



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107406426 B

(45) 授权公告日 2020.11.20

(21) 申请号 201680012270.1

C07D 401/10 (2006.01)

(22) 申请日 2016.01.08

C07D 403/10 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 413/10 (2006.01)

申请公布号 CN 107406426 A

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(43) 申请公布日 2017.11.28

A61K 31/4178 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4439 (2006.01)

62/101434 2015.01.09 US

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/437 (2006.01)

2017.08.25

A61P 9/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 29/00 (2006.01)

PCT/US2016/012560 2016.01.08

A61P 25/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02016/112236 EN 2016.07.14

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

A61P 9/12 (2006.01)

地址 美国新泽西州

A61P 9/04 (2006.01)

(72) 发明人 P.W.格伦斯 D.F.西特科夫

N.D.亚达夫 M.S.博达斯

R.S.比德 S.帕蒂尔 K.钦纳科蒂

P.S.M.劳 J.舍蒂

(56) 对比文件

W0 2014134391 A1, 2014.09.04

W0 2014134388 A1, 2014.09.04

W0 2009078992 A1, 2009.06.25

W0 2015107053 A1, 2015.07.23

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

审查员 王险

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

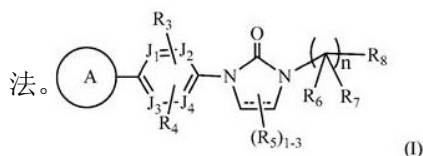
权利要求书19页 说明书406页

(54) 发明名称

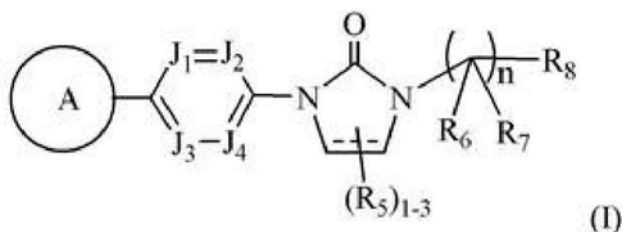
作为ROCK抑制剂的环状脲类

(57) 摘要

本发明提供了式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中所有变量如本文中所定义。这些化合物为选择性ROCK抑制剂。本发明也涉及包含这些化合物的药物组合物及使用其治疗心血管、平滑肌、肿瘤学、神经病理学、自身免疫、纤维变性和/或炎症病症的方



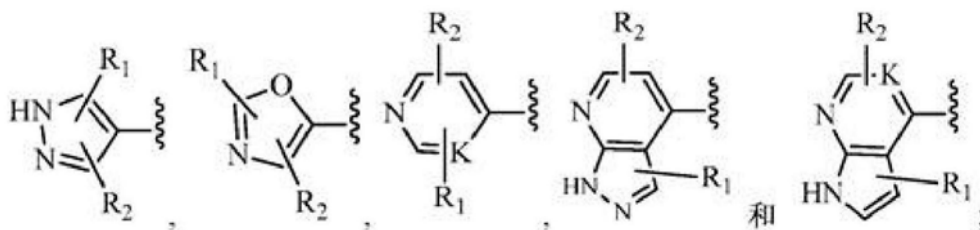
1. 根据式 (I) 的化合物:



或其对映异构体、药学上可接受的盐, 其中

---是任选的键;

环A独立地选自



J<sub>1</sub>、J<sub>2</sub>、J<sub>3</sub>和J<sub>4</sub>独立地选自N和CR<sub>3</sub>; 条件是J<sub>1</sub>、J<sub>2</sub>、J<sub>3</sub>和J<sub>4</sub>之一是N且J<sub>1</sub>、J<sub>2</sub>、J<sub>3</sub>和J<sub>4</sub>中不超过两个是N;

K独立地选自N和CR<sub>1</sub>;

R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>2</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

R<sub>5</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>8</sub>独立地选自C<sub>3-6</sub>环烷基、3-7-元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6-元杂芳基, 其各自被0-5个R<sub>9</sub>取代;

R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>CN和-(CHR<sub>d</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>, 其中所述烷基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基;

R<sub>d</sub>在每次出现时独立地选自H;

R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、F、Cl、Br和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H;

n独立地选自1、2和3; 且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

2. 权利要求1的化合物或其对映异构体、药学上可接受的盐, 其中

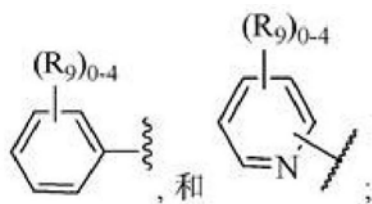
R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl和Br;

