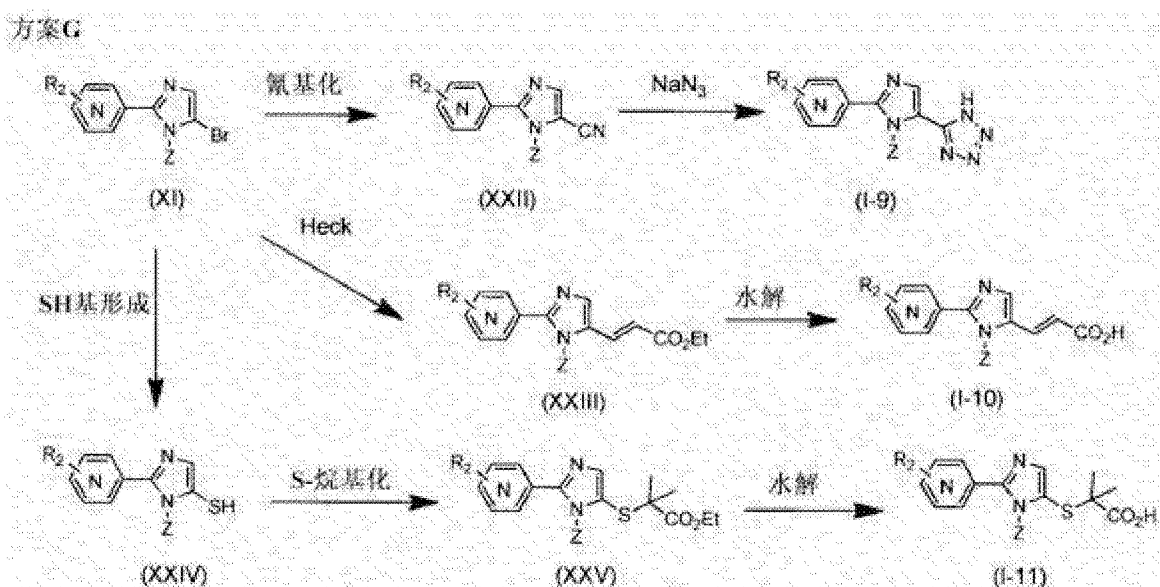
[0136] [化45]



方案F中的化合物(X)至化合物(XIX)的碘化反应优选在甲醇中使用碘和硫酸银进行。本反应在0℃至100℃下反应,但优选室温至50℃。化合物(XIX)至化合物(XX)的选择性的甲酰基化优选在DMF中或四氢呋喃(THF)和DMF的混合溶剂中、与EtMgBr等格氏试剂或nBuLi等锂试剂反应。本反应在-50℃至50℃下反应,优选0℃至室温。在化合物(XX)至化合物(XXI)的转变中,铃木偶合反应优选在方案A记载的条件下进行。另外,使用了钯的氰基化,优选在DMF中使[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(PdCl₂(dppf))、四(三苯基膦)钯(Pd(PPh₃)₄)等钯催化剂与ZnCN₂加热的条件。本反应在50℃至150℃下反应,优选80℃至100℃。对于导入醇、硫醇、酚等醚化,优选在甲苯溶剂中、相对于化合物(XX)和醇、硫醇、酚等,使用CuI、1,10-菲咯啉、碳酸铯的条件。反应温度优选50℃至100℃。对于化合物(XX)或化合物(XXI)的Pinnick氧化反应,优选在方案D记载的条件下进行。

[0137] A为单键、R₁为氮原子、R₃为氢原子、R₄为四唑基、丙烯酸或硫甲基丙烷酸时,可如下述方案G那样进行合成。即,对于四唑体,相对于上述方案C中得到的化合物(XI)使用钯而导入氰基,得到化合物(XXII),接着使用叠氮化钠使氰基转变为四唑基,由此可得到化合物(I-9)。为丙烯酸时,对化合物(XI)进行Heck反应,得到化合物(XXIII)后,通过水解反应可得到化合物(I-10)。为硫甲基丙烷酸时,使用钯导入SH基,得到化合物(XXIV)后,进行S-烷基化,得到化合物(XXV),最后通过水解可得到化合物(I-11)。

[0138] [化46]

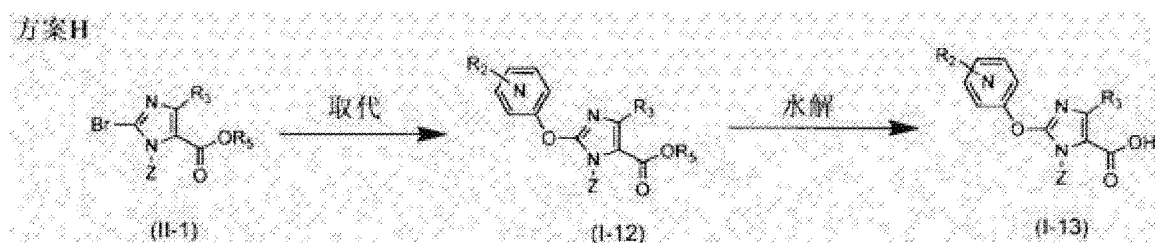


化合物(XI)至化合物(XXII)的氰基化反应优选在DMF中对[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]

铁]二氯钯(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)等钯催化剂和 ZnCN_2 加热的条件。本反应在 50°C 至 150°C 下反应,优选 80°C 至 100°C 。化合物(XXII)至化合物(I-9)的转变优选在DMF中使用三乙基胺盐酸盐和叠氮化钠进行反应的条件。本反应在 100°C 至 170°C 下反应,优选 120°C 至 150°C 。化合物(XI)至化合物(XXIII)的Heck反应在乙腈、或、DMF、DMA等酰胺系的溶剂中使用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯钯(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$)、四(三苯基膦)钯($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)等钯催化剂、碳酸钾、乙酸钾、三乙基胺、二异丙基乙基胺等碱、化合物(XI)和丙烯酸酯,在加热条件下进行。本反应在室温至 150°C 下进行,优选 80°C 至 140°C 。对于水解,优选在方案A记载的条件下进行。对于化合物(XI)至化合物(XXIV)的SH基的导入,参考Org.Lett.2004,6,4587-4590.或Org.Lett.2007,9,3687-3689.的文献,通过在氮气氛下对化合物(XI)、3-巯基丙酸2-乙基己基酯、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、Xantphos、二异丙基乙基胺在1,4-二噁烷中加热而导入烷基硫醇部后,在碱性条件下进行 β 离去反应,由此得到化合物(XXIV)。对于 β 离去反应,优选在室温下在DMF中使用少量过量的 KOtBu 的条件。对于化合物(XXIV)至化合物(XXV)的S-烷基化,优选在与方案A的N-烷基化同样的条件下进行,更优选使用碱和卤化物的条件。对于水解,优选在方案A记载的条件下进行。

[0139] A为氧原子、 R_1 为氮原子、 R_3 为碳原子数1-6的烷基、 R_4 为羧基时,可如下述方案H那样进行合成。即,通过对上述方案A中得到的化合物(II-1)使用酚类和碱而进行取代反应而得到化合物(I-12),接着进行水解反应,由此可合成化合物(I-13)。

[0140] [化47]

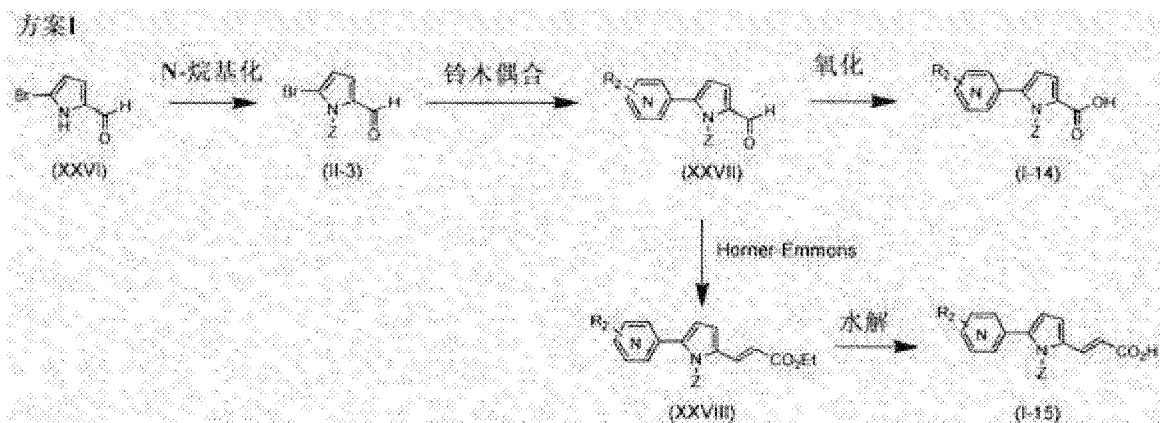


化合物(II-1)至化合物(I-12)的取代反应通过在DMF中在碳酸钾、碳酸铯等碱存在下,使化合物(II-1)和酚类反应来进行。本反应在 50°C 至 150°C 下反应,优选 90°C 至 130°C 。对于化合物(I-12)至化合物(I-13)的水解,优选在方案A记载的条件下进行。

[0141] 需要说明的是,上述式(II)的化合物可用作上述方案H的化合物(II-1)。

[0142] 另外,A为单键、 R_1 为CH、 R_3 为氢原子、 R_4 为羧基、或丙烯酸时,可如下述方案I那样进行合成。即,为甲酸时,利用公知的吡咯衍生物(XXVI)的N-烷基化而得到化合物(II-3)后,利用与硼酸衍生物的铃木偶合反应而得到化合物(XXVII)。接着利用氧化反应,可得到目标化合物(I-14)。另外,对于丙烯酸,通过对化合物(XXVII)进行Horner-Emmons反应,得到化合物(XXVIII)后,进行水解,从而可得到化合物(I-15)。

[0143] [化48]



对于方案I中的化合物(XXVI)至化合物(II-3)的N-烷基化反应、接着的化合物(II-3)的铃木偶合反应,优选在方案A记载的条件下进行。另外,化合物(XXVII)的氧化反应优选在方案D记载的条件下进行。化合物(XXVII)至化合物(XXVIII)的Horner-Emmons反应在THF中通过在氢化钠或nBuLi等碱存在下,使化合物(XXVII)和二乙基膦酰基乙酸乙酯反应来进行。反应温度优选0℃至室温。接着的水解优选在方案A记载的条件下进行。

[0144] 需要说明的是,上述式(II)的化合物可用作上述方案I的化合物(II-3)。

[0145] 含有本发明的吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物作为有效成分的痛风、高尿酸血症等的治疗剂或预防剂可使用通常制剂化中所用的载体、赋形剂、其它添加剂来制备。作为制剂用的载体、赋形剂,可以为固体或液体中任一种,可列举例如乳糖、硬脂酸镁、淀粉、滑石、明胶、寒天、果胶、阿拉伯胶、橄榄油、芝麻油、可可脂、乙二醇等或其它常用的物质。给药可以为片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液剂等口服给药、或静脉注射、肌肉注射等注射剂、栓剂、经皮等非口服给药中的任一种形态。

[0146] 本发明中,“预防”是指在未罹患或未发病的个体中、对罹患或发病防患于未然,“治疗”是指在已经罹患或发病的个体中,治疗、抑制或改善疾病、症状。

[0147] 本发明的URAT1抑制剂、治疗剂或预防剂中的有效成分的有效量根据给药途径、患者的年龄、性别、疾病的程度等不同,通常为0.1~100mg/天左右,给药次数通常为1~3次/天至1~7次/周,优选制备满足这样的条件的制剂。

[0148] [实施例]

以下,利用实施例对本发明进行进一步详细地说明,但本发明不受其限定。

[0149] 另外,本发明中的缩写如下所述。

[0150] DMF=N,N-二甲基甲酰胺

THF=四氢呋喃

NBS=N-溴琥珀酰亚胺

NCS=N-氯琥珀酰亚胺

DEAD=偶氮二甲酸二乙基酯

DIAD=偶氮二甲酸二异丙基酯

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) = [1,1' \text{-双(二苯基膦)二茂铁}] \text{二氯钯(II)}$

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 = [1,1' \text{-双(二苯基膦)二茂铁}] \text{二氯钯(II) 二氯甲烷络合物}$

BSA=N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺

AIBN=2,2'-偶氮双(异丁腈)

HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓 六氟磷酸盐

WSC=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐

DMAP=N,N-二甲基-4-氨基吡啶

DIBAL-H=氢化二异丁基铝

DAST=二乙基氨基硫三氟化硫

分离的新型化合物的结构利用¹H-NMR和/或使用具备了电子喷射源的单四极杆装置(single quadrupole instrumentation)的质谱、其它适当的分析法来确认。

[0151] 对于测定了¹H-NMR光谱(400MHz、DMSO-d₆、CDCl₃、或CD₃OD)的结果,表示其化学位移(δ :ppm)和偶合常数(J:Hz)。对于质谱的结果,表示M⁺+H,即,将对化合物分子质量(M)附加了质子(H⁺)的值作为观测得到的测定值。需要说明的是,以下的缩写分别表示下述含义。

[0152] s=单峰、d=双峰、t=三重峰、q=四重峰、brs=宽单峰、m=多重峰。

[0153] 按照以下的实施例的方法合成的化合物,进一步通过高效液体色谱(HPLC)分析、和使用具备电子喷射离子源的飞行时间质谱仪(TOF-MS:Time Of Flight-Mass Spectroscopy)的质谱法进行分析。

[0154] 将下述分析条件下的HPLC分析中的化合物的保留时间(单位:分钟)示作HPLC保留时间。

[0155] HPLC测定条件

测定装置:Hewlett-Packard 1100HPLC

柱:Imtakt Cadenza CD-C18 100mm×4.6mm 3 μ m

UV:PDA检测(254nm)

柱温度:40度

梯度条件:

溶剂:A:H₂O/乙腈=95/5

0.05%TFA(三氟乙酸)

B:H₂O/乙腈=5/95

0.05%TFA(三氟乙酸)

流速:1.0mL/分钟

梯度:0~1分钟、溶剂B:2% 溶剂A:98%

1~14分钟、溶剂B:2%→100% 溶剂A:98%→0%

14~17分钟、溶剂B:100% 溶剂A:0%

17~19分钟、溶剂B:100%→2% 溶剂A:0%→98%。

[0156] 另外,对于质谱的结果,显示出利用以下所示的装置和分析条件进行观测得到的“M⁺+H”的值(Obs.Mass:即化合物的分子质量(M)附加了质子(H⁺)的实测值)、“M⁺+H”的计算值(Pred.Mass)、以及由实测的“M⁺+H”的值算出的组成式(Formula)。

[0157] TOF-MS测定条件

质谱装置:岛津制作所LCMS-IT-TOF

LC:Prominence

柱:Phenomenex Synergi Hydro-RP 4.0mm×20mm2.5 μ m

UV:PDA检测(254nm)

流量:0.6mL/分钟

柱温度:40度

检测电压:1.63kV

梯度条件:

溶剂:A:H₂O/乙腈=95/5

0.1%HCO₂H

B:H₂O/乙腈=5/95

0.1%HCO₂H

流速:0.5mL/分钟

梯度:0~0.2分钟、溶剂B:2% 溶剂A:98%

0.2~2.5分钟、溶剂B:2%→100% 溶剂A:98%→0%

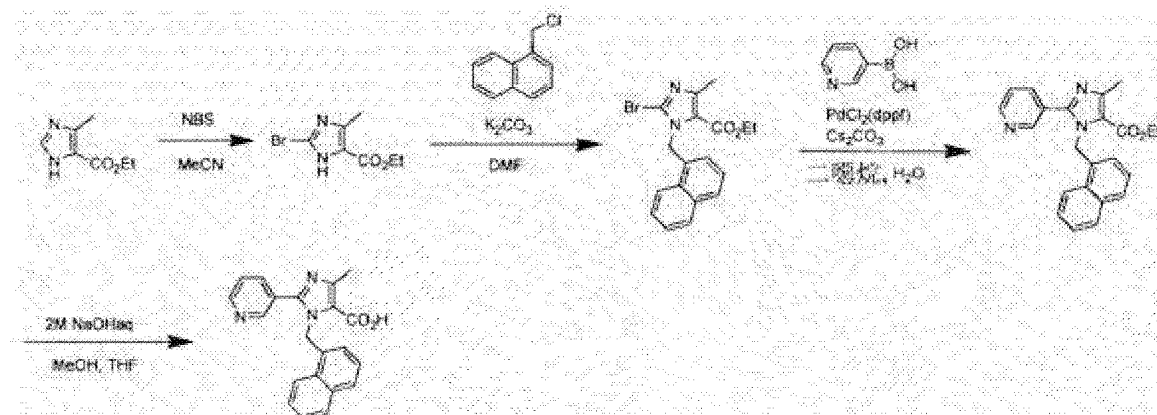
2.5~3.8分钟、溶剂B:100% 溶剂A:0%

3.8~4.0分钟、溶剂B:100%→2% 溶剂A:0%→98%

4.0~5.0分钟、溶剂B:2% 溶剂A:98%。

[0158] [实施例1] 4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A2)的制造(方案A)

[化49]



(1) 将4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(7.5g, 48.7mmol)溶于乙腈(120mL),向其中加入N-溴琥珀酰亚胺(10.4g, 58.4mmol),在室温下搅拌3小时。反应后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到2-溴-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(3.6g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.35 (2H, q, J=7.1Hz), 2.51 (3H, s), 1.37 (3H, t, J=7.1Hz)。

ESI-MS m/z=233 (M⁺+H)

[0159] (2) 将2-溴-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(5g, 21.45mmol)溶于DMF(40mL),向其中加入碳酸钾(5.93g, 42.9mmol)和1-(氯甲基)萘(4.56g, 25.8mmol),在80℃下搅拌2小时。反应后,加入水,用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到2-溴-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(3.25g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (1H, d, J=8.3Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8Hz), 7.77 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63-7.53 (2H, m), 7.33 (1H, t, J=7.6Hz), 6.43 (1H, dd, J=7.3, 1.0Hz), 6.07 (2H,

s), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 2.58 (3H, s), 1.11 (3H, t, J=7.1Hz).