R<sub>2</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

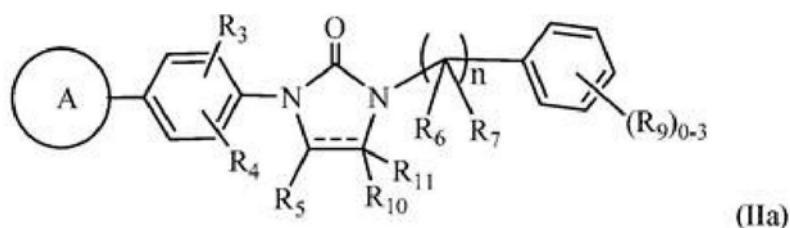
R<sub>5</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

$R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ；  
 $R_8$ 独立地选自

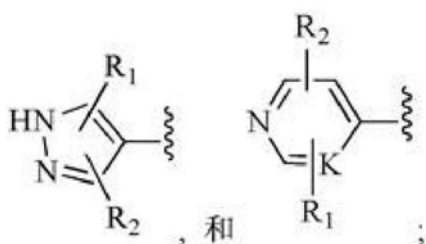


$R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 和 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ ，其中所述烷基被0-4个 $R_e$ 取代。

3. 根据式 (IIa) 的化合物：



或其对映异构体、药学上可接受的盐，其中  
 ---是任选的键；  
 环A独立地选自



K独立地选自 $CR_1$ ；

$R_1$ 独立地选自H；

$R_2$ 独立地选自H；

$R_3$ 独立地选自H和 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

$R_4$ 独立地选自H、 $OC_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地选自H、=O和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；条件是 $R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 不都是H；

$R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基；

$R_9$ 独立地选自F、Cl、Br和 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

$R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基和 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基；

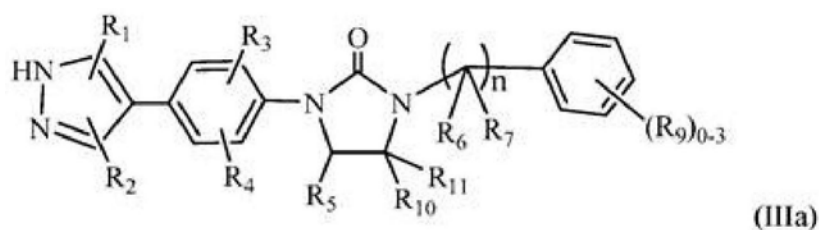
$R_e$ 在每次出现时独立地选自 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br和 $-(CH_2)_rOR_f$ ；

$R_f$ 在每次出现时独立地选自H；

n独立地选自1、2和3；且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

4. 权利要求3的化合物，其具有式 (IIIa)：



或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中

R<sub>1</sub>独立地选自H;

R<sub>2</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>4</sub>独立地选自H、OC<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>5</sub>、R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>独立地选自H、=O和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;条件是R<sub>5</sub>、R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>不都是H;

R<sub>6</sub>独立地选自H和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>7</sub>独立地选自H和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基;

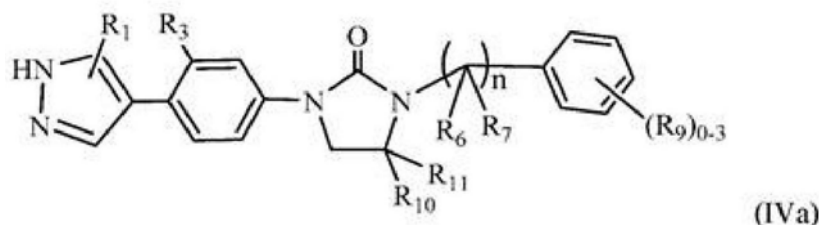
R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、F、Cl、Br和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H;

n独立地选自1和2;且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

5. 权利要求4的化合物,其具有式(IVa):



或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中

R<sub>1</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基和-OC<sub>1-3</sub>烷基;

R<sub>6</sub>独立地选自H和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>7</sub>独立地选自H和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl和-OR<sub>b</sub>;

R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;条件是R<sub>10</sub>和R<sub>11</sub>不都是H;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基;

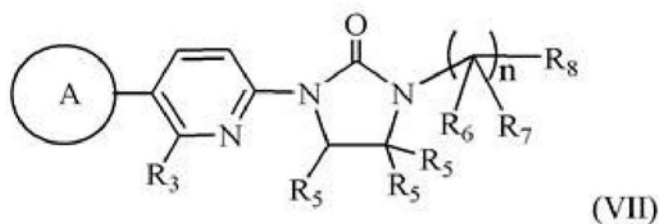
R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自F、Cl、Br和OH;

n独立地选自1和2;且

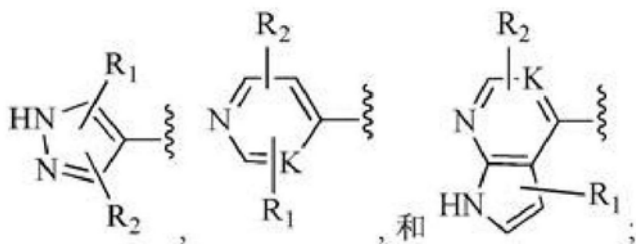
r在每次出现时独立地选自0、1和2。

6. 权利要求1的化合物,其具有式(VII):





或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中  
环A独立地选自



R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br和C<sub>1-4</sub>烷基;

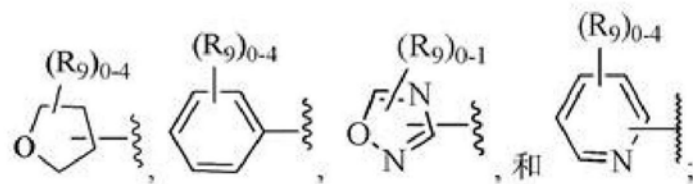
R<sub>2</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、OC<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>5</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>8</sub>独立地选自



R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>,其中所述  
烷基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基;

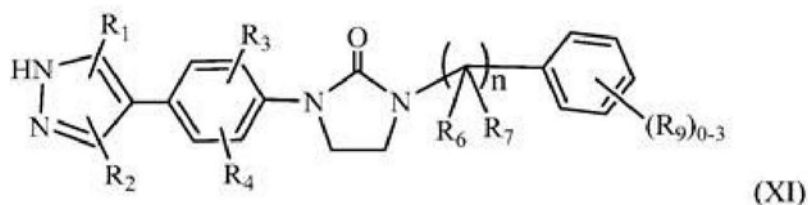
R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、F、Cl、Br和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H;

n独立地选自1、2和3;且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

7. 根据式 (XI) 的化合物:



或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中

R<sub>1</sub>独立地选自H;

R<sub>2</sub>独立地选自H;

R<sub>3</sub>独立地选自H;

R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OC<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sub>6</sub>独立地选自H、被OH取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>OR<sub>b</sub>、-CH<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>;

R<sub>7</sub>独立地选自H和C<sub>1-4</sub>烷基;条件是R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>不都是H;当R<sub>7</sub>是C<sub>1-4</sub>烷基时,R<sub>6</sub>不是H;

R<sub>9</sub>独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>环烷基;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

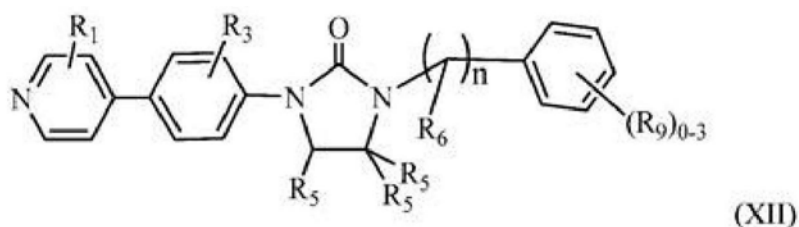
R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H;

n独立地选自1和2;且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

8. 根据式 (XII) 的化合物:



或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中

R<sub>1</sub>独立地选自F、Cl、Br和NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>;

R<sub>3</sub>独立地选自H和-OR<sub>b</sub>;

R<sub>5</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>;

R<sub>6</sub>独立地选自H;

R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br和-OR<sub>b</sub>;

R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

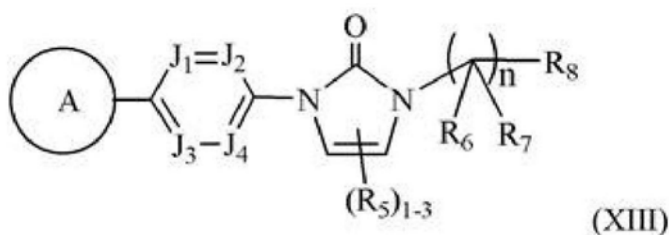
R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>;