ESI-MS $m/z=373$ ($M^+ + H$)

[0160] (3) 将2-溴-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.5g, 4.0mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.74g, 6.0mmol)、碳酸铯(2.62g, 8.0mmol)、PdCl₂(dppf)(0.3g, 0.4mmol)溶于二噁烷(15mL)和水(3mL)的混合溶剂,在氮气氛围下、在100℃下加热搅拌6小时。冷却后,减压浓缩,向残渣中加入乙酸乙酯,用水、饱和食盐水洗涤,将有机层用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。将所得的残渣用柱色谱纯化,得到4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A3, 1.46g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.78 (1H, d, J=2.0Hz), 8.58 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 7.93-7.85 (2H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=7.6Hz), 7.24-7.20 (1H, m), 6.73 (1H, d, J=6.3Hz), 6.03 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz), 2.67 (3H, s), 1.07 (3H, t, J=7.1Hz)。

ESI-MS $m/z=372$ ($M^+ + H$)

[0161] (4) 将4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.46g, 3.93mmol)溶于THF(10mL)和甲醇(10mL)的混合溶剂,向该溶液中加入2M氢氧化钠水溶液(4mL, 8.0mmol),在50℃下加热搅拌1小时。冷却至室温后,加入2M盐酸(4mL, 8.0mmol),减压浓缩。通过将所得的残渣利用常规方法进行纯化,得到4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A2, 0.88g)。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.69 (1H, d, J=2.0Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.9, 1.5Hz), 8.05-8.01 (1H, m), 7.99-7.95 (1H, m), 7.93 (1H, dt, J=8.0, 2.0Hz), 7.84 (1H, d, J=8.3Hz), 7.60-7.57 (2H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 6.59 (1H, d, J=7.3Hz), 6.09 (2H, s), 2.56 (3H, s)。

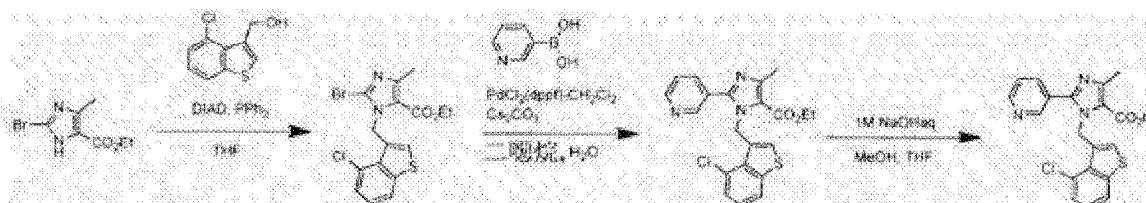
HPLC保留时间=7.40min

Pred. Mass=344.1394 ($M^+ + H$, C₂₁H₁₇N₃O₂)

Obs. Mass=344.1391 ($M^+ + H$)

[0162] [实施例2] 1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A7)的制造(方案A)

[化50]



(1) 将2-溴-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.52g, 6.0mmol)、按照文献记载(例如、WO2002/066457册子)的方法得到的(4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲醇(1.79g, 9.0mmol)、三苯基膦(2.36g, 9.0mmol)溶于THF(15mL),在0℃冷却下,滴加DIAD 1.9M甲苯溶液(4.73mL, 9.0mmol),在30℃下搅拌10小时。馏去溶剂,用柱色谱纯化,得到2-溴-1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.73g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.41-7.24 (3H, m), 6.15 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.1Hz), 2.57 (3H, s), 1.20 (3H, t, J=7.1Hz)。

ESI-MS $m/z=413 (M^+H)$

[0163] (2) 将2-溴-1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(800mg, 1.93mmol)、吡啶-3-基硼酸(366mg, 3.0mmol)、碳酸铯(1.06g, 3.0mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(245mg, 0.3mmol)溶于二噁烷(19mL)和水(1mL)的混合溶剂中,在氮气氛下、在100℃下加热搅拌5小时。冷却后,加入乙酸乙酯进行提取,将有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。将所得的残渣用柱色谱纯化,得到1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A267, 0.63g)。

ESI-MS $m/z=412 (M^+H)$

[0164] (3) 将1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(0.63g, 1.53mmol)溶于THF(6mL)和甲醇(6mL)和水(3mL)的混合溶剂,加入1M氢氧化钠水溶液(3mL, 3.0mmol),在60℃下搅拌3小时。冷却后,加入1M盐酸(3mL, 3.0mmol)中和,馏去有机溶剂。用乙酸乙酯提取,将有机层用饱和食盐水洗涤,将有机层用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。将所得的残渣利用常规方法纯化,得到1-((4-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A7, 0.26g)。

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.72 (1H, d, J=2.0Hz), 8.60 (1H, dd, J=4.9, 2.0Hz), 7.997.93 (2H, m), 7.47-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, t, J=8.0Hz), 6.87 (1H, s), 6.05 (2H, s), 2.60 (3H, s)。

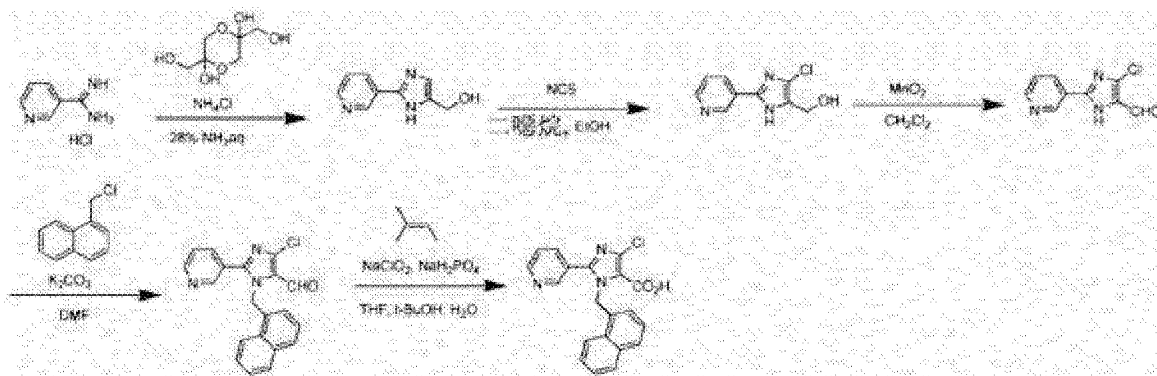
HPLC保留时间=7.76min

Pred. Mass=384.0568 (M^+H , C₁₉H₁₄ClN₃O₂S)

Obs. Mass=384.0564 (M^+H)

[0165] [实施例3] 4-氯-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A9)的制造(方案D)

[化51]



(1) 将3-脒基吡啶盐酸盐(10g, 63.5mmol)、二羟基丙酮二聚体(11.43g, 63.5mmol)、氯化铵(17g, 317mmol)溶于28%氨水(100mL),在80℃下搅拌2小时。反应后,加入饱和食盐水(50mL),将水层用乙酸乙酯和THF的混合溶剂提取3次。用无水硫酸钠干燥,浓缩,由此得到粗体后,用乙腈和己烷洗涤,由此得到(2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(3g)。

ESI-MS $m/z=176 (M^+H)$

[0166] (2) 将(2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)甲醇(2.1g, 12mmol)溶于乙醇(30mL)和1,4-二噁烷(30mL)的混合溶剂,加入N-氯琥珀酰亚胺(1.6g, 12mmol),在室温下搅拌48小时。反应后,加入水(50mL)和饱和食盐水(50mL),使用乙酸乙酯和THF的混合溶剂提取2次。用无水硫酸钠进行干燥后浓缩,利用柱色谱纯化,得到(4-氯-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)甲

醇(600mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.16 (1H, s), 9.09 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.54 (1H, dd, $J=4.9$, 1.5Hz), 8.24 (1H, dt, $J=8.1$, 2.0Hz), 7.47 (1H, dd, $J=7.8$, 4.9Hz), 5.31 (1H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.45 (2H, d, $J=4.9\text{Hz}$)。

ESI-MS $m/z=210$ (M^++H)

[0167] (3) 将4-氯-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基) 甲醇(600mg, 2.86mmol) 悬浮于二氯甲烷(7mL), 加入二氧化锰(4g, 46mmol), 在室温下搅拌20小时。反应后, 使用硅藻土过滤后浓缩, 得到4-氯-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛(460mg)。不进行进一步纯化, 直接用于下一反应。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 14.22 (1H, s), 9.72 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=7.8$, 4.9Hz)。

ESI-MS $m/z=208$ (M^++H)

[0168] (4) 将4-氯-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛(50mg, 0.241mmol) 溶于DMF(1mL), 向该溶液中加入碳酸钾(66.6mg, 0.482mmol) 和1-(氯甲基) 萘(51.0mg, 0.289mmol), 在80℃下加热搅拌5小时。反应后, 加入水(5mL), 用乙酸乙酯(5mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥后进行浓缩, 得到4-氯-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛(100mg)。不进行进一步纯化, 直接用于下一反应。

ESI-MS $m/z=348$ (M^++H)

[0169] (5) 将4-氯-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛(100mg) 和2-甲基-2-丁烯(141mg, 2mmol) 溶于THF(1mL) 和叔丁醇(1mL), 向其中滴加次氯酸钠(221mg, 2.44mmol) 和磷酸二氢钠(292mg, 1.87mmol) 的水溶液(2mL), 在室温下搅拌6小时。反应后, 加入水(5mL), 用乙酸乙酯(5mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后, 利用HPLC纯化, 得到4-氯-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A9, 2.53mg)。

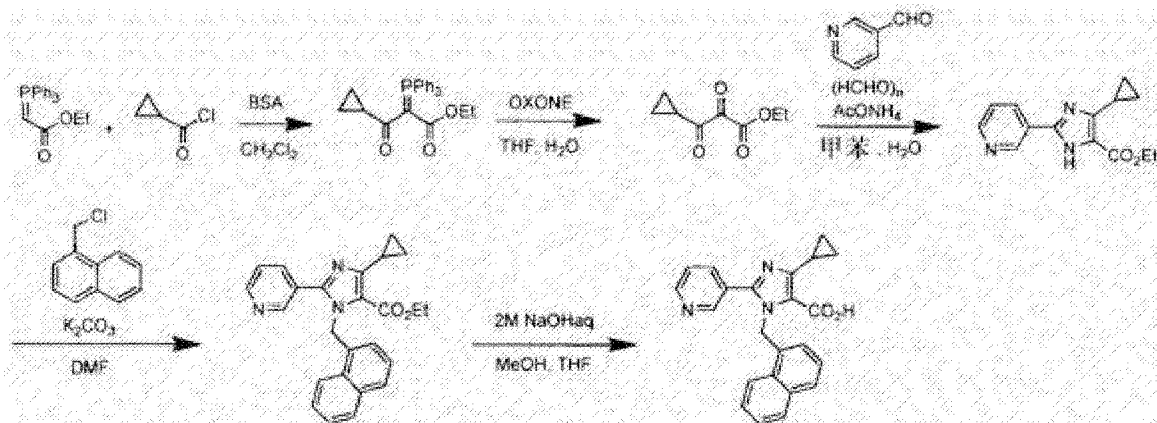
HPLC保留时间=8.52min

Pred. Mass=364.0847 (M^++H , $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$)

Obs. Mass=364.0847 (M^++H)

[0170] [实施例4] 4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A11)的制造(方案B)

[化52]



(1) 将2-(三苯基膦烯基)乙酸乙酯(16.3g, 47mmol)溶于二氯甲烷(160mL), 在冰冷却下, 加入环丙烷羰基氯(5.4g, 51mmol)和N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(BSA)(11.9g, 58mmol), 在室温下搅拌3小时。反应后, 加入水(100mL), 将水层用二氯甲烷提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 由此得到3-环丙基-3-氧代-2-(三苯基膦烯基)丙酸乙酯(19.0g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.67-7.40 (15H, m), 3.74 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.35-3.33 (1H, m), 0.85-0.81 (2H, m), 0.71-0.67 (2H, m), 0.65 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$)。

ESI-MS $m/z=417$ (M^++H)

[0171] (2) 将3-环丙基-3-氧代-2-(三苯基膦烯基)丙酸乙酯(19.0g, 47mmol)溶于四氢呋喃(300mL)和水(200mL), 在冰冷却下, 加入过硫酸氢钾(Oxone)(34.7g, 56mmol), 在室温搅拌4小时。反应后, 过滤不溶物, 将固体用乙酸乙酯洗涤, 浓缩该滤液, 馏去溶剂。将水层用乙酸乙酯(100mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。将浓缩而得到的残渣用柱色谱纯化, 由此得到3-环丙基-2,3-二氧化丙酸乙酯(7.47g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.34 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 2.16-2.11 (1H, m), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.25-1.22 (2H, m), 1.15-1.10 (2H, m)。

[0172] (3) 将3-环丙基-2,3-二氧化丙酸乙酯(500mg, 2.9mmol)、烟碱醛(315mg, 2.9mmol)、乙酸铵(2.26g, 29mmol)溶于甲苯(4mL)和水(2mL), 在70℃下加热搅拌3小时。反应后, 将浓缩甲苯所得的残渣利用常规方法进行纯化, 由此得到4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(416mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 13.07 (1H, brs), 9.16 (1H, brs), 8.56 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 8.33 (1H, brs), 7.46 (1H, dd, $J=7.8, 4.9\text{Hz}$), 4.30 (2H, brs), 2.59 (1H, brs), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 0.97 (4H, brs)。

ESI-MS $m/z=258$ (M^++H)

[0173] (4) 将4-环丙基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(50mg, 0.194mmol)溶于DMF(1mL), 向该溶液中加入碳酸钾(53.7mg, 0.389mmol)和1-(氯甲基)萘(41.2mg, 0.233mmol), 在90℃下搅拌3小时。反应后, 加入水(5mL), 用乙酸乙酯(5mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A268, 40mg)。

ESI-MS $m/z=398$ (M^++H)

[0174] (5) 将4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(40mg)溶于THF(1mL)和甲醇(0.5mL)的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液(0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌3小时。反应后, 加入2M盐酸(0.2mL, 0.4mmol)中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到4-环丙基-1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A11, 30mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 8.62 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.56 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.05-7.95 (2H, m), 7.89-7.82 (2H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.38 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.05 (2H, s), 2.78-2.71 (1H, m), 1.04-0.96 (4H, m)。

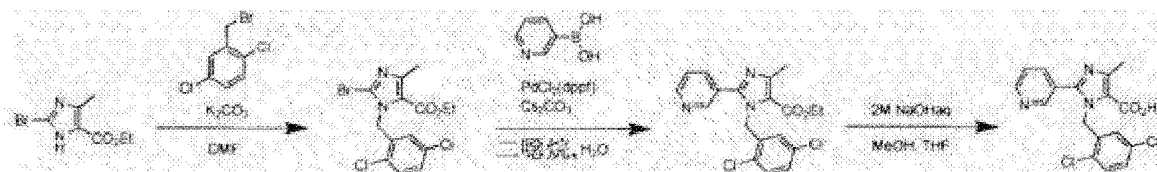
HPLC保留时间=8.28min

Pred.Mass=370.1550 (M^++H , C₂₀H₁₉N₃O₂)

Obs.Mass=370.1548 (M^+H)

[0175] [实施例5] 1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13)的制造(方案A)

[化53]



(1) 将实施例1(1)中记载的2-溴-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(2.75g, 11.81mmol)溶于DMF(20mL), 加入碳酸钾(3.26g, 23.62mmol)和2,5-二氯苄基溴(3.4g, 14.17mmol), 在90℃下搅拌3小时。反应后, 加入水(50mL), 用乙酸乙酯(50mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.72g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.34 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.56 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

ESI-MS $m/z=391$ (M^+H)

[0176] (2) 将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1g, 2.55mmol)、吡啶-3-基硼酸(627mg, 5.1mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (467mg, 0.64mmol)、碳酸铯(1.66g, 5.1mmol)溶于1,4-二噁烷(7mL)和水(1.5mL)的混合溶剂, 将该溶液在氮气氛围下、在100℃下搅拌3小时。反应后, 加入水(50mL), 用乙酸乙酯(50mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A269, 565mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.69-8.66 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.26-7.22 (1H, m), 6.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.53 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.65 (3H, s), 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$)。

ESI-MS $m/z=390$ (M^+H)

[0177] (3) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(859mg, 2.2mmol)溶于THF(8mL)和甲醇(3mL)的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液(2.2mL, 4.4mmol), 在50℃下搅拌3小时。反应后, 加入2M盐酸(2.2mL, 4.4mmol)中和, 浓缩。将残渣利用常规方法纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A13, 393mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.01 (1H, s), 8.64-8.61 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.52-7.44 (2H, m), 7.37 (1H, dd, $J=8.5, 2.2\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.55 (2H, s), 2.49 (3H, s)。

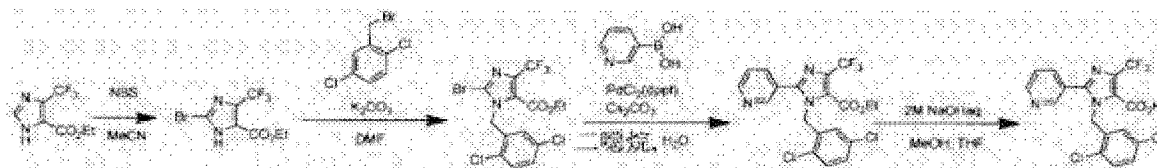
HPLC保留时间=7.33min

Pred.Mass=362.0458 (M^+H , $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$)

Obs.Mass=362.0455 (M^+H)

[0178] [实施例6] 1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A19)的制造(方案A)

[化54]



(1) 将文献公知 (例如, ジャーナル・オブ・メデイシナルケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 2011年、54卷、7621页-7638页) 的4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (5.73g, 27mmol) 溶于乙腈 (100mL), 加入N-溴琥珀酰亚胺 (5.88g, 33mmol), 在50℃下搅拌2小时。反应后, 馏去乙腈, 加入饱和碳酸氢钠水 (50mL), 用乙酸乙酯 (50mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸镁干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-溴-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (5.71g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.44 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$) .