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H;

n独立地选自1和2;且

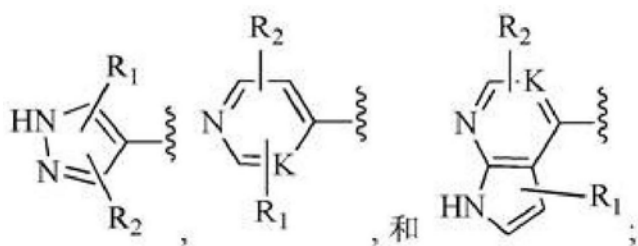
r在每次出现时独立地选自0、1和2。

9. 根据式 (XIII) 的化合物:



或其对映异构体、药学上可接受的盐,其中

环A独立地选自



J<sub>1</sub>、J<sub>2</sub>、J<sub>3</sub>和J<sub>4</sub>独立地选自N和CR<sub>3</sub>；

K独立地选自N和CR<sub>1</sub>；

R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br和NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>；

R<sub>2</sub>独立地选自H；

R<sub>3</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>；

R<sub>5</sub>独立地选自H；

R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>；

R<sub>8</sub>独立地选自C<sub>3-6</sub>环烷基、3-7-元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5-6-元杂芳基，其各自被0-5个R<sub>9</sub>取代；

R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>；

R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基；

R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自F、Cl、Br和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>；

R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H；

n独立地选自1、2和3；且

r在每次出现时独立地选自0、1和2。

10. 化合物或其对映异构体、药学上可接受的盐，所述化合物选自：

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟苄基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

1-(3-氟苄基)-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

1-(2-氟苄基)-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

1-苄基-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

(R)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮；

(R)-1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

1-(2,6-二氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苄基)

丙酸, TFA;

3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苯基) 丙酸甲酯;

1-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基) 丙基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基丁基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(3-氟苄基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(2-氟苄基) 咪唑烷-2-酮;

1-苄基-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮, TFA;

(R)-1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基) 乙基) 咪唑烷-2-酮;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-苄基-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-苄基-4-(羟基甲基) 咪唑烷-2-酮;

1-(2-(1H-吡唑-4-基) 苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮, TFA;

1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸甲酯;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯;

1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-苄基-4-(羟基甲基) 咪唑烷-2-酮;

3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-(3-氟苄基)-4-(羟基甲基) 咪唑烷-2-酮;

4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

3-苄基-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮;

(+)-1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

(-)-1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

(-)-1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

(+)-1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

(R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基) 乙基) 咪唑烷-2-酮;

(-)-3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

(+)-3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

1-(3-氟苄基)-3-(4-(3-氟吡啶-4-基) 苯基) 咪唑烷-2-酮;

1-(4-(3-氟吡啶-4-基) 苯基)-3-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2-酮;

- 1-(3-氟苄基)-3-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-苄基-3-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)-3-苄基咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟苄基)-3-(4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮,TFA;  
1-(2-氟苄基)-3-(4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮,TFA;  
1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮,TFA;  
1-(3-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮,TFA;  
1-苄基-3-(4-(异噁唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟苄基)-3-(4-(异噁唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮,TFA;  
1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,6-二氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
(+)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苄基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
(-)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苄基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(二氟甲氧基)苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2-氯苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2,5-二氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-苄基咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(2-氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-苄基咪唑烷-2,4-二酮;  
1-苄基-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(2-氯苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(3-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;

1-(2-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮,TFA;  
1-(2,5-二氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮,TFA;  
3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮,TFA;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮,  
TFA;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮;  
3-苄基-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(2-氟苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(3-氟苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(2,6-二氟苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮;  
3-(2-氯苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,6-二氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氯苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,5-二氟苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮;  
(R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
(R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
(R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-  
酮;  
(S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-

酮；

(R)-1-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮；

(S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮；

(4R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮；

4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮；

(R)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(二氟甲氧基)苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮；

3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4,4-二甲基-1-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮；

3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基-1-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮；

3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮；

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-苯基乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮；

1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮；

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮, TFA；

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮，

TFA;

1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮,

TFA;

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-  
酮;

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-  
酮;

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-乙基-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-乙基-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-4-乙基咪唑烷-2-酮;

1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

1-(3-甲氧基苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;

1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2  
(3H)-酮;

1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-  
酮;

1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

1-(3-甲氧基苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;

1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2  
(3H)-酮;

1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;

1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;

1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-  
酮;

1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-  
酮;

1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑  
烷-2-酮;

1-(3-甲氧基苄基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑  
烷-2-酮;



- 1-(3'-氟-2-甲基-[3,4'-联吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苄基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苄基)-3-(环己基甲基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(2,3-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(环己基甲基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苄基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲基苄基)咪唑烷-2-酮;
- 3-((3-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苄腈;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基苄基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苄基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二氟苄基)咪唑烷-2-酮;
- 3-((3-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苯甲酸;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二氯苄基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)咪唑烷-2-酮;
- 1-(2-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;

- 1-(2,4-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2,5-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3,5-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2-氟-3-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氯苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
(R)-1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
5-(3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(1H-吡唑-4-基)苄腈;  
5-(3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(1H-吡唑-4-基)苄腈;  
5-(3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(1H-吡唑-4-基)苄腈;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮, TFA;

1-(4-(1H-吡唑-4-基)-3-(三氟甲基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-羟基-2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基)咪唑烷-2-酮;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-乙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-异丁基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(环丙基甲基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-甲基-2-苯基乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-环丙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺;  
2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酰胺;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮;  
(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮;  
(R)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮;  
(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮, TFA;  
1-(3'-氟-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2'-氟-2-甲氧基-[3,4'-bi吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;

- 1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(二氟甲氧基)苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
2-(3-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苄基)乙酸;  
2-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苄基)乙酸;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(1-(3-乙氧基苄基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;

- 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(2,3-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;

- 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,3-二氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,5-二氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,4-二氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(2,4-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(2,5-二氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(环己基甲基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(4-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-6-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2-氟-3-甲氧基苄基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮;

- 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-异丁氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-异丁氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(2,5-二氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;  
(S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮;  
1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(4-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-甲氧基苄基)-3-(4-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-环丙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-环丙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(1-(3-甲氧基苄基)乙基)-3-(4-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(4-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-乙氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
(R)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮;  
1-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮;  
(S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮;  
1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮;和  
1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2

(3H)-酮。

11. 药物组合物,其包含一种或多种根据权利要求1-10中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂。

12. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物在制备用于预防和/或治疗与异常Rho激酶活性相关的病症的药物中的用途。

13. 权利要求12的用途,其中所述病症选自:心血管病症、平滑肌相关病症、纤维变性疾病、炎性疾病、神经性病症、肿瘤学病症和自身免疫性病症。

14. 权利要求13的用途,其中所述心血管病症选自心绞痛、动脉粥样硬化、中风、脑血管疾病、心力衰竭、冠状动脉疾病、心肌梗塞、外周血管疾病、狭窄、血管痉挛、高血压和肺高血压。



## 作为ROCK抑制剂的环状脲类

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请依照35 U.S.C. §119(e) 有权主张2015年1月9日申请的美国临时专利申请号62/101,434的优先权,所述美国临时专利申请以其整体通过引用并入本文。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及新颖的环状脲衍生物、含有它们的组合物以及使用它们例如用于治疗或预防与异常Rho激酶活性相关的病症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] Rho-激酶 (ROCK) 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶家族的成员。ROCK以两种亚型 (ROCK1和ROCK2) 存在 (Ishizaki, T. 等人, *EMBO J.*, 15:1885-1893 (1996))。ROCK已鉴定为RhoA的效应物分子,其是在多种细胞信号传导途径中起关键作用的小GTP结合蛋白 (G蛋白)。ROCK和RhoA广泛表达于组织中。RhoA/ROCK信号传导途径参与多种细胞功能,诸如ACTIN® 组织、细胞粘附、细胞迁移和胞质分裂 (Riento, K. 等人, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 4:446-456 (2003))。其也直接参与调控平滑肌收缩 (Somlyo, A.P., *Nature*, 389:908-911 (1997))。在活化RhoA受体后, RhoA被活化, 且进而, 其活化ROCK。活化的ROCK磷酸化肌球蛋白轻链磷酸酯酶的肌球蛋白结合亚单位, 从而抑制磷酸酯酶的活性并导致收缩。脉管系统中的平滑肌收缩使血压升高, 从而导致高血压。

[0006] 文献中有大量证据证明Rho A/ROCK信号传导途径在由例如以下的若干血管活性因子起始的信号转导中起重要作用: 血管紧张素II (Yamakawa, T. 等人, *Hypertension*, 35:313-318 (2000))、尾加压素II (Sauzeau, V. 等人, *Circ. Res.*, 88:1102-1104 (2001))、内皮素-1 (Tangkijvanich, P. 等人, *Hepatology*, 33:74-80 (2001))、血清素 (Shimokawa, H., *Jpn. Circ. J.*, 64:1-12 (2000))、去甲肾上腺素 (Martinez, M.C. 等人, *Am. J. Physiol.*, 279:H1228-H1238 (2000)) 和血小板衍生生长因子 (PDGF) (Kishi, H. 等人, *J. Biochem.*, 128:719-722 (2000))。这些因子中许多与心血管疾病的发病机制相关。