ESI-MS $m/z=287$ (M^++H)

[0179] (2) 将2-溴-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (1.57g, 5.47mmol) 溶于DMF (11mL), 加入碳酸钾 (1.51g, 10.9mmol) 和2,5-二氯苄基溴 (1.58g, 6.56mmol), 在90℃下搅拌3小时。反应后, 加入水 (50mL), 用乙酸乙酯 (50mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (2.07g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26-7.23 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.66 (2H, s), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$) .

ESI-MS $m/z=445$ (M^++H)

[0180] (3) 将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (2.05g, 4.6mmol)、吡啶-3-基硼酸 (847mg, 6.89mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (673mg, 0.92mmol)、碳酸铯 (2.99g, 9.19mmol) 溶于1,4-二噁烷 (13mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂, 在氮气氛围下、在100℃下搅拌3小时。反应后, 加入水 (50mL), 用乙酸乙酯 (50mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (化合物A270, 1.42g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 7.85-7.81 (1H, m), 7.41-7.35 (2H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.60 (2H, s), 4.33 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$) .

ESI-MS $m/z=444$ (M^++H)

[0181] (4) 将1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (1.42g, 3.2mmol) 溶于THF (13mL) 和甲醇 (3mL) 的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (3.2mL, 6.4mmol), 在50℃下搅拌3小时。反应后, 加入2M盐酸 (3.2mL, 6.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用常规方法纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-4-三氟甲基-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A19, 683mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 14.13 (1H, s), 8.70-8.66 (2H, m), 7.92 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.53-7.47 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.60 (2H, s) .

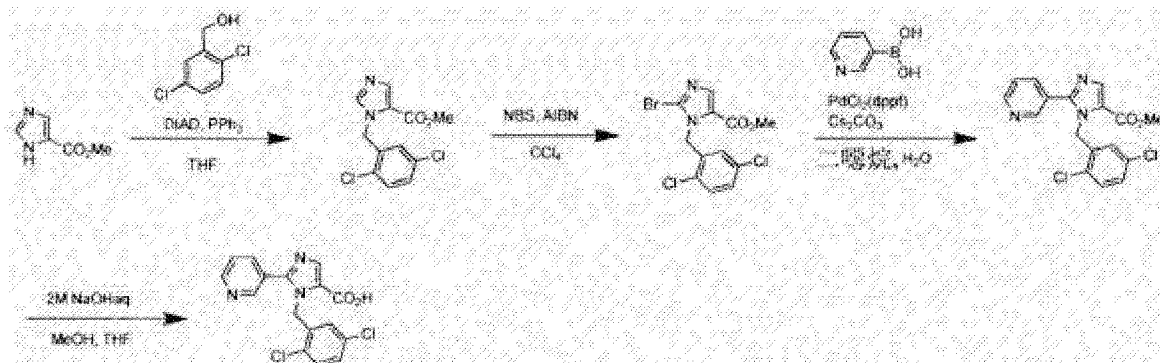
HPLC保留时间=9.32min

Pred.Mass=416.0175 (M^+H , $C_{17}H_{10}Cl_2F_3N_3O_2$)

Obs.Mass=416.0175 (M^+H)

[0182] [实施例7] 1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A45)的制造(方案C)

[化55]



(1) 将1H-咪唑-4-甲酸甲酯(1g, 7.93mmol)、(2,5-二氯苄基) 甲醇(1.68g, 9.52mmol)、三苯基膦(3.12g, 11.89mmol)溶于THF(15mL),向其中滴加DIAD(2.4g, 11.89mmol)的甲苯溶液,在50℃下搅拌2小时。反应后,加入水(50mL),用乙酸乙酯(50mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(4g)。

1H -NMR(CDC13) δ : 7.83(1H, s), 7.67(1H, s), 7.36(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.24(1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.78(1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.61(2H, s), 3.83(3H, s)。

ESI-MS $m/z=285$ (M^+H)

[0183] (2) 将1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(2.4g)、2,2'-偶氮双(异丁腈)(AIBN)(69mg, 0.421mmol)溶于四氯化碳(20mL),向其中加入N-溴琥珀酰亚胺(3g, 16.83mmol),在50℃下搅拌20小时。反应后,加入水(50mL),用二氯甲烷(50mL)提取2次。将有机层用硫代硫酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(890mg)。

1H -NMR(CDC13) δ : 7.83(1H, s), 7.36(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.21(1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 6.34(1H, d, $J=2.4$ Hz), 5.66(2H, s), 3.82(3H, s)。

ESI-MS $m/z=363$ (M^+H)

[0184] (3) 在氮气氛下,将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(100mg, 0.275mmol)、吡啶-3-基硼酸(67.5mg, 0.55mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (40.2mg, 0.055mmol)、碳酸铯(179mg, 0.55mmol)溶于1,4-二噁烷(1mL)和水(0.2mL)的混合溶剂,在100℃下搅拌20小时。反应后,加入水(5mL),用乙酸乙酯(5mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物A271, 15mg)。

ESI-MS $m/z=362$ (M^+H)

[0185] (4) 将1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(15mg)溶于THF(1mL)、甲醇(0.5mL),向其中加入2M氢氧化钠水溶液(0.2mL, 0.4mmol),在50℃下搅拌3小时。反应后,加入2M盐酸(0.2mL, 0.4mmol)中和,浓缩。将残渣利用HPLC纯化,得到1-(2,5-二

氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A45,9.43mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.71 (2H, s), 7.98 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.57-7.49 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.65 (2H, s)。

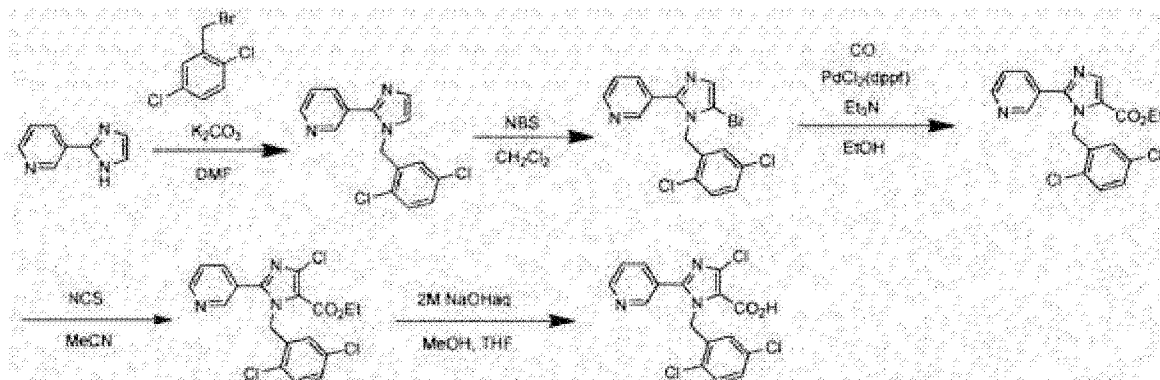
HPLC保留时间=7.25min

Pred. Mass=348.0301 ($M^+ + H$, $C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2$)

Obs. Mass=348.0296 ($M^+ + H$)

[0186] [实施例8] 4-氯-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A88)的制造(方案D)

[化56]



(1) 将文献公知的3-(1H-咪唑-2-基)吡啶(10g, 68.9mmol)溶解于DMF(70mL), 向其中加入碳酸钾(19g, 138mmol)和2,5-二氯苄基溴(19.83g, 83mmol), 在室温下搅拌7小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯(100mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 进行柱纯化, 得到3-(1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(12.49g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.71 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 7.92 (1H, dt, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 7.52-7.36 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.41 (2H, s)。

ESI-MS $m/z=304$ ($M^+ + H$)

[0187] (2) 将3-(1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(6.4g, 21.1mmol)溶于二氯甲烷(65mL), 向其中加入N-溴琥珀酰亚胺(3.76g, 21.1mmol), 在室温下搅拌16小时。反应后, 加入水, 用二氯甲烷(100mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 进行柱纯化, 得到3-(5-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(3.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.67-8.63 (2H, m), 7.80 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.40-7.33 (3H, m), 7.30-7.26 (1H, m), 6.64 (1H, s), 5.28 (2H, s)。

ESI-MS $m/z=382$ ($M^+ + H$)

[0188] (3) 在氮气氛围下, 将3-(5-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(1.74g, 4.54mmol)、PdCl₂(dppf)(500mg, 0.68mmol)、三乙基胺(5.4mL, 39.1mmol)溶于乙醇(10mL), 用CO气体置换后, 在70℃下搅拌16小时。反应后, 浓缩溶剂, 向残渣中加入水(20mL), 用乙酸乙酯(30mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A272, 1.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72–8.67 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.82 (1H, td, $J=5.0, 2.8\text{Hz}$), 7.39–7.34 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.61 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.31 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$).

ESI-MS $m/z=376$ (M^++H)

[0189] (4) 将1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(100mg, 0.266mmol)溶于乙腈(0.5mL),向其中加入N-氯琥珀酰亚胺(71mg, 0.532mmol),在60℃下搅拌2小时。反应后,加入水(5mL),用乙酸乙酯(5mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到4-氯-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A273, 100mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.72–8.67 (2H, m), 7.83 (1H, dt, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 7.40–7.35 (2H, m), 7.26 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.58 (2H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$).

ESI-MS $m/z=410$ (M^++H)

[0190] (5) 将4-氯-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(100mg)溶于THF(1mL)、甲醇(0.5mL),向其中加入2M氢氧化钠水溶液(0.2mL, 0.4mmol),在50℃下搅拌3小时。反应后,加入2M盐酸(0.2mL, 0.4mmol)中和,浓缩。将残渣利用HPLC纯化,得到4-氯-1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A88, 71mg)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.57 (1H, s), 8.69–8.64 (2H, m), 7.88 (1H, dt, $J=8.1, 2.0\text{Hz}$), 7.53–7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.57 (2H, s).

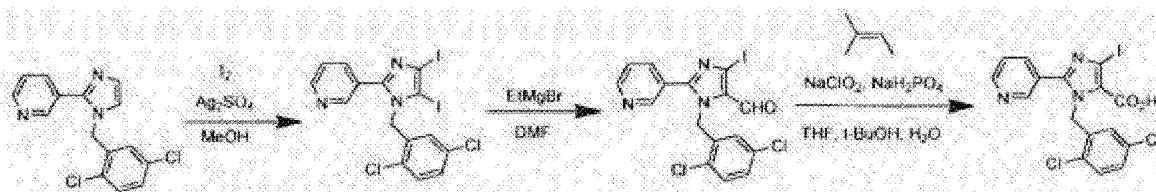
HPLC保留时间=8.74min

Pred. Mass = 381.9911 (M^++H , $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2$)

Obs. Mass = 381.9908 (M^++H)

[0191] [实施例9] 1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A90)的制造(方案F)

[化57]



(1) 在实施例8中得到的3-(1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(16.1g, 52.9mmol)溶于甲醇(250mL),向其中加入碘(26.9g, 106mmol)、硫酸银(16.5g, 52.9mmol),在50℃下搅拌1小时。放冷后,加入碘(13.4g, 52.9mmol)、硫酸银(8.2g, 26.4mmol),在50℃下进一步搅拌1小时。反应后,用甲醇过滤后,浓缩。向残渣中加入硫代硫酸钠水溶液、碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷(100mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后,进行柱纯化,得到3-(1-(2,5-二氯苄基)-4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)吡啶(5.1g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.67–8.62 (2H, m), 7.81 (1H, dt, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$), 7.40–7.27 (3H, m), 6.66 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.32 (2H, s).

ESI-MS $m/z=556$ (M^++H)

[0192] (2) 在氮气氛围下,将3-(1-(2,5-二氯苄基)-4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)吡啶(3.87g,

6.96mmol) 溶于DMF (130mL), 在0℃下用10分钟滴加EtMgBr 1M THF溶液 (13.9mL, 13.9mmol)。直接再搅拌10分搅拌后, 在室温下搅拌1小时。向反应液中加入水, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后, 进行柱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛 (2.5g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.69 (1H, s), 8.74-8.68 (2H, m), 7.84 (1H, dt, $J=8.1, 1.7\text{Hz}$), 7.42-7.36 (2H, m), 7.27-7.25 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.61 (2H, s)。

ESI-MS $m/z=458$ ($M^+ + H$)

[0193] (3) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛 (50mg, 0.109mmol) 和2-甲基-2-丁烯 (23mg, 0.33mmol) 溶于THF (0.5mL) 和叔丁醇 (0.5mL), 向其中滴加次氯酸钠 (30mg, 0.332mmol) 和磷酸二氢钠 (51mg, 0.327mmol) 的水溶液 (0.25mL), 在室温下搅拌16小时。反应后, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯 (1mL) 提取2次。将有机层用硫酸钠干燥。浓缩后, 利用HPLC纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A90, 14.2mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.69-8.64 (2H, m), 7.90 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.54-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.57 (2H, s)。

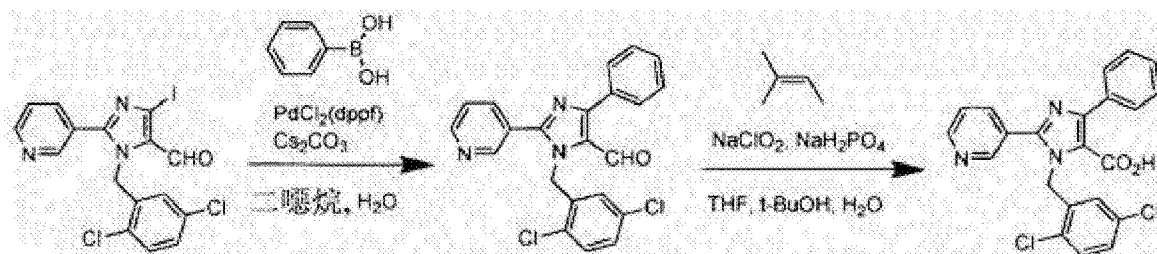
HPLC保留时间=8.71min

Pred.Mass=473.9268 ($M^+ + H$, C₁₆H₁₀Cl₂IN₃O₂)

Obs.Mass=473.9277 ($M^+ + H$)

[0194] [实施例10] 1-(2,5-二氯苄基)-4-苯基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A91) 的制造 (方案F)

[化58]



(1) 在氮气氛下, 将1-(2,5-二氯苄基)-4-碘-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛 (69mg, 0.151mmol)、苯基硼酸 (22mg, 0.180mmol)、PdCl₂(dppf) (11mg, 0.015mmol)、碳酸铯 (100mg, 0.31mmol) 溶于1,4-二噁烷 (2mL) 和水 (0.5mL) 的混合溶剂, 在100℃下搅拌1小时。反应后, 加入水 (5mL), 用乙酸乙酯 (5mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-苯基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛 (48.3mg)。

ESIMS $m/z=408$ ($M^+ + H$)

[0195] (2) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-苯基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲醛 (48.3mg, 0.118mmol) 和2-甲基-2-丁烯 (25mg, 0.36mmol) 溶于THF (0.5mL) 和叔丁醇 (0.5mL), 向其中滴加次氯酸钠 (32mg, 0.354mmol) 和磷酸二氢钠 (55mg, 0.352mmol) 的水溶液 (0.25mL), 在室温下搅拌16小时。反应后, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯 (1mL) 提取2次。将有机层用硫酸钠干燥。浓缩后, 利用HPLC纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-苯基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-

5-甲酸(化合物A91, 20mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.73 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.78-7.74 (2H, m), 7.54-7.50 (2H, m), 7.45-7.35 (4H, m), 6.73 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.61 (2H, s)。

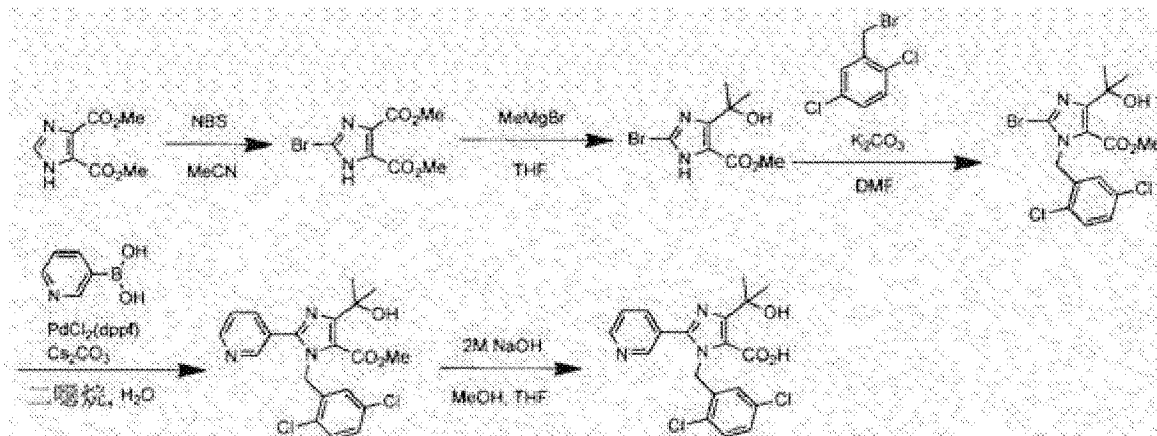
HPLC保留时间=9.08min

Pred. Mass=424.0614 ($M^+ + H$, $C_{22}H_{15}Cl_2N_3O_2$)

Obs. Mass=424.0602 ($M^+ + H$)

[0196] [实施例11] 1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A108)的制造(方案A)

[化59]



(1) 将1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(9.6g, 52mmol)溶于乙腈(200mL), 向其中加入N-溴琥珀酰亚胺(13.92g, 78mmol), 在50℃下搅拌4小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用硫化硫酸钠水溶液、饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 得到2-溴-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(8.3g)。不进行进一步纯化, 直接用于下一反应。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 10.56 (1H, s), 3.96 (6H, s)。

ESI-MS m/z = 263 ($M^+ + H$)

[0197] (2) 在氮气氛围下, 将2-溴-1H-咪唑-4,5-甲酸二甲基酯(2g, 7.6mmol)溶于THF(38mL)后, 在-10℃下, 用10分钟滴加MeMgBr 1M THF溶液(30mL)。再30分钟反应后, 加入氯化铵水溶液, 骤冷, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 进行柱纯化, 得到2-溴-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(830mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.78 (1H, s), 3.93 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.61 (3H, s)。

ESI-MS m/z = 263 ($M^+ + H$)

[0198] (3) 将2-溴-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(830mg, 3.15mmol)溶于DMF(3mL), 向其中加入碳酸钾(872mg, 6.31mmol)和2,5-二氯苄基溴(908mg, 3.79mmol), 在90℃下搅拌1小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(673mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.37 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, s), 5.55

(2H,s), 3.77 (3H,s), 1.65 (6H,s) .