[0007] 文献中的其它研究 (一些使用已知的ROCK抑制剂法舒地尔 (Asano, T. 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 241:1033-1040 (1987)) 或Y-27632 (Uehata, M. 等人, *Nature*, 389:990-994 (1997))) 进一步阐释ROCK和心血管疾病之间的关联。例如, 已显示ROCK表达和活性在自发性高血压大鼠中升高, 表明其与这些动物中高血压的发生的关联 (Mukai, Y. 等人, *FASEB J.*, 15:1062-1064 (2001))。显示ROCK抑制剂Y-27632 (Uehata, M. 等人, *Nature, ibid.*) 可使三种大鼠高血压模型 (包括自发性高血压大鼠模型、肾性高血压大鼠模型和醋酸脱氧皮质酮盐型高血压大鼠模型 (deoxycortisone acetate salt hypertensive rat model)) 中的血压显著降低, 而对对照大鼠中的血压仅具有较小效应。这增强ROCK与高血压之间的关联。

[0008] 其它研究表明ROCK和动脉粥样硬化之间的关联。例如, ROCK的显性负性形式的基因转移抑制猪股动脉中的球囊损伤后新生内膜的形成 (Eto, Y. 等人, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 278:H1744-H1750 (2000))。在类似模型中, ROCK抑制剂Y-27632也

抑制大鼠中的新生内膜形成 (Sawada, N. 等人, *Circulation*, 101:2030-2033 (2000))。在猪的 IL-1 $\beta$  诱导的冠状动脉狭窄模型中, 显示用 ROCK 抑制剂法舒地尔长期治疗渐进地减少冠状动脉狭窄, 以及促进冠状动脉收缩性重塑的消退 (Shimokawa, H. 等人, *Cardiovasc. Res.*, 51:169-177 (2001))。

[0009] 其它调查表明 ROCK 抑制剂可用于治疗其它心血管疾病。例如, 在大鼠中风模型中, 显示法舒地尔减小梗塞面积和神经缺陷二者 (Toshima, Y., *Stroke*, 31:2245-2250 (2000))。显示 ROCK 抑制剂 Y-27632 改善 Dahl 盐敏感型大鼠的充血性心力衰竭模型中的心室肥大、纤维变性和功能 (Kobayashi, N. 等人, *Cardiovasc. Res.*, 55:757-767 (2002))。

[0010] 其它动物或临床研究已暗示包括以下的其它疾病中的 ROCK: 冠状动脉血管痉挛 (Shimokawa, H. 等人, *Cardiovasc. Res.*, 43:1029-1039 (1999))、脑血管痉挛 (Sato, M. 等人, *Circ. Res.*, 87:195-200 (2000))、缺血/再灌注损伤 (Yada, T. 等人, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45:599-607 (2005))、肺高血压 (Fukumoto, Y. 等人, *Heart*, 91:391-392 (2005))、心绞痛 (Shimokawa, H. 等人, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 39:319-327 (2002))、肾病 (Satoh, S. 等人, *Eur. J. Pharmacol.*, 455:169-174 (2002)) 和勃起功能障碍 (Gonzalez-Cadavid, N.F. 等人, *Endocrine*, 23:167-176 (2004))。

[0011] 在另一研究中, 已证实 RhoA/ROCK 信号传导途径的抑制允许形成扰乱单核细胞的产生性迁移的多个竞争性板状伪足 (Worthylake, R.A. 等人, *J. Biol. Chem.*, 278:13578-13584 (2003))。也已报导, Rho 激酶的小分子抑制剂能够抑制体外 MCP-1 介导的趋化性 (Iijima, H., *Bioorg. Med. Chem.*, 15:1022-1033 (2007))。由于免疫细胞迁移依赖 RhoA/ROCK 信号传导途径, 因此可预料抑制 Rho 激酶也应为诸如类风湿性关节炎、牛皮癣和炎症肠病的疾病提供益处。