ESI-MS $m/z=421$ (M^+H)

[0199] (4) 将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(100mg, 0.237mmol)、吡啶-3-基硼酸(58.2mg, 0.474mmol)、碳酸铯(154mg, 0.474mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (34.7mg, 0.047mmol) 溶于二噁烷(1mL) 和水(0.2mL) 的混合溶剂。将溶液在氮气氛下、在100下加热搅拌3小时。冷却后, 减压浓缩, 向残渣中加入乙酸乙酯, 将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。将残渣用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物A274, 71mg)。

ESI-MS $m/z=420$ (M^+H)

[0200] (5) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(71mg, 0.169mmol) 溶于THF(1mL)、甲醇(0.5mL), 向其中加入2M氢氧化钠水溶液(0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌2小时。反应后, 加入2M盐酸(0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化。得到1-(2,5-二氯苄基)-4-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A108, 61mg)。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.71-8.65 (2H,m), 7.91 (1H,d, $J=7.8$ Hz), 7.56-7.48 (2H,m), 7.39 (1H,dd, $J=8.5, 2.2$ Hz), 6.56 (1H,d, $J=1.5$ Hz), 5.59 (2H,s), 1.62 (6H,s) .

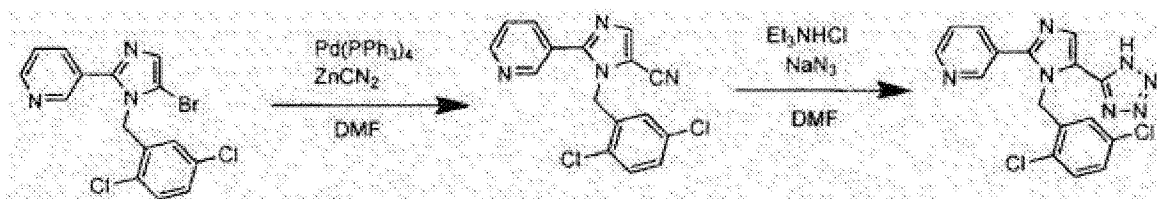
HPLC保留时间=8.16min

Pred.Mass=406.0720 (M^+H , $C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$)

Obs.Mass=406.0725 (M^+H)

[0201] [实施例12] 3-(1-(2,5-二氯苄基)-5-(1H-四唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(化合物A110)的制造(方案G)

[化60]



(1) 在氮气氛下, 将在实施例8所得的3-(5-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(300mg, 0.784mmol)、 $ZnCN_2$ (138mg, 1.174mmol)、四三苯基膦钯(272mg, 0.117mmol) 溶于DMF(3mL), 在100℃下搅拌16小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯(10mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 进行柱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲腈(83mg)。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 8.74-8.71 (2H,m), 7.92 (1H,s), 7.86 (1H,dt, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7.43-7.38 (2H,m), 7.31 (1H,dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.67 (1H,d, $J=2.4$ Hz), 5.41 (2H,s) .

ESI-MS $m/z=329$ (M^+H)

[0202] (2) 将1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲腈(83mg, 0.252mmol) 溶于DMF(1mL), 向其中加入三乙基胺盐酸盐(34.7mg, 0.252mmol)、叠氮化钠(82mg, 1.26mmol), 在140℃下搅拌3小时。过滤反应液后, 进行基于HPLC的纯化, 得到3-(1-(2,5-二氯苄基)-5-(1H-四唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)吡啶(化合物A110, 80mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69-8.65 (1H, m), 8.00-7.96 (2H, m), 7.56-7.48 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.83 (2H, s).

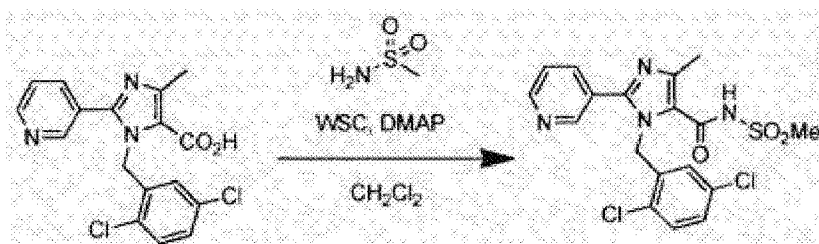
HPLC保留时间=7.97min

Pred. Mass=372.0526 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{11}Cl_2N_2$)

Obs. Mass=372.0527 ($M^+ + H$)

[0203] [实施例13] 1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-N-(甲基磺酰基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺(化合物A111)的制造(方案A)

[化61]



(1) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸(30mg, 0.083mmol)、甲烷磺酰胺(15.76mg, 0.166mmol)、DMAP(20.24mg, 0.166mmol)溶于二氯甲烷(1mL), 加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(WSC)(31.8mg, 0.166mmol), 在室温下搅拌16小时。进行基于HPLC的纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-N-(甲基磺酰基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酰胺(化合物A111, 18mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.74 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, dd, $J=4.9, 2.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, dt, $J=8.0, 1.8\text{Hz}$), 7.58-7.53 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.5, 2.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.50 (2H, s), 3.13 (3H, s), 2.45 (3H, s).

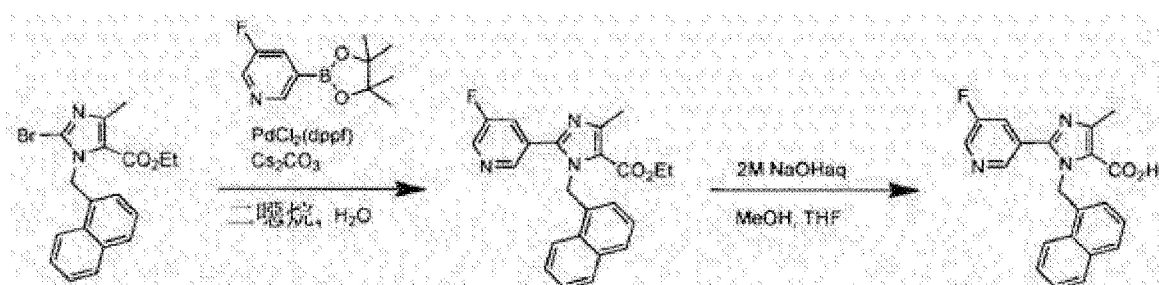
HPLC保留时间=7.76min

Pred. Mass=439.0393 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_3S$)

Obs. Mass=439.0397 ($M^+ + H$)

[0204] [实施例14] 2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A119)的制造(方案A)

[化62]



(1) 将实施例1(2)中记载的2-溴-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.26g, 3.39mmol)、3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶(800mg, 3.59mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (496mg, 0.678mmol)、碳酸铯(2.2g, 6.78mmol)溶于1,4-二噁烷(9mL)和水(2mL)的混合溶剂, 在氮气氛围下、在100℃下搅拌3小时。反应后, 加入水(50mL), 用乙酸乙酯(50mL)提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后

用柱色谱纯化,得到2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A275,1.2g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.53 (1H, s), 8.44 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.94-7.85 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63-7.53 (3H, m), 7.38 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 6.06 (2H, s), 4.14 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 2.67 (3H, s), 1.09 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

ESI-MS $m/z=390$ (M^++H)

[0205] (2) 将2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(1.2g, 3.08mmol)溶于THF(12mL)和甲醇(3mL)的混合溶剂,向其中加入2M氢氧化钠水溶液(3mL, 6mmol),在40℃下搅拌3小时。反应后,加入2M盐酸(3mL, 6mmol)中和后,浓缩,将残渣利用常规方法纯化,得到2-(5-氟吡啶-3-基)-4-甲基-1-(萘-1-基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A119, 648mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12.95 (1H, s), 8.58 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.48 (1H, s), 8.06-7.95 (2H, m), 7.85-7.80 (2H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.12 (2H, s), 2.53 (3H, s)。

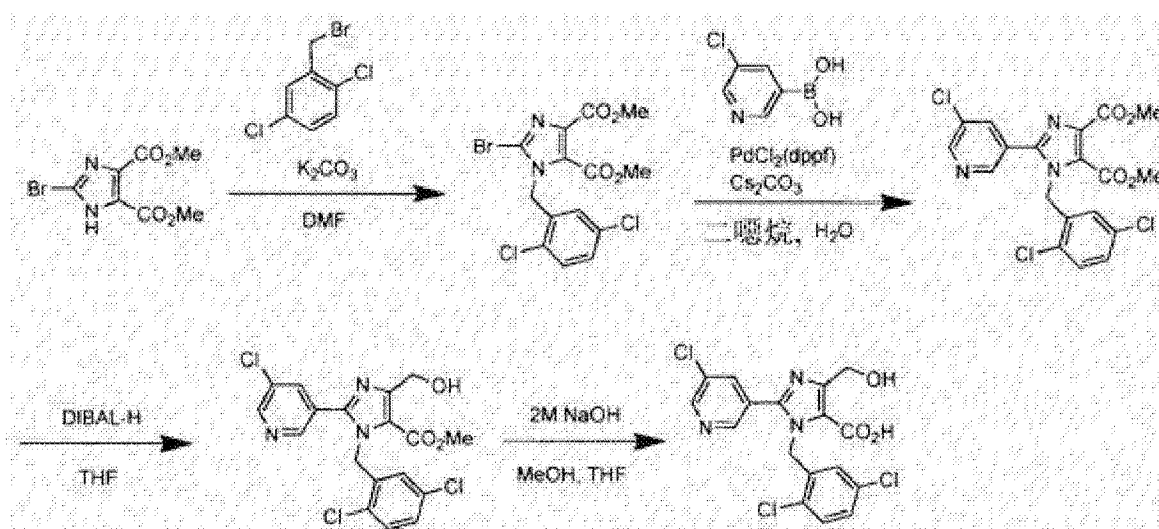
HPLC保留时间=8.53min

Pred. Mass=362.1299 (M^++H , $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$)

Obs. Mass=362.1300 (M^++H)

[0206] [实施例15] 2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A191)的制造(方案E)

[化63]



(1) 将实施例11所得的2-溴-1H-咪唑-4,5-甲酸二甲基酯(1.1g, 4.18mmol)溶于DMF(4mL),向其中加入碳酸钾(1.15g, 8.36mmol)和2,5-二氯苄基溴(1.3g, 5.44mmol),在100℃下搅拌2小时。反应后,加入水,用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(1.54g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.36 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.54 (2H, s), 3.96 (3H, s), 3.85 (3H, s)。

ESI-MS $m/z=421$ (M^++H)

[0207] (2) 将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(300mg, 0.711mmol)、(5-氯吡啶-3-基)硼酸(244mg, 1.422mmol)、碳酸铯(463mg, 1.422mmol)、PdCl₂(dppf)(104mg, 0.142mmol)溶于二噁烷(2mL)和水(0.5mL)的混合溶剂。将该溶液在氮气氛下、在100下加热搅拌3小时。冷却后,减压浓缩,向残渣中加入乙酸乙酯,将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。将残渣利用柱色谱纯化,得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(化合物A276, 168mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.66 (1H, d, J=2.0Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.91 (1H, t, J=2.0Hz), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.29-7.26 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=2.4Hz), 5.51 (2H, s), 3.99 (3H, s), 3.86 (3H, s)。

ESI-MS m/z=454 (M⁺+H)

[0208] (3) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-4,5-二甲酸二甲基酯(168mg, 0.369mmol)溶于THF(3mL)后,在氮气氛下在-40℃下用5分钟滴加氢化二异丁基铝(DIBAL-H) 1M溶液(0.739mL, 0.739mmol)后,直接搅拌5小时。升温至室温后,用氯化铵水溶液骤冷,加入水,用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸钠进行干燥。浓缩后用柱色谱纯化,得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(化合物A277, 57mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.65 (1H, d, J=2.4Hz), 8.50 (1H, d, J=2.0Hz), 7.91 (1H, t, J=2.2Hz), 7.39 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.63 (1H, d, J=2.4Hz), 5.59 (2H, s), 4.99-4.96 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.21 (1H, t, J=5.6Hz)。

ESI-MS m/z=426 (M⁺+H)

[0209] (4) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯(57mg, 0.134mmol)溶解THF(1mL)、甲醇(0.5mL),向其中加入2M氢氧化钠水溶液(0.2mL, 0.4mmol),在50℃下搅拌2小时。反应后,加入2M盐酸(0.2mL, 0.4mmol)中和,浓缩。将残渣利用HPLC纯化,得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A191, 35mg)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.72 (1H, d, J=2.4Hz), 8.56 (1H, d, J=2.0Hz), 8.04 (1H, t, J=2.0Hz), 7.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.60 (1H, d, J=2.4Hz), 5.64 (2H, s), 4.71 (2H, s)。

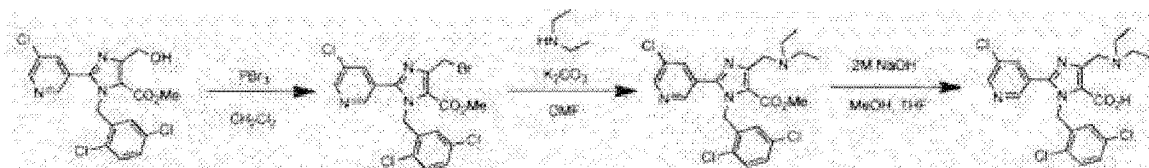
HPLC保留时间=8.81min

Pred.Mass=412.0017 (M⁺+H, C₁₇H₁₂Cl₃N₃O₃)

Obs.Mass=412.0018 (M⁺+H)

[0210] [实施例16] 2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-((二乙基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A193)的制造(方案E)

[化64]



(1) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯

(500mg, 1.17mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 加入三溴化磷 (317mg, 1.17mmol), 在室温搅拌2小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次。用饱和食盐水进行洗涤后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 得到4-(溴甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (500mg)。不进行进一步纯化, 直接用于下一反应。

[0211] (2) 将4-(溴甲基)-2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (90mg, 0.184mmol) 溶解于DMF (1mL), 向其中加入碳酸钾 (50mg, 0.368mmol) 和二乙基胺 (26.9mg, 0.368mmol), 在40℃下搅拌3小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次后, 用无水硫酸钠进行干燥。浓缩有机层后, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-((二乙基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (化合物A278, 100mg)。不进行进一步纯化, 直接用于下一反应。

ESI-MS $m/z = 481 (M^+ + H)$

[0212] (3) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-((二乙基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (100mg) 溶解于THF (1mL)、甲醇 (0.5mL), 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌2小时。反应后, 加入2M盐酸 (0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-((二乙基氨基)甲基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A193, 55mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9.58 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.10 (1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.39 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 5.70 (2H, s), 4.60 (2H, d, $J = 4, 4\text{Hz}$), 3.35-3.19 (4H, m), 1.27 (6H, t, $J = 7.3\text{Hz}$) .

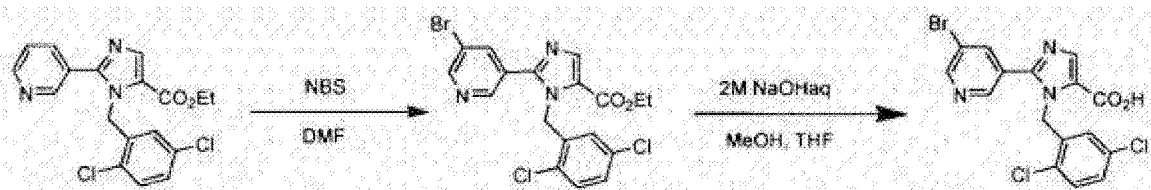
HPLC保留时间=8.55min

Pred. Mass = 467, 0803 ($M^+ + H$, $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$)

Obs. Mass = 467.0806 ($M^+ + H$)

[0213] [实施例17] 2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A205) 的制造 (方案C)

[化65]



(1) 将1-(2,5-二氯苄基)-2-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (50mg, 0.133mmol) 溶于DMF (1mL), 向其中加入N-溴琥珀酰亚胺 (48mg, 0.266mmol), 在100℃下搅拌2小时。反应后, 加入水 (5mL), 用乙酸乙酯 (5mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (化合物A279, 39mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.74 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.05-8.01 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.32 (3H, t, $J = 7, 3\text{Hz}$),

ESI-MS $m/z = 454 (M^+ + H)$

[0214] (2) 将2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (39mg) 溶于

THF (1mL)、甲醇 (0.5mL), 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌3小时。反应后, 加入2M盐酸 (0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到2-(5-溴吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A205, 23mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 13.23 (1H, s), 8.79 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.15 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.93 (1H, s), 7.51 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.70 (2H, s)。

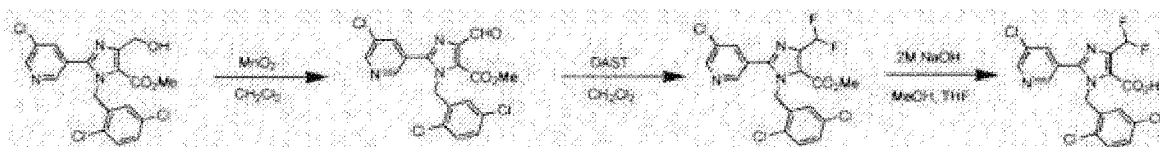
HPLC保留时间=9.99min

Pred. Mass=425.9406 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{10}BrCl_2N_3O_2$)

Obs. Mass=425.9404 ($M^+ + H$)

[0215] [实施例18] 2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A207) 的制造 (方案E)

[化66]



(1) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (620mg, 1.45mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL), 向其中加入二氧化锰 (1.426g, 16.41mmol), 在室温下搅拌96小时。反应后, 硅藻土过滤, 用二氯甲烷洗涤残渣。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (413mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 10.51 (1H, s), 8.68 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.98 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.66 (2H, s), 3.97 (3H, s)。

ESI-MS $m/z=424$ ($M^+ + H$)

[0216] (2) 在氮气氛围下, 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (100mg, 0.235mmol) 溶于二氯甲烷 (1mL), 向其中加入二乙基氨基三氟化硫 (DAST) (49.3mg, 0.306mmol), 在室温下搅拌6小时。反应后, 加入水, 加入碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (化合物A280, 86mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 8.67 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=54.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.63 (2H, s), 3.91 (3H, s)。

ESI-MS $m/z=446$ ($M^+ + H$)

[0217] (3) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (86mg) 溶于THF (1mL) 和甲醇 (0.5mL) 的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌7小时。反应后, 加入2M盐酸 (0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(二氟甲基)-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A207, 42mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 14.16 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.07

(1H, t, J=2.2Hz), 7.53-7.20 (3H, m), 6.75 (1H, d, J=2.4Hz), 5.66 (2H, s).

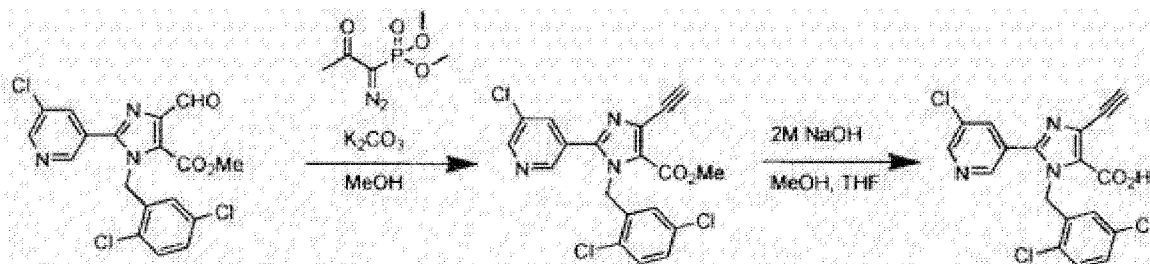
HPLC保留时间=11.04min

Pred.Mass=431.9879 (M^+ +H, $C_{17}H_{10}Cl_3F_2N_3O_2$)

Obs.Mass=431.9878 (M^+ +H)

[0218] [实施例19] 2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-乙炔基-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A209) 的制造 (方案E)

[化67]



(1) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲酰基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (70mg, 0.165mmol) 溶于甲醇 (2mL), 向其中加入碳酸钾 (45.6mg, 0.33mmol) 及 (1-二偶氮-2-氧代丙基) 磷酸二甲基酯 (44.3mg, 0.231mmol), 在室温下搅拌16小时。反应后, 加入水, 用乙酸乙酯提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-乙炔基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (化合物A281, 51mg)。

ESI-MS m/z =420 (M^+ +H)

[0219] (2) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-乙炔基-1H-咪唑-5-甲酸甲酯 (51mg) 溶于THF (1mL) 和甲醇 (0.5mL) 的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌3小时。反应后, 加入2M盐酸 (0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-乙炔基-1H-咪唑-5-甲酸 (化合物A209, 35mg)。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 13.59 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=2.0Hz), 8.57 (1H, d, J=1.5Hz), 8.06 (1H, t, J=2.2Hz), 7.48 (1H, d, J=8.3Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 6.73 (1H, s), 5.62 (2H, s), 4.44 (1H, s).

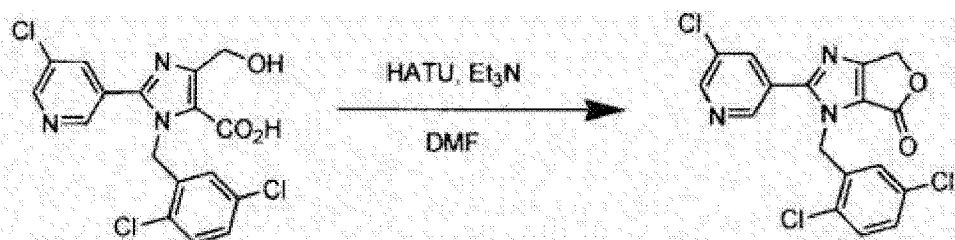
HPLC保留时间=10.67min

Pred.Mass=405.9911 (M^+ +H, $C_{18}H_{10}Cl_3N_3O_2$)

Obs.Mass=405.9922 (M^+ +H)

[0220] [实施例20] 2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑[3,4-d]咪唑-6(4H)-酮 (化合物A221) 的制造 (方案E)

[化68]



(1) 将2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-4-(羟基甲基)-1H-咪唑-5-甲酸

(100mg, 0.242mmol) 溶于DMF (1mL), 加入HATU (138mg, 0.364mmol)、三乙基胺 (49mg, 0.485mmol), 在室温下搅拌1小时。进行基于HPLC的纯化, 得到2-(5-氯吡啶-3-基)-1-(2,5-二氯苄基)-1H-咪唑[3,4-d]咪唑-6(4H)-酮(化合物A221, 38mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.79 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 8.75 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.23 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 7.47-7.37 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 5.51 (2H, s), 5.34 (2H, s)。

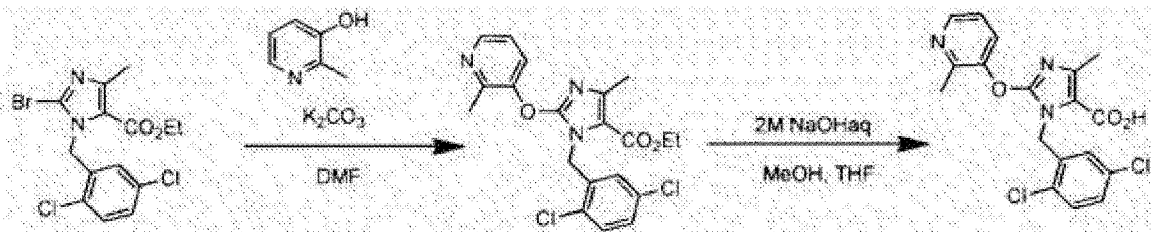
HPLC保留时间=11.16min

Pred. Mass=393.9911 ($M^+ + H$, $C_{17}H_{10}Cl_3N_3O_2$)

Obs. Mass=393.9911 ($M^+ + H$)

[0221] [实施例21] 1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A252)的制造(方案H)

[化69]



(1) 将2-溴-1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (60mg, 0.153mmol) 溶于DMF (1mL), 加入碳酸钾 (43mg, 0.306mmol) 和2-甲基吡啶-3-酚 (25mg, 0.23mmol), 在120℃下搅拌12小时。反应后, 加入水 (5mL), 用乙酸乙酯 (5mL) 提取2次。将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用硫酸钠干燥。浓缩后用柱色谱纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯(化合物A282, 44mg)。

ESI-MS $m/z=420$ ($M^+ + H$)

[0222] (2) 将1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸乙酯 (44mg, 0.105mmol) 溶于THF (1mL) 和甲醇 (0.5mL) 的混合溶剂, 向其中加入2M氢氧化钠水溶液 (0.2mL, 0.4mmol), 在50℃下搅拌7小时。反应后, 加入2M盐酸 (0.2mL, 0.4mmol) 中和, 浓缩。将残渣利用HPLC纯化, 得到1-(2,5-二氯苄基)-4-甲基-2-((2-甲基吡啶-3-基)氧基)-1H-咪唑-5-甲酸(化合物A252, 30mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8.43 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.58-7.40 (3H, m), 6.77 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 5.55 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

HPLC保留时间=8.20min

Pred. Mass=392.0563 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_3$)

Obs. Mass=392.0570 ($M^+ + H$)

[0223] 与上述的实施例1-实施例21中任一实施例同样操作, 合成化合物编号A1~A266。

[表13]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
22	A1	A	7.18	322.1552	322.1550	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 12.83 (1H, s), 8.63 (1H, dd, J = 2.2, 0.7 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.3, 4.9 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.16 (1H, s), 5.50 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s).
23	A3	A	9.55	372.1704	372.1707	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂	(CDCl ₃) δ: 8.78 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.93-7.85 (2H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.24-7.20 (1H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.03 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.67 (3H, s), 1.07 (3H, t, J = 7.1 Hz).
24	A4	A	7.02	358.1548	358.1550	C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂	
25	A5	A	7.78	364.1119	364.1114	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.77 (1H, dd, J = 2.0, 1.5 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.01 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 4.0 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.00 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.49 (3H, s).
26	A6	A	8.23	418.0828	418.0832	C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.98 (1H, dt, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.17 (1H, s), 5.75 (2H, s), 2.56 (3H, s).
27	A8	B	7.88	428.0062	428.0063	C ₂₇ H ₂₇ BrN ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.11 (2H, s), 2.54 (3H, s).

[表14]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
28	A10	B	7.76	358.1541	358.1550	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.59 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.04-7.91 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.56 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 6.56 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.08 (2H, s), 2.98 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.6 Hz).
29	A12	C	7.28	330.1234	330.1237	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₂	
30	A14	B	7.79	376.0618	376.0614	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 12.99 (1H, brs), 8.63 (2H, d, J = 3.4 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.51-7.45 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.49 (1H, s), 5.57 (2H, s), 2.92 (2H, dd, J = 14.9, 7.4 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz).
31	A15	B	8.50	388.0607	388.0614	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.63 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.80 (1H, dt, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.53 (2H, s), 2.74-2.68 (1H, m), 0.99-0.93 (4H, m).
32	A16	A	7.26	350.0952	350.0958	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.01 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.99-7.96 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.42-7.38 (2H, m), 7.04 (1H, s), 5.82 (2H, s), 2.53 (3H, s).
33	A17	A	7.93	358.1539	358.1550	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.0 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.95 (1H, dt, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.64-7.58 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.06 (2H, s), 2.61 (3H, s), 2.57 (3H, s).

[表15]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
34	A18	B	8.79	384.1700	384.1707	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.64 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.02 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64-7.57 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.02 (2H, s), 2.78-2.71 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.03-0.96 (4H, m).
35	A20	A	9.24	398.1104	398.1111	C ₂₁ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂	
36	A21	A	8.91	412.1274	412.1267	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₃ O ₂	
37	A22	A	9.06	404.0679	404.0675	C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₂ S	
38	A23	D	9.11	378.1018	378.1004	C ₂₃ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.67 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.12-7.97 (2H, m), 7.91 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.65-7.58 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.06 (2H, s), 2.61 (3H, s).
39	A24	B	8.19	372.1704	372.1707	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.05-7.92 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.40 (4H, m), 6.56 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.07 (2H, s), 3.78-3.71 (1H, m), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz).
40	A25	B	8.64	386.1860	386.1863	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.08-8.00 (2H, m), 7.94 (1H, dt, J = 7.5, 2.0 Hz), 7.65-7.56 (2H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.04 (2H, s), 3.78-3.71 (1H, m), 2.61 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 7 Hz).

[表16]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
41	A26	B	8.34	390.0770	390.0771	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.66-8.61 (2H, m), 7.85 (1H, dt, J = 8.1, 2.0 Hz), 7.52-7.46 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.56 (2H, s), 3.72-3.65 (1H, m), 1.26 (6H, d, J = 7Hz)
42	A27	A	9.64	438.0288	438.0285	C ₁₉ H ₁₁ ClF ₂ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.00-7.98 (2H, m), 7.51-7.46 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, s), 6.08 (2H, s)
43	A28	B	8.85	476.0213	476.0216	C ₁₉ H ₁₃ BrF ₂ N ₃ O ₂	
44	A29	A	8.77	412.1273	412.1267	C ₁₂ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂	
45	A30	A	9.76	412.1265	412.1267	C ₁₂ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂	
46	A31	B	9.78	481.9778	481.9780	C ₁₉ H ₁₁ BrF ₂ N ₃ O ₂ S	
47	A32	B	10.17	472.0548	472.0549	C ₂₀ H ₁₁ F ₂ N ₃ O ₂ S	
48	A33	B	8.72	410.0728	410.0725	C ₂₁ H ₁₄ ClN ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.72 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.00-7.98 (2H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.04 (2H, s), 2.77-2.70 (1H, m), 1.04-0.95 (4H, m)

[表17]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
49	A34	B	8.87	454.0212	454.0219	C ₂₂ H ₁₆ BrN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.79 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.11 (1H, dt, J = 8.1, 1.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.66-7.60 (2H, m), 7.29 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.00 (1H, s), 6.10 (2H, s), 2.78-2.71 (1H, m), 1.08-0.98 (4H, m).
50	A35	B	9.25	444.0978	444.0988	C ₂₂ H ₁₆ F ₃ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.85-7.84 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.02 (1H, s), 5.74 (2H, brs), 2.80-2.73 (1H, m), 0.99-0.96 (4H, m).
51	A36	B	8.14	376.1101	376.1114	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₂ S	
52	A37	B	8.53	412.0878	412.0881	C ₂₁ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.77 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 5.1, 1.7 Hz), 8.04-7.98 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.06 (2H, s), 3.78-3.71 (1H, m), 1.30 (6H, d, J = 7.3 Hz).
53	A38	B	8.66	456.0360	456.0376	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 2.4, 1.2 Hz), 8.06-8.01 (2H, m), 7.65 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, s), 6.11 (2H, s), 3.79-3.72 (1H, m), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz).
54	A39	B	9.01	446.1155	446.1145	C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.05 (1H, s), 5.74 (2H, brs), 3.80-3.69 (1H, m), 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz).

[表18]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H NMR
55	A40	B	8.02	378.1273	378.1271	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.66 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.04-7.96 (2H, m), 7.68 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 13.4, 1.5 Hz), 7.41-7.37 (2H, m), 6.98 (1H, s), 5.80 (2H, s), 3.75-3.68 (1H, m), 1.28 (6H, d, J = 6.8 Hz).
56	A41	A	6.85	346.0748	346.0753	C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.72-8.69 (2H, m), 7.95 (1H, dt, J = 7.5, 2.0 Hz), 7.58-7.50 (2H, m), 7.19 (1H, td, J = 8.5, 2.9 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 5.56 (2H, s), 2.51 (3H, t, J = 6.3 Hz).
57	A42	A	6.90	346.0750	346.0753	C ₁₇ H ₁₇ ClFN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.77 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.03 (1H, dt, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.40-7.33 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 9.5 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 5.61 (2H, s), 2.49 (3H, s).
58	A43	A	7.85	396.0718	396.0721	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.69 (2H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.70 (2H, q, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 6.93 (1H, s), 5.68 (2H, s), 2.52 (3H, d, J = 4.9 Hz).
59	A44	A	7.90	396.0726	396.0721	C ₁₈ H ₁₇ ClF ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68-8.65 (2H, m), 7.88 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 6.67 (1H, s), 5.70 (2H, s), 2.54 (3H, s).
60	A45	A	8.42	430.0991	430.0985	C ₁₈ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.63 (1H, dd, J = 4.9, 1.7 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (1H, dt, J = 7.8, 1.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 6.84 (1H, s), 5.78 (2H, s), 2.53 (3H, s).