[0012] 上述研究提供 ROCK 与心血管疾病 (包括高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、冠状动脉血管痉挛、脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺高血压和心绞痛) 以及肾病和勃起功能障碍之间的关联的证据。鉴于已证实 ROCK 对平滑肌的效应, ROCK 抑制剂也可用于涉及平滑肌高反应性的其它疾病 (包括哮喘和青光眼) 中 (Shimokawa, H. 等人, *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.*, 25:1767-1775 (2005))。此外, 已指示 Rho-激酶作为用于治疗各种其它疾病的药物靶标, 包括气道发炎和高反应性 (Henry, P.J. 等人, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, 18:67-74 (2005))、癌症 (Rattan, R. 等人, *J. Neurosci. Res.*, 83:243-255 (2006); Lepley, D. 等人, *Cancer Res.*, 65:3788-3795 (2005))、纤维变性疾病 (Jiang, C. 等人, *Int. J. Mol. Sci.*, 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. 等人, *Am. J. Nephrol.*, 34:468-475 (2011)), 以及神经病症, 诸如脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风和神经性疼痛 (Mueller, B.K. 等人, *Nat. Rev. Drug Disc.*, 4:387-398 (2005); Sun, X. 等人, *J. Neuroimmunol.*, 180:126-134 (2006))。

[0013] 对治疗心血管疾病的新药仍存在未满足的医学需求。在美国心脏病协会的心脏病和中风统计 (Heart Disease and Stroke Statistics) 的 2012 更新 (*Circulation*, 125:e2-e220 (2012)) 中, 已报导心血管疾病占美国所有死亡的 32.8%, 且冠心病占美国总体死亡的 ~1/6。对这些数字有贡献的, 已发现, ~33.5% 的成年美国人口患有高血压, 且据估计在 2010 年, ~660 万美国成年人将患有心力衰竭。因此, 尽管存在大量可用于治疗心血管疾病 (CVD)

的药物(包括利尿剂、 $\beta$ 阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素阻断剂和钙通道阻断剂),但对于许多患者而言,CVD仍然控制不良或对当前药物有抗性。

[0014] 尽管调查中有ROCK抑制剂的许多报导(参见,例如,US 2008/0275062 A1),但法舒地尔是此时唯一销售的ROCK抑制剂。日本已批准静脉注射制剂用于治疗脑血管痉挛。仍需要用于治疗心血管疾病、癌症、神经病、肾病、纤维变性疾病、支气管哮喘、勃起功能障碍和青光眼的新的治疗剂(包括ROCK抑制剂)。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明提供新颖的环状脲衍生物,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,其可用作Rho激酶的选择性抑制剂。

[0017] 本发明也提供用于制备本发明化合物的方法和中间体。

[0018] 本发明也提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0019] 本发明化合物可用于治疗和/或预防与异常ROCK活性相关的疾病状态。

[0020] 本发明化合物可用于疗法中。

[0021] 本发明化合物可用于制造用于治疗 and/或预防与异常ROCK活性相关的疾病状态的药物。

[0022] 在另一个方面,本发明涉及治疗心血管或相关疾病的方法,该方法包括向需要此类治疗的患者给药如上文所述的本发明化合物。可治疗的此类疾病的实例包括,例如,高血压、动脉粥样硬化、再狭窄、中风、心力衰竭、肾衰竭、冠状动脉疾病、外周动脉疾病、冠状动脉血管痉挛、脑血管痉挛、缺血/再灌注损伤、肺高血压、心绞痛、勃起功能障碍和肾病。

[0023] 在另一个方面,本发明涉及治疗涉及平滑肌高反应性的疾病(包括哮喘、勃起功能障碍和青光眼)的方法,该方法包括向需要此类治疗的患者给药如上文所述的本发明化合物。

[0024] 在另一个方面,本发明涉及治疗至少部分由Rho激酶介导的疾病(包括纤维变性疾病、肿瘤、脊髓损伤、阿尔茨海默病、多发性硬化、中风、神经性疼痛、类风湿性关节炎、牛皮癣和炎性肠病)的方法,该方法包括向需要此类治疗的患者给药如上文所述的本发明化合物。

[0025] 在其它方面,本发明涉及包含上述化合物的药物组合物、制备上述化合物的方法和这些方法中所使用的中间体。

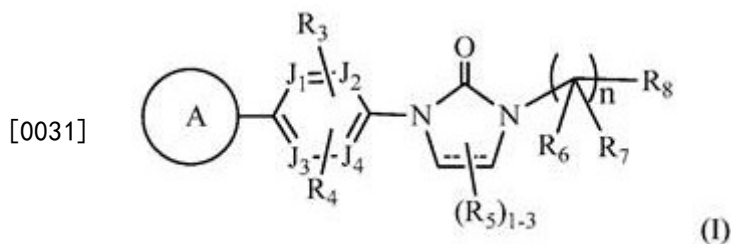
[0026] 本发明化合物可单独、与本发明的其它化合物组合、或与一种或多种(优选一至两种)其它药剂组合使用。