[表19]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
61	A47	A	9.12	404.1599	404.1605	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₄	
62	A48	B	6.09	312.1136	312.1143	C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.71-8.68 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.31-7.27 (1H, m), 7.12-7.01 (2H, m), 6.83 (1H, t, J = 7.5 Hz), 5.72 (2H, s), 2.60 (3H, s)
63	A49	B	6.23	312.1143	312.1143	C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.73-8.69 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.61-7.56 (1H, m), 7.34-7.28 (1H, m), 6.99 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.75-6.71 (2H, m), 5.71 (2H, s), 2.62 (3H, s)
64	A50	B	6.26	312.1142	312.1143	C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.73-8.69 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 7.14-7.09 (2H, m), 6.95-6.90 (2H, m), 5.51 (2H, s), 2.50 (3H, s)
65	A51	B	6.65	328.0853	328.0847	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.71-8.63 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.53 (1H, m), 7.43-7.39 (1H, m), 7.30-7.25 (2H, m), 6.75-6.71 (1H, m), 5.71 (2H, s), 2.64 (3H, s)
66	A52	B	6.83	328.0844	328.0847	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.71-8.68 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 7.34-7.30 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 6.4 Hz), 5.62 (2H, s), 2.50 (3H, s)
67	A53	B	6.95	328.0832	328.0847	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.85-8.78 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.72-7.68 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.3 Hz), 5.76 (2H, s), 2.70 (3H, s)
68	A54	B	6.82	372.0339	372.0342	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₃ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.72-8.65 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 7.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.68 (2H, s), 2.65 (3H, s)

[表20]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
69	A55	B	7.00	372.0339	372.0342	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.61-8.57 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52-7.47 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.06 (1H, s), 6.85 (1H, d, J = 7.5 Hz), 5.73 (2H, s), 2.53 (3H, s).
70	A56	B	7.14	372.0330	372.0342	C ₁₇ H ₁₄ BrN ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.71-8.68 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.47 (3H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 5.58 (2H, s), 2.50 (3H, s).
71	A57	B	6.50	308.1386	308.1394	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.72-8.67 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.19-7.12 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.65 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.22 (3H, s).
72	A58	B	6.65	308.1383	308.1394	C ₁₅ H ₁₁ N ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.71-8.65 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.16 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.75 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.67 (2H, s), 2.61 (3H, s), 2.25 (3H, s).
73	A59	B	7.13	322.1552	322.1550	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.72-8.65 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.57-7.54 (1H, m), 7.23-7.12 (3H, m), 6.54 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.72 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.56 (2H, q, J = 7.6 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.5 Hz).
74	A60	B	7.31	362.1114	362.1111	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂	(CD300-d4) δ: 8.57-8.49 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.46-7.38 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.92 (2H, s), 2.59 (3H, s).
75	A61	B	7.42	362.1106	362.1111	C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.72-8.68 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.63-7.50 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 5.71 (2H, s), 2.50 (3H, s).

[表21]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	H-NMR
76	A62	B	7.47	378.1070	378.1060	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₂ O ₂	(CD3OD-d4) δ: 8.72-8.64 (2H, m), 7.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.60-7.54 (1H, m), 7.41-7.36 (1H, m), 7.33-7.27 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.76 (2H, s), 2.64 (3H, s)
77	A63	B	7.71	378.1061	378.1060	C ₁₉ H ₁₄ F ₃ N ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.72-8.68 (2H, m), 7.96 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.56-7.50 (1H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.93-6.87 (2H, m), 5.67 (2H, s), 2.50 (3H, s)
78	A64	B	5.73	319.1198	319.1190	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.76-8.67 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.56-7.52 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.75 (2H, s), 2.50 (3H, s)
79	A65	B	5.71	319.1191	319.1190	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.61-8.56 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.49-7.40 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.84 (2H, s), 2.44 (3H, s)
80	A66	A	8.78	394.1543	394.1550	C ₂₅ H ₁₉ N ₂ O ₂	
81	A67	A	8.96	412.0598	412.0614	C ₂₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₂	
82	A68	B	7.64	362.0456	362.0458	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(CD3OD-d4) δ: 8.73-8.69 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62-7.58 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (1H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.66 (2H, s), 2.61 (3H, s)
83	A69	B	6.88	362.0468	362.0458	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d6) δ: 8.68 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.26 (4H, m), 5.57 (2H, s), 2.38 (3H, s)
84	A70	B	7.52	362.0452	362.0458	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(CD3OD-d4) δ: 8.76-8.70 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.64-7.60 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.74 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.74 (2H, s), 2.66 (3H, s)

[表22]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
85	A71	B	7.72	362.0459	362.0458	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.70-8.69 (2H, m), 7.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.56-7.50 (2H, m), 6.94 (2H, s), 5.59 (2H, s), 2.50 (3H, s).
86	A72	B	6.16	346.0756	346.0753	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂	(CD3OD-d ₄) δ: 8.71-8.69 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.27-7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.92 (1H, t, J = 9.0 Hz), 5.98 (2H, s), 2.59 (3H, s).
87	A73	B	6.93	346.0753	346.0753	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂	(CD3OD-d ₄) δ: 8.85-8.66 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68-7.63 (1H, m), 7.27 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.5 Hz), 7.06 (1H, td, J = 8.4 Hz, 2.4 Hz), 6.90-6.85 (1H, m), 5.72 (2H, s), 2.67 (3H, s).
88	A74	B	7.00	346.0754	346.0753	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.77-8.69 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.67 (1H, t, J = 7.1 Hz), 5.65 (2H, s), 2.50 (3H, s).
89	A75	B	7.11	346.0749	346.0753	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74-8.69 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.59-7.54 (1H, m), 7.34 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.20-7.17 (1H, m), 6.88-6.84 (1H, m), 5.59 (2H, s), 2.50 (3H, s).
90	A76	B	7.15	346.0751	346.0753	C ₁₇ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74-8.70 (2H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.55 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.87 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.61 (2H, s), 2.50 (3H, s).
91	A77	B	7.63	362.0452	362.0458	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.67-8.63 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, s), 7.53-7.48 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.55 (2H, s), 2.54 (3H, s).

[表23]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
92	A78	A	7.53	342.1006	342.1004	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.67 (2H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54-7.51 (1H, m), 7.35-7.31 (1H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.42 (1H, s), 5.58 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.17 (3H, s).
93	A79	A	7.42	368.0017	368.0022	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	
94	A80	A	7.40	368.0006	368.0022	C ₁₅ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.80 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.08-8.04 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.11 (1H, s), 5.67 (2H, s), 2.45 (3H, s).
95	A81	A	7.50	350.0952	350.0958	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.95 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.51-7.43 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.82 (2H, s), 2.52 (3H, s).
96	A82	B	8.51	376.1116	376.1114	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.64-8.62 (1H, m), 8.57 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.80-7.75 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.44-7.38 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.77 (2H, s), 2.74-2.67 (1H, m), 1.01-0.93 (4H, m).
97	A83	B	8.24	378.1271	378.1271	C ₂₃ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	
98	A84	A	9.31	404.0664	404.0675	C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₂ S	
99	A85	A	7.73	368.0886	368.0864	C ₁₅ H ₁₄ FN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.98 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.52-7.45 (2H, m), 6.61 (1H, dd, J = 9.8, 2.0 Hz), 5.81 (2H, s), 2.52 (3H, s).

[表24]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H NMR
100	A86	B	8.81	394.1018	394.1020	C ₂₁ H ₁₆ FN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 12.96 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.88-7.84 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.43-7.38 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J = 9.3, 2.4 Hz), 5.77 (2H, s), 2.73-2.67 (1H, m), 1.01-0.92 (4H, m).
101	A87	A	6.90	376.0613	376.0614	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.35 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.32 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.43 (3H, s), 1.95 (3H, d, J = 6.8 Hz).
102	A89	D	8.75	425.9395	425.9406	C ₁₆ H ₁₂ BrCl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.58 (1H, s), 8.70-8.64 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.57 (2H, s).
103	A92	F	9.66	442.0528	442.0520	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.69 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.66-7.38 (6H, m), 7.22 (1H, td, J = 8.5, 2.3 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.61 (2H, s).
104	A93	F	9.51	442.0517	442.0520	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.85-7.79 (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.61 (2H, s).
105	A94	F	6.72	425.0559	425.0567	C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.24 (1H, s), 8.83-8.68 (4H, m), 8.00-7.98 (2H, m), 7.59-7.51 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.66 (2H, s).

[表25]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
106	A95	F	6.50	425.0553	425.0567	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.87 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.33 (2H, d, J = 6.3 Hz), 7.99-7.95 (1H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.64 (2H, s).
107	A96	F	8.07	378.0410	378.0407	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.66 (2H, s), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.55 (2H, s), 3.99 (3H, s).
108	A97	F	7.25	408.0500	408.0512	C ₁₉ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₄	
109	A98	F	10.06	446.0271	446.0281	C ₂₀ H ₁₂ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₃	
110	A99	F	10.48	454.0722	454.0720	C ₂₂ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	
111	A100	F	10.12	458.0473	458.0469	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ FN ₃ O ₃	
112	A101	F	8.65	373.0243	373.0254	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.71 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.67 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.56-7.47 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 5.62 (2H, s).
113	A102	F	8.46	374.0443	374.0458	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	
114	A103	F	8.85	414.0765	414.0771	C ₂₁ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₄	
115	A104	F	8.97	394.0164	394.0178	C ₁₇ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₃ S	(DMSO-d ₆) δ: 13.16 (1H, s), 8.67 (2H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.54-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.64 (1H, s), 5.55 (2H, s), 2.54 (3H, s).

[表26]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
116	A105	F	9.68	408.0340	408.0335	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 13.15 (1H, s), 8.67 (2H, s), 7.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.62 (1H, s), 5.55 (2H, s), 3.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7.3 Hz).
117	A106	F	6.84	410.0131	410.0127	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
118	A107	F	7.29	424.0292	424.0284	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
119	A109	A	9.54	434.1025	434.1033	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (2H, s), 7.94 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.57-7.47 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.63 (2H, s), 2.13-2.02 (2H, m), 1.87-1.75 (2H, m), 0.82 (6H, t, J = 7.3 Hz).
120	A112	A	8.62	465.0559	465.0549	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.71-8.66 (2H, m), 7.94 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.54-7.45 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.49 (2H, s), 2.90-2.83 (1H, m), 2.44 (3H, s), 1.06-0.89 (4H, m).
121	A113	A	7.62	399.1484	399.1485	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.02 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.58-7.54 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.37 (1H, s), 5.41 (2H, s), 2.97 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.04 (3H, s).
122	A114	A	8.44	425.1634	425.1642	C ₂₂ H ₁₅ N ₄ O ₂ S	

[表27]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
123	A115	A	7.42	427.0881	427.0893	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.09 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.56-7.51 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.31 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.71 (2H, s), 2.95 (3H, s), 2.42 (3H, s).
124	A116	A	8.21	453.1048	453.1050	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.65 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 8.05 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.54-7.45 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.71 (2H, s), 2.78-2.70 (1H, m), 2.42 (3H, s), 0.97-0.77 (4H, m).
125	A117	B	8.38	453.1050	453.1050	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ S ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.62 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.98 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.81-7.70 (2H, m), 7.49-7.43 (2H, m), 7.31 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.65 (2H, s), 2.96 (3H, s), 2.25-2.15 (1H, m), 0.99-0.90 (4H, m).
126	A118	B	9.15	479.1203	479.1206	C ₂₄ H ₁₂ N ₄ O ₃ S ₂	
127	A120	A	8.01	374.1497	374.1499	C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	
128	A121	A	9.09	378.1002	378.1004	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₄ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.94 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05-7.95 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.12 (2H, s), 2.53 (3H, s).
129	A122	A	7.48	358.1550	358.1550	C ₂₂ H ₁₆ N ₄ O ₂	

[表28]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
130	A123	A	8.34	362.1308	362.1299	C ₂₁ H ₁₆ FN ₂ O ₂	
131	A124	A	7.69	358.1552	358.1550	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	
132	A125	A	8.30	374.1501	374.1499	C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₂	
133	A126	A	9.81	360.1343	360.1343	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₂	
134	A127	A	6.36	359.1497	359.1503	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₂	
135	A128	A	7.78	372.1342	372.1343	C ₂₂ H ₁₉ N ₂ O ₂	
136	A129	A	7.58	387.1813	387.1816	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₂	
137	A130	A	9.81	436.1667	436.1656	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.45-8.41 (2H, m), 8.01-7.97 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.58 (2H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.13 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.06 (2H, s), 2.53 (3H, s)
138	A131	A	9.59	466.1769	466.1761	C ₂₉ H ₂₂ N ₂ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 8.40 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.02-7.95 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.58 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.07-6.97 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.71-6.65 (1H, m), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.99 (2H, s), 3.49 (3H, s), 2.52 (3H, s)
139	A132	A	8.93	384.0581	384.0568	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.06 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.99-7.95 (1H, m), 7.73-7.68 (1H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 7.02 (1H, s), 5.85 (2H, s), 2.51 (3H, s)

[表29]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
140	A133	A	8.37	368.0856	368.0864	C ₁₁ H ₁₂ FN ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.63 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.57 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.99-7.95 (1H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.72-7.67 (1H, m), 7.42-7.37 (2H, m), 6.98 (1H, s), 5.85 (2H, s), 2.50 (3H, s).
141	A134	A	8.75	380.0369	380.0363	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.11 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48 (1H, s), 7.89-7.84 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.39-7.35 (1H, m), 6.57 (1H, s), 5.61 (2H, s), 2.49 (3H, s).
142	A135	A	9.44	396.0076	396.0068	C ₁₁ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.61 (2H, s), 2.50 (3H, s).
143	A136	A	11.07	434.0085	434.0081	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 14.22 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.98-7.93 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.65 (2H, s).
144	A137	A	11.75	449.9786	449.9785	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.65 (2H, s).
145	A138	A	9.85	412.1271	412.1267	C ₁₁ H ₁₀ F ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.94 (1H, s), 8.89 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.03-7.95 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.56 (2H, m), 7.43-7.38 (1H, m), 6.62 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.14 (2H, s), 2.56 (3H, s).
146	A139	A	10.23	430.0328	430.0331	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.18 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.91 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.63 (2H, s), 2.51 (3H, s).

[表30]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
147	A140	A	12.09	484.0049	484.0049	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ F ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.11 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.29 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.66 (2H, s).
148	A141	A	9.01	402.0460	402.0474	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.95-7.91 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.91 (1H, s), 6.10 (2H, s), 2.52 (3H, s).
149	A142	A	9.60	418.0180	418.0178	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.67 (2H, dd, J = 12.9, 2.2 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, s), 6.10 (2H, s), 2.52 (3H, s).
150	A143	A	10.31	452.0446	452.0442	C ₂₀ H ₁₅ ClF ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 13.05 (1H, s), 9.00 (2H, s), 8.27 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.96 (1H, s), 6.11 (2H, s), 2.53 (3H, s).
151	A144	B	10.20	406.1318	406.1317	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04-7.96 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.10 (2H, s), 3.76-3.67 (1H, m), 1.30 (6H, d, J = 7 Hz).
152	A145	B	10.97	404.1157	404.1160	C ₂₂ H ₁₈ ClN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 12.96 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04-7.95 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.61-7.56 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.09 (2H, s), 2.77-2.71 (1H, m), 1.04-0.96 (4H, m).

[表31]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
153	A146	B	10.76	424.1367	424.0381	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.72 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.56 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.04-8.01 (1H, m), 7.50 (1H, dd, J = 8.5, 1.7 Hz), 7.38 (1H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 6.55 (1H, s), 5.61 (2H, s), 3.71-3.64 (1H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz).
154	A147	B	11.47	422.0221	422.0224	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.14 (1H, s), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.97 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.57 (2H, s), 2.73-2.66 (1H, m), 0.99-0.93 (4H, m).
155	A148	B	9.01	376.1453	376.1456	C ₁₃ H ₁₀ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.60 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.50 (1H, s), 8.05-7.82 (4H, m), 7.62-7.55 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.12 (2H, s), 2.97 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.6 Hz).
156	A149	B	9.61	392.1156	392.1160	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.56 (1H, s), 8.05-7.95 (3H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.56 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.12 (2H, s), 2.97 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).
157	A150	B	9.34	394.0528	394.0520	C ₁₆ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.50 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.89 (1H, dt, J = 9.4, 1.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 5.62 (2H, s), 2.92 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.6 Hz).
158	A151	B	10.04	410.0229	410.0224	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.05 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.62 (2H, s), 2.93 (2H, q, J = 7.5 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[表32]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
159	A152	B	9.57	390.1601	390.1612	C ₂₂ H ₂₀ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.05-7.95 (2H, m), 7.86-7.80 (2H, m), 7.63-7.56 (2H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.11 (2H, s), 3.76-3.69 (1H, m), 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz).
160	A153	B	10.23	388.1446	388.1456	C ₂₂ H ₁₈ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 12.97 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.44 (1H, t, J = 1.7 Hz), 8.06-7.94 (2H, m), 7.85-7.76 (2H, m), 7.62-7.56 (2H, m), 7.42 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.09 (2H, s), 2.77-2.71 (1H, m), 1.05-0.95 (4H, m).
161	A154	B	10.01	408.0675	408.0676	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.18 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.48 (1H, s), 7.86 (1H, dt, J = 9.6, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.49 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.60 (2H, s), 3.72-3.63 (1H, m), 1.26 (6H, d, J = 6.8 Hz).
162	A155	B	10.65	406.0509	406.0520	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.67 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.44 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.82 (1H, dt, J = 9.4, 2.1 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.58 (2H, s), 2.73-2.66 (1H, m), 0.99-0.94 (4H, m).
163	A156	A	7.67	376.0598	376.0614	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.48 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 2.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.57 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.28 (3H, s).
164	A157	A	8.03	392.0556	392.0563	C ₂₁ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.35 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.17 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39-7.37 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.57 (2H, s), 3.75 (3H, s), 2.49 (3H, s).

[表33]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
165	A158	A	8.95	387.0414	387.0410	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.08 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.48 (2H, s), 2.49 (3H, s)
166	A159	A	7.40	376.0605	376.0614	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 2.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.42 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.74 (2H, s), 2.48 (3H, s), 2.45 (3H, s)
167	A160	A	10.21	380.0368	380.0363	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ FN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.09 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.44 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.62 (2H, s), 2.49 (3H, s)
168	A161	A	8.60	392.0558	392.0563	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.62 (2H, s), 3.65 (3H, s), 2.47 (3H, s)
169	A162	A	8.32	392.0558	392.0563	C ₁₈ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.27 (1H, dd, J = 4.9, 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 7.3, 2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.3, 4.9 Hz), 6.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.35 (2H, s), 3.63 (3H, s), 2.46 (3H, s)
170	A163	A	7.50	405.0881	405.0880	C ₁₉ H ₁₉ Cl ₂ N ₄ O ₂	
171	A164	A	9.34	396.0061	396.0068	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	
172	A165	A	8.19	440.0247	440.0233	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	

[表34]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ + H)	Pred. Mass (M ⁺ + H)	通式 (M)	¹ H-NMR
173	A166	A	8.04	431.1020	431.1036	C ₂₂ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.4 Hz), 6.74 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.57 (2H, s), 3.16-3.09 (4H, m), 2.49 (3H, s), 1.91-1.89 (4H, m).
174	A167	A	9.62	407.0306	407.0308	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 13.17 (1H, s), 9.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.63 (2H, s), 2.52 (3H, s).
175	A168	A	8.44	402.0777	402.0771	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.05 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.39 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.30 (1H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.51 (2H, s), 2.49 (3H, s), 1.98-1.91 (1H, m), 0.99-0.93 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m).
176	A169	C	9.75	381.9908	381.9911	C ₁₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.20 (1H, brs), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.04 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.70 (2H, s).
177	A170	A	9.92	448.0892	448.0891	C ₁₈ H ₁₂ F ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.42 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.91-7.84 (2H, m), 6.83 (1H, s), 5.83 (2H, s), 2.52 (3H, s).
178	A171	C	9.03	366.0205	366.0207	C ₁₀ H ₁₀ Cl ₂ FN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.92-7.88 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.52 (1H, s), 5.71 (2H, s).

[表35]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
179	A172	A	6.93	378.0404	378.0407	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 10.51 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.27 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.54 (2H, s), 2.51 (3H, s).
180	A173	A	10.55	464.0596	464.0595	C ₁₅ H ₁₇ ClF ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.03-7.99 (2H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.84 (1H, s), 5.83 (2H, s), 2.52 (3H, s).
181	A174	A	8.63	406.0728	406.0720	C ₁₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.20 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.43-7.37 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.58 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.51 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 6.8 Hz).
182	A175	A	9.09	420.0891	420.0876	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41-7.38 (2H, m), 6.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.58 (2H, s), 4.55-4.49 (1H, m), 2.52 (3H, s), 1.20 (6H, d, J = 6.3 Hz).
183	A176	A	9.67	438.0773	438.0771	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.07 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.53-7.38 (5H, m), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.64 (2H, s), 2.54 (3H, s).
184	A177	A	9.61	439.9573	439.9563	C ₁₇ H ₁₂ BrCl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.13-8.10 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.60 (2H, s), 2.49 (3H, s).
185	A178	A	8.26	340.1457	340.1456	C ₁₂ H ₁₁ FN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.18 (1H, s), 5.55 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.12 (3H, s).

[表36]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
186	A179	A	8.86	356.1165	356.1160	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.97 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.19 (1H, s), 5.55 (2H, s), 2.50 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s)
187	A180	A	7.48	336.1699	336.1707	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.54 (1H, s), 8.48 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.23 (1H, s), 5.53 (2H, s), 2.52 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.13 (6H, s)
188	A181	A	8.22	390.0770	390.0771	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.58 (2H, s), 2.63 (2H, s, J = 7.5 Hz), 2.52 (3H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.6 Hz)
189	A182	A	8.75	408.0345	408.0335	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.64 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.56 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.39 (3H, s)
190	A183	A	8.16	404.0567	404.0563	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.11 (1H, s), 9.15 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.86 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.22 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.59 (2H, s), 2.56 (3H, s), 2.51 (3H, s)
191	A184	A	9.92	502.0747	502.0731	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₂ FN ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.08 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.26-7.19 (1H, m), 6.92-6.83 (3H, m), 6.45 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.40 (2H, s), 3.69 (3H, s), 2.47 (3H, s)

[表37]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
192	A185	A	9.33	420.0890	420.0876	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.20 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.21 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.37 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.58 (2H, s), 3.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.51 (3H, s), 1.72-1.62 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz)
193	A186	A	6.77	422.0655	422.0669	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, s), 7.54-7.48 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.66 (1H, s), 5.59 (2H, s), 4.00 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 2.52 (3H, s)
194	A187	A	7.15	436.0820	436.0825	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 8.40 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.53-7.47 (2H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.59 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.51 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.52 (3H, s), 1.86-1.78 (2H, m)
195	A188	A	9.97	434.1023	434.1033	C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.06 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, s), 6.59 (1H, s), 5.56 (2H, s), 3.66 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.49 (3H, s), 1.99-1.90 (1H, m), 0.91 (6H, d, J = 6.3 Hz)
196	A189	A	11.35	474.1351	474.1346	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.35 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.33 (1H, s), 6.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.56 (2H, s), 3.69 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.51 (3H, s), 1.75-1.60 (6H, m), 1.26-1.11 (3H, m), 1.02-0.90 (2H, m)
197	A190	A	9.98	468.0860	468.0876	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.12 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.31 (6H, m), 6.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.55 (2H, s), 5.11 (2H, s), 2.49 (3H, s)

[表38]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ + H)	Pred. Mass (M ⁺ + H)	通式 (M)	¹ H-NMR
198	A192	E	8.01	439.0492	439.0490	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₃ N ₂ O ₂	
199	A194	E	8.38	465.0640	465.0646	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 10.13 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.70 (2H, s), 4.69 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.52 (2H, s), 3.23 (2H, s), 2.10-1.85 (4H, m).
200	A195	E	8.60	479.0782	479.0803	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.81 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.69 (2H, s), 4.58 (2H, d, J = 3.9 Hz), 3.52 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.12-3.00 (2H, m), 1.89-1.64 (5H, m), 1.47-1.35 (1H, m).
201	A196	E	8.16	481.0583	481.0596	C ₂₂ H ₁₉ Cl ₃ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.08 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.70 (2H, s), 4.62 (2H, s), 3.85 (4H, s), 3.35 (4H, s).
202	A197	E	7.52	494.0897	494.0912	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.05 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.67 (2H, s), 4.20 (2H, s), 3.60-2.85 (8H, m), 2.79 (3H, s).
203	A198	E	7.90	495.0749	495.0752	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.08 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.70 (2H, s), 4.60-4.52 (2H, m), 3.96-3.91 (1H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.56-3.25 (3H, m), 3.16-3.05 (1H, m), 2.00-1.50 (3H, m).

[表39]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ ·H)	Pred. Mass (M ⁺ ·H)	通式 (M)	¹ H-NMR
204	A199	E	8.14	462.0289	462.0285	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 9.20 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.78 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.73 (2H, s), 5.67 (2H, s)
205	A200	E	10.37	462.0289	462.0286	C ₂₀ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.67 (1H, s), 8.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.01 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.36 (2H, m), 6.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.23 (1H, t, J = 2.0 Hz), 5.65 (2H, s), 5.61 (2H, s)
206	A201	E	7.75	411.0171	411.0177	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.32 (3H, s), 8.03 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.73 (2H, s), 4.33 (2H, s)
207	A202	E	7.83	522.1228	522.1225	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.05 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.67 (2H, s), 4.19 (2H, s), 3.56-2.75 (10H, m), 1.67-1.56 (2H, m), 0.92-0.86 (3H, m)
208	A203	E	8.48	558.0535	558.0531	C ₂₂ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.06 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.71 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.45-3.30 (8H, m), 3.00 (3H, s)

[表40]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ ·H)	Pred. Mass (M ⁺ ·H)	通式 (M)	¹ H-NMR
209	A204	E	8.72	572.0678	572.0687	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₄ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.71 (2H, s), 4.59 (2H, s), 3.55-3.30 (8H, m), 3.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.3 Hz)
210	A206	C	7.49	362.0458	362.0458	C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.56 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.55 (1H, s), 5.66 (2H, s), 2.32 (3H, s)
211	A208	A	8.96	412.0430	412.0426	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ F ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.13 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.77 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.04 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.15 (1H, t, J = 55.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.60 (2H, s), 2.50 (3H, s)
212	A210	A	8.43	425.9818	425.9810	C ₁₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₄	(DMSO-d ₆) δ: 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.09 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.74 (2H, s)
213	A211	E	9.37	426.0167	426.0174	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₃ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.03 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.62 (2H, dd, J = 25.9, 17.6 Hz), 5.33 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.8 Hz)
214	A212	A	10.27	424.0621	424.0626	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ FN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.49 (1H, s), 7.91-7.86 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.63 (2H, s), 1.62 (6H, s)

[表41]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (N)	¹ H-NMR
215	A213	A	11.11	440.0325	440.0330	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7. 38 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.60 (1H, s), 5.63 (2H, s), 1.62 (6H, s)
216	A214	A	8.32	420.0872	420.0876	C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.56 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7. 39 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.60 (2H, s), 2.32 (3H, s), 1.62 (6H, s)
217	A215	A	11.73	452.0927	452.0939	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ FN ₂ O ₂	
218	A216	A	12.59	468.0641	468.0643	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.07 (1H, t, J = 2. 0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.38 (1H, d, J = 2. 0 Hz), 5.67 (2H, s), 2.11-2. 01 (2H, m), 1.86-1.76 (2H, m), 0.81 (6H, t, J = 7.3 Hz)
219	A217	A	9.60	448.1202	448.1189	C ₂₂ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.57 (1H, s), 8.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7. 37 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.37 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.64 (2H, s), 2.33 (3H, s), 2.12-2.01 (2H, m), 1.86-1.75 (2H, m), 0.81 (6H, t, J = 7. 1 Hz)
220	A218	E	14.74	424.0015	424.0017	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 14.34 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8. 60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7. 47 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.3 9 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5. 60 (2H, s), 2.64 (3H, s)
221	A219	D	8.82	396.0059	396.0068	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 13.61 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8. 42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.7 7 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8. 8, 2.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.58 (2H, s), 2.3 0 (3H, s)

[表42]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	H-NMR
222	A220	D	11.28	415.9532	415.9522	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 13.67 (1H, s), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.07 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.62 (2H, s).
223	A222	A	8.02	394.0528	394.0520	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ FN ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.21 (1H, s), 7.47 (1H, dt, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.36 (1H, q, J = 6.8 Hz), 2.40 (3H, s), 1.93 (3H, d, J = 6.8 Hz).
224	A223	A	8.60	410.0216	410.0224	C ₁₂ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.32 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.39 (1H, q, J = 6.8 Hz), 2.40 (3H, s), 1.90 (3H, d, J = 6.8 Hz).
225	A224	A	7.25	390.0774	390.0771	C ₁₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.44 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.22 (2H, m), 6.94 (1H, s), 6.39 (1H, q, J = 6.8 Hz), 2.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 1.92 (3H, d, J = 6.8 Hz).
226	A225	A	8.91	385.9922	385.9928	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	
227	A226	A	9.66	401.9637	401.9632	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	
228	A227	A	7.75	382.0170	382.0178	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	
229	A228	A	8.99	385.9929	385.9928	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, s), 8.05-8.00 (1H, m), 7.10 (1H, s), 5.69 (2H, s), 2.43 (3H, s).
230	A229	A	9.74	401.9641	401.9632	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.11 (1H, s), 5.68 (2H, s), 2.43 (3H, s).
231	A230	A	7.69	382.0169	382.0178	C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.62 (1H, s), 8.61 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.12 (1H, s), 5.67 (2H, s), 2.44 (3H, s), 2.37 (3H, s).

[表43]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
232	A231	A	7.84	356.1152	356.1160	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.54 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.82 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.44 (1H, s), 5.58 (2H, s), 2.52 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.18 (3H, s).
233	A232	A	9.50	376.0619	376.0614	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.39 (1H, s), 5.60 (2H, s), 2.49 (3H, s), 2.16 (3H, s).
234	A233	A	9.34	384.0579	384.0568	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 13.02 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.00 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.85 (2H, s), 2.50 (3H, s).
235	A234	A	8.73	368.0855	368.0864	C ₁₉ H ₁₆ FN ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.52 (1H, s), 7.87 (1H, dt, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.80-7.74 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.86 (2H, s), 2.51 (3H, s).
236	A235	B	10.50	412.0871	412.0881	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	
237	A236	B	11.18	410.0717	410.0725	C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ S	
238	A237	G	10.16	406.0147	406.0136	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.11 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.97 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.88 (2H, s).
239	A238	A	6.96	322.1555	322.1550	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	
240	A239	A	7.18	344.1396	344.1394	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂	
241	A240	A	9.39	374.1500	374.1499	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	

[表44]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
242	A241	A	8.03	358.1556	358.1550	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₇	
243	A242	A	9.59	378.1014	378.1004	C ₂₇ H ₁₆ ClN ₃ O ₇	
244	A243	A	8.71	344.1384	344.1394	C ₂₇ H ₁₇ N ₃ O ₇	
245	A244	A	7.14	362.0457	362.0458	C ₂₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₇	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.55-7.49 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.61 (2H, s), 2.50 (3H, s).
246	A245	A	9.11	362.0454	362.0458	C ₂₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₇	(DMSO-d ₆) δ: 13.03 (1H, s), 8.46 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.36 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.35 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.24 (2H, s), 2.50 (3H, s).
247	A246	A	9.77	392.0563	392.0563	C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₇	
248	A247	H	10.27	378.0407	378.0407	C ₂₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₇	
249	A248	H	9.01	378.0401	378.0407	C ₂₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₇	
250	A249	H	7.27	378.0403	378.0407	C ₂₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₇	
251	A250	H	11.96	412.0024	412.0017	C ₂₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₃ O ₇	
252	A251	H	12.17	455.9492	455.9512	C ₂₇ H ₁₂ BrCl ₂ N ₃ O ₇	

[表45]

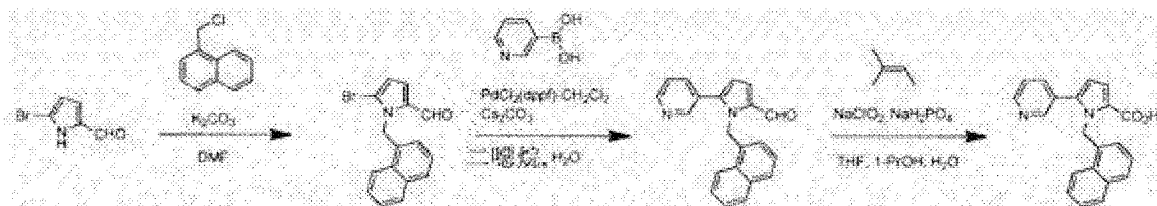
实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
253	A253	H	11.33	412.0021	412.0017	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.93 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.57-7.53 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.54 (2H, s), 2.32 (3H, s)
254	A254	H	11.49	455.9496	455.9512	C ₁₇ H ₁₂ BrCl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.93 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J = 4.6, 1.7 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.55 (2H, s), 2.32 (3H, s)
255	A255	H	8.98	392.0564	392.0563	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.86 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.29 (1H, s), 7.58-7.52 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.50 (2H, s), 2.34 (3H, s), 2.30 (3H, s)
256	A256	H	8.35	392.0560	392.0563	C ₁₇ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 8.53 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.46-7.40 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.56 (2H, s), 2.31 (3H, s), 2.09 (3H, s)
257	A257	H	10.95	412.0022	412.0017	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.88 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.55 (2H, s), 2.31 (3H, s)
258	A258	H	11.10	455.9502	455.9512	C ₁₇ H ₁₂ BrCl ₂ N ₂ O ₃	(DMSO-d ₆) δ: 12.90 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 5.55 (2H, s), 2.31 (3H, s)

[表46]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ + H)	Pred. Mass (M ⁺ + H)	通式 (M)	¹ H-NMR
259	A259	G	7.28	356.1388	356.1394	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.61 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.12-8.08 (1H, m), 8.04-8.00 (1H, m), 7.94-7.89 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.50-7.42 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.47 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.00 (2H, s)
260	A260	G	7.15	374.0454	374.0458	C ₂₉ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.72-8.67 (2H, m), 8.08 (1H, s), 7.94 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.58-7.54 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.46 (1H, d, J = 16.1 Hz), 5.53 (2H, s)
261	A261	G	8.90	422.0491	422.0491	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
262	A262	G	10.90	456.0097	456.0102	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
263	A263	G	11.08	468.0098	468.0102	C ₂₂ H ₁₈ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
264	A264	A	8.34	422.0484	422.0491	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.61-8.56 (2H, m), 7.84 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.59 (1H, s), 7.54-7.49 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.47 (2H, s), 1.52 (6H, s)
265	A265	A	9.87	440.0397	440.0397	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ FN ₃ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.54 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.36-8.34 (1H, m), 7.79-7.75 (1H, m), 7.53 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.41 (1H, d, J = 2.9 Hz), 5.50 (2H, s), 1.51 (6H, s)
266	A266	A	10.41	456.0103	456.0102	C ₂₃ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	

[0224] [实施例267] 1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸(化合物B1)的制造(方案I)

[化70]



(1) 将文献记载(例如,カナディアン・ジャーナル・ケミストリー、1995年、73巻、675-

684页)的2-溴-1H-吡咯-5-甲醛(0.53g,3.05mmol)、1-氯甲基-萘(0.6mL,4.00mmol)溶于DMF(5mL),加入碳酸钾(0.69g,5mmol),在80℃下加热搅拌1小时。冷却后,加入乙酸乙酯,用饱和食盐水洗涤,将有机层用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。将所得的残渣用柱色谱纯化,得到2-溴-1-(萘-1-基甲基)-1H-吡咯-5-甲醛(0.90g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 9.41 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.63-7.59 (1H, m), 7.57-7.52 (1H, m), 7.29 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.29 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.20 (2H, s)。

ESI-MS $m/z=314$ (M^++H)

[0225] (2) 向2-溴-1-(萘-1-基甲基)-1H-吡咯-5-甲醛(0.98g,3.12mmol)、吡啶-3-基硼酸(0.77g,6.24mmol)、碳酸铯(3.05g,9.36mmol)、PdCl₂(dppf)(346mg,0.47mmol)中加入二噁烷(24mL)、水(2mL),在氮气氛围下、在95℃下加热搅拌12小时。冷却后,减压浓缩,加入乙酸乙酯用饱和食盐水洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。将所得的残渣用柱色谱纯化,得到1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲醛(0.89g)。

ESI-MS $m/z=313$ (M^++H)

[0226] (3) 将1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲醛(0.6g,1.92mmol)和2-甲基-2-丁烯(2mL,6mmol)溶于THF(12mL)、1-丙醇(24mL)的混合溶剂,冷却至0℃。向其中滴加次氯酸钠(0.9g,10mmol)、磷酸二氢钠·二水合物(1.56g,10mmol)的混合物的水溶液(12mL),在室温下搅拌17小时。追加次氯酸钠(0.18g,2mmol)、磷酸二氢钠·二水合物(0.36g,2.3mmol)、2-甲基-2-丁烯(5mL,15mmol)、1-丙醇(12mL),在40℃下加热搅拌29小时。冷却后,用乙酸乙酯提取,将有机层用饱和食盐水洗涤,用水硫酸镁干燥后减压浓缩。将所得的残渣利用常规方法纯化,得到1-(萘-1-基甲基)-2-(吡啶-3-基)-1H-吡咯-5-甲酸(0.27g)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 12.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 8.05-7.92 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.71 (1H, dt, $J=7.8, 2.0\text{Hz}$), 7.58-7.53 (2H, m), 7.37 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.3, 4.9\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.31 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.10 (2H, s)。

HPLC保留时间=8.04min

Pred. Mass=329.1285 (M^++H , C₂₁H₁₆N₂O₂)

Obs. Mass=329.1288 (M^++H)

[0227] 与实施例267同样操作,合成化合物B2-化合物B35。

[表47]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ + H)	Pred. Mass (M ⁺ + H)	通式 (M)	¹ H-NMR
268	B2	I	8.58	343.1446	343.1441	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	
269	B3	I	8.61	412.9968	412.9954	C ₂₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂ S	(DMSO-D6) δ: 8.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.02-7.99 (1H, m), 7.83 (1H, dt, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.3, 4.9 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.53 (2H, d, J = 4.4 Hz), 6.14 (2H, s).
270	B4	I	7.62	343.1434	343.1441	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	(DMSO-D6) δ: 8.24 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.70-7.65 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.36-7.32 (2H, m), 7.07-7.01 (3H, m), 6.30 (2H, s), 6.19 (1H, d, J = 4.4 Hz), 2.02 (3H, s).
271	B5	I	8.21	343.1428	343.1441	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	
272	B6	I	8.67	407.0378	407.0390	C ₂₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	
273	B7	I	8.41	349.1001	349.1005	C ₂₈ H ₁₉ N ₂ O ₂ S	
274	B8	I	7.90	335.0848	335.0849	C ₂₁ H ₁₇ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d6) δ: 8.65 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.96-7.92 (2H, m), 7.67-7.62 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.0, 5.1 Hz), 7.39-7.33 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.68 (1H, s), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.86 (2H, s).

[表48]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ ·H)	Pred. Mass (M ⁺ ·H)	通式 (M)	¹ H-NMR
275	B9	I	8.90	403.0725	403.0723	C ₂₀ H ₁₃ F ₃ N ₂ O ₅ S	(DMSO-d ₆) δ: 12.33 (1H, s), 8.58-8.55 (1H, m), 8.50 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.86-7.78 (2H, m), 7.54 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.67 (1H, s), 6.53 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.81 (2H, s).
276	B10	I	8.47	369.0451	369.0459	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₂ O ₅ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (1H, dt, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.45-7.40 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.54-6.49 (2H, m), 6.09 (2H, s).
277	B11	I	8.25	347.0346	347.0349	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅	(DMSO-d ₆) δ: 8.61-8.56 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.53-7.44 (2H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.54 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 5.63 (2H, s).
278	B12	I	7.85	307.1437	307.1441	C ₁₅ H ₈ N ₂ O ₅	(DMSO-d ₆) δ: 8.58-8.54 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.49-7.45 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 3.9, 1.0 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 5.96 (1H, s), 5.54 (2H, s), 2.09 (6H, s).
279	B13	I	8.33	361.0520	361.0505	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₅	(DMSO-d ₆) δ: 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.64 (2H, s), 2.30 (3H, s).
280	B14	I	11.45	365.0254	365.0254	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O ₅	(DMSO-d ₆) δ: 8.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 7.78 (1H, dt, J = 9.8, 2.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.68 (2H, s).

[表49]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
281	B15	I	8.53	383.0614	383.0616	C ₂₂ H ₁₆ ClN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.43 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 4.0 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.52-6.51 (2H, m), 6.11 (2H, s), 2.24 (3H, s)
282	B16	I	11.79	387.0364	387.0365	C ₁₉ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 12.45 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, dt, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.1 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.51 (1H, s), 6.14 (2H, s)
283	B17	I	12.28	380.9955	380.9959	C ₁₇ H ₁₁ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.91 (1H, t, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.67 (2H, s)
284	B18	I	12.61	403.0069	403.0069	C ₁₉ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 12.44 (1H, s), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98-7.95 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 4.0, 2.2 Hz), 7.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.53 (1H, s), 6.13 (2H, s)
285	B19	I	6.84	330.1236	330.1237	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.88 (1H, dd, J = 4.1, 1.7 Hz), 8.60 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.39-8.35 (1H, m), 7.92-7.82 (2H, m), 7.60-7.55 (1H, m), 7.51-7.41 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.62-6.54 (2H, m), 6.24 (2H, s)

[表50]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
286	B20	I	8.25	335.0839	335.0849	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.57 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.52 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.48-7.41 (2H, m), 7.26 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.85 (2H, s)
287	B21	I	8.29	349.0990	349.1005	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.39 (2H, s), 7.75 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.42 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.66 (2H, s), 2.18 (3H, s)
288	B22	I	11.21	353.0761	353.0755	C ₁₉ H ₁₆ FN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 12.47 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.35 (1H, s), 7.76-7.68 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.90 (2H, s)
289	B23	I	11.96	369.0464	369.0459	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₂ O ₂ S	(DMSO-d ₆) δ: 8.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76-7.72 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.89 (2H, s)
290	B24	I	8.99	406.1228	406.1220	C ₂₇ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	
291	B25	I	9.39	432.1387	432.1376	C ₂₈ H ₁₉ N ₃ O ₂ S	
292	B26	I	11.42	442.0193	442.0190	C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	
293	B27	I	12.02	468.0346	468.0346	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ FN ₂ O ₂ S	

[表51]

实施例	化合物 编号	方案	HPLC 保留时间	Obs. Mass (M ⁺ +H)	Pred. Mass (M ⁺ +H)	通式 (M)	¹ H-NMR
294	B28	I	8.88	424.0303	424.0284	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
295	B29	I	12.10	457.9887	457.9894	C ₁₈ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
296	B30	I	12.68	484.0060	484.0051	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
297	B31	I	9.52	450.0450	450.0440	C ₂₀ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
298	B32	I	9.50	464.0601	464.0597	C ₂₁ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	
299	B33	I	8.14	355.1439	355.1441	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 8.14-8.09 (1H, m), 8.02-7.98 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.78 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.64-7.59 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.68 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.51 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.27 (1H, d, J = 15.6 Hz), 5.84 (2H, s)
300	B34	I	8.32	387.0658	387.0662	C ₂₀ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.36 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.54-7.50 (2H, m), 7.40-7.34 (2H, m), 7.09 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.31-6.26 (2H, m), 5.38 (2H, s), 2.26 (3H, s)
301	B35	I	11.39	391.0407	391.0411	C ₂₁ H ₁₇ Cl ₂ FN ₃ O ₂	(DMSO-d ₆) δ: 8.53 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.71 (1H, dt, J = 9.9, 2.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.65 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.34-6.27 (2H, m), 5.44 (2H, s)

[0228] [实施例302]使用了人URAT1表达细胞的尿酸转运抑制试验

(1) 试验化合物的制备

使试验化合物溶于DMSO(シグマ社制),以达到20mM的浓度后,制备为使用时的目标浓度来使用。

[0229] (2) 使用了人URAT1表达细胞的尿酸转运抑制试验

将人URAT1(hURAT1)全长cDNA(Origene社制、NCBI参考序列:NM_144585)亚克隆至表达载体pCMV6-Kan/Neo(Origene社制),通过使用脂质体(Lipofectamine)2000(インゼトロジエン社制)的脂质体法,将人URAT1基因导入人胎肾来源细胞(HEK293细胞),利用遗传霉素耐性来选择表达了人URAT1基因的HEK293细胞。利用与下述方法相同的方法,以被¹⁴C标记了的尿酸转运到细胞内作为指标,确认人URAT1基因表达功能。

[0230] 将人URAT1表达HEK293细胞接种于24孔细胞培养皿,以达到3×10⁵个/mL/孔,使用含有10%牛胎血清的D-MEM培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium培养基),在37

℃下培养2天后,进行以下的尿酸转运抑制试验。

[0231] 从各孔中吸引除去培养基后,将细胞置换为用葡萄糖酸钠代替了Hanks' 缓冲液(HBSS,Hanks' Balanced Salt Solution)中的NaCl而得到的溶液(以下称为HBSS/Na-gluconate),在37℃下孵育约10分钟。吸引除去HBSS/Na-gluconate后,添加包含预先加温至37℃的(1)中记载的各种浓度的实施例化合物和放射性配体(^{14}C 标记的尿酸;最终浓度25 μM)的 ^{14}C -尿酸溶液,在37℃下孵育5分钟进行摄取反应。反应后,吸引除去 ^{14}C -尿酸溶液,用冰冷的HBSS洗涤3次。将人URAT1表达HEK293细胞利用0.2mol/L的NaOH水溶液溶解(以下,细胞样品),从孔中取出,将细胞样品和液体闪烁液ULTIMAGOLD(パーキンエルマー社制)混和,利用液体闪烁计数器(ベツクマン・コールター社制)测定放射活性。

[0232] 将表示URAT1特异性的尿酸转运的放射活性(未添加实施例化合物(添加DMSO)的人URAT1表达细胞HEK293细胞中的放射活性)作为100%,算出实施例化合物各浓度中的尿酸转运率(对照摄取的%),求出将尿酸转运率抑制为50%的实施例化合物浓度(IC_{50})。将其结果示于下表。需要说明的是,表中的符号(*、**、***)表示以下的抑制活性值。

$\text{IC}_{50} \leq 0.2 \mu\text{M}$:***

$0.2 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 2 \mu\text{M}$:**

$2 \mu\text{M} < \text{IC}_{50} \leq 20 \mu\text{M}$:*

[表52]

化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性
A1	**	A23	**	A44	**	A64	*
A2	**	A24	**	A45	***	A65	*
A3	**	A25	***	A46	**	A66	*
A4	*	A26	***	A47	*	A67	**
A5	*	A27	**	A48	*	A68	**
A6	**	A28	*	A49	*	A70	**
A7	**	A30	*	A50	*	A71	***
A8	**	A31	**	A51	*	A72	*
A9	**	A32	*	A52	*	A73	*
A10	**	A33	**	A53	*	A74	*
A11	**	A34	**	A54	**	A75	*
A12	*	A35	**	A55	**	A76	**
A13	***	A36	**	A56	*	A77	**
A14	***	A37	***	A57	*	A78	***
A15	***	A38	***	A58	*	A79	**
A16	*	A39	***	A59	*	A80	**
A17	**	A40	**	A60	*	A81	**
A18	***	A41	**	A61	*	A82	**
A19	***	A42	**	A62	*	A83	**
A22	**	A43	***	A63	*	A84	**

[表53]

化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性
A85	***	A105	***	A133	**	A153	**
A86	***	A106	*	A134	***	A154	***
A87	*	A107	*	A135	***	A155	***
A88	***	A108	***	A136	***	A156	***
A89	***	A109	**	A137	***	A157	***
A90	***	A110	**	A138	**	A158	**
A91	***	A111	*	A139	***	A159	**
A92	***	A112	*	A140	***	A160	**
A93	***	A115	*	A141	**	A161	**
A94	**	A116	*	A142	***	A162	**
A95	*	A117	**	A143	***	A163	*
A96	***	A118	**	A144	***	A164	**
A97	*	A119	**	A145	***	A165	*
A98	***	A120	*	A146	***	A166	***
A99	***	A121	**	A147	***	A167	***
A100	***	A124	*	A148	**	A168	***
A101	***	A125	*	A149	***	A169	***
A102	**	A130	**	A150	***	A170	**
A103	**	A131	*	A151	***	A171	***
A104	***	A132	**	A152	**	A172	**

[表54]

化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性
A173	***	A193	***	A213	***	A233	***
A174	***	A194	***	A214	***	A234	**
A175	**	A195	***	A215	***	A235	***
A176	***	A196	***	A216	***	A236	***
A177	***	A197	***	A217	***	A237	***
A178	**	A198	*	A218	***	A238	**
A179	***	A199	**	A219	***	A239	*
A180	***	A200	***	A220	***	A240	**
A181	***	A201	*	A221	***	A241	*
A182	***	A202	***	A222	*	A242	*
A183	***	A203	**	A223	**	A243	*
A184	*	A204	***	A224	*	A244	**
A185	***	A205	***	A225	***	A245	***
A186	*	A206	***	A226	***	A246	**
A187	*	A207	***	A227	***	A247	**
A188	***	A208	***	A228	**	A248	***
A189	**	A209	***	A229	**	A250	***
A190	**	A210	***	A230	**	A251	***
A191	***	A211	***	A231	***	A252	***
A192	**	A212	***	A232	***	A253	***

[表55]

化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性	化合物编号	抑制活性
A254	***	B9	***	B29	***
A255	***	B10	***	B30	***
A256	***	B11	***	B31	***
A257	***	B12	***	B32	***
A258	***	B13	***	B33	***
A259	*	B14	***	B34	***
A260	*	B15	***	B35	***
A261	*	B16	***		
A262	**	B17	***		
A263	**	B18	***		
A264	*	B19	**		
A265	*	B20	***		
A266	**	B21	***		
B1	***	B22	***		
B2	***	B23	***		
B3	***	B24	***		
B4	**	B25	***		
B6	***	B26	***		
B7	***	B27	***		
B8	***	B28	***		

[0233] [实施例303] 卷尾猴药效评价试验

对卷尾猴使用一次性导管和注射器将悬浮于0.5%甲基纤维素液的试验化合物(3mg/kg~30mg/kg)由鼻腔给药至胃内。采取给药前、给药后30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、12小时及24小时的血液,采取刚开始给药至4小时、给药后4小时至8小时、给药后8小时至16

小时、给药后16小时至24小时之间的尿样品。利用自动分析装置(日本电子株式会社)测定采取的血液和尿样品中的尿酸及肌酸酐的浓度。使用L型Wako UA・F(和光纯药工业)、肌酸酐为L型Wako肌酸酐・F(和光纯药工业)测定尿酸。由血中及尿中的尿酸浓度算出尿酸清除率,同样地由肌酸酐浓度算出肌酸酐清除率,尿酸排泄率由下式求出。

[0234] 尿酸排泄率(%) = (尿酸清除率/肌酸酐清除率) X100

本试验中,确认化合物A1、A2、A7、A13、A14、A15、A19、A26、A81、A119、A121、A134、A135、A137、A139、A147、A156、A169、A233、B1和B11的优异的尿酸排泄促进作用。

[0235] 由以上的结果显示:本发明的吡啶衍生物具有优异的尿酸排泄促进作用。

[0236] [工业适用性]

本发明的吡啶衍生物或其前药、或其医药上可接受的盐、或其溶剂合物作为医药品有用。