[0027] 本发明的这些和其它特征将随本公开内容的继续以展开形式阐述。

[0028] 发明详述

[0029] I. 本发明化合物

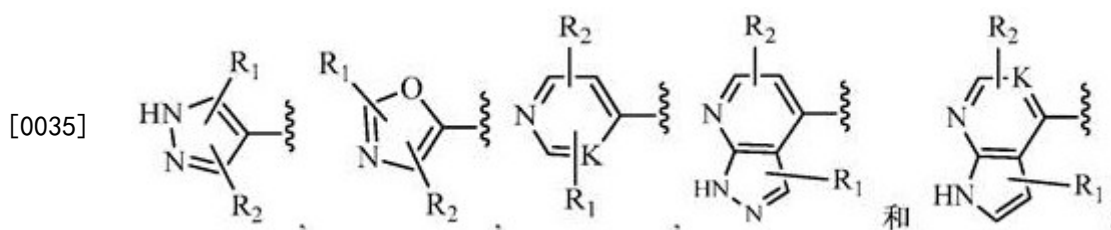
[0030] 在一个方面,本发明尤其提供式(I)化合物:



[0032] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0033] ---是任选的键;

[0034] 环A独立地选自



[0036]  $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 独立地选自N和CR<sub>3</sub>;条件是 $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 之一是N且 $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 中不超过两个是N;

[0037] K独立地选自N和CR<sub>1</sub>;

[0038] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的-OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0039] R<sub>2</sub>独立地选自H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0040] R<sub>3</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、用0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0041] R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的OC<sub>1-4</sub>烷基、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0042] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0043] R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-

$(\text{CH}_2)_r\text{S}(0)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(0)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(0)_p\text{R}_c$ 、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；

[0044]  $\text{R}_8$ 独立地选自 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其各自被0-5个 $\text{R}_9$ 取代；

[0045]  $\text{R}_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $\text{C}_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(0)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(0)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(0)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -环烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂环基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基和 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $\text{R}_e$ 取代；

[0046]  $\text{R}_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；或 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的杂环；

[0047]  $\text{R}_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；

[0048]  $\text{R}_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0049]  $\text{R}_d$ 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基；

[0050]  $\text{R}_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_f$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{4-6}$ 杂环基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -芳基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂芳基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ 、 $\text{S}(0)_p\text{R}_f$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $\text{NR}_f\text{C}(=\text{O})\text{R}_d$ 、 $\text{S}(0)_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 、 $\text{NR}_f\text{S}(0)_p\text{R}_d$ 、 $\text{NR}_f\text{C}(=\text{O})\text{OR}_d$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_f$ 和 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ；

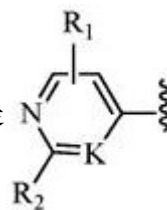
[0051]  $\text{R}_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和苯基，或

[0052]  $\text{R}_f$ 和 $\text{R}_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0053]  $n$ 独立地选自1、2和3；

[0054]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0055]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4；条件是当A是



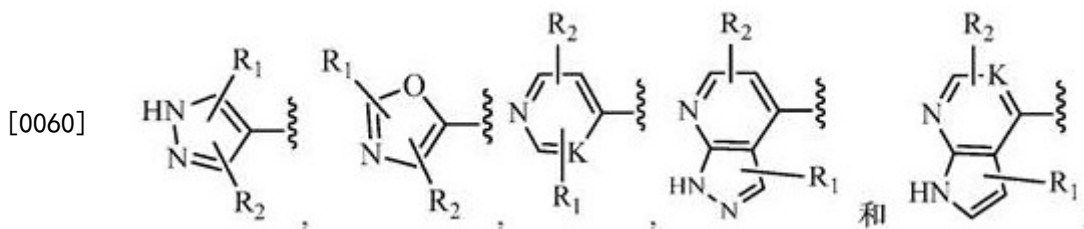
$\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 和 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 。

[0056] 在另一个方面，本发明提供

[0057] 式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0058] ---是任选的键；

[0059] 环A独立地选自



[0061]  $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 独立地选自N和CH；条件是 $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 中不超过两个是N；

[0062] K独立地选自N和CH；

[0063]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0064]  $R_2$ 独立地选自H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0065]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0066]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基、 $NR_aR_a$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0067]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0068]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0069]  $R_8$ 独立地选自芳基和杂芳基，其各自被0-5个 $R_9$ 取代；

[0070]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；

[0071]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；

[0072]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0073]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0074]  $R_d$ 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0075]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基、 $-(CH_2)_r$ -杂芳基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>d</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>f</sub>C(=O)OR<sub>d</sub>、OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

[0076]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

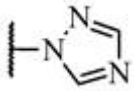
[0077]  $n$ 独立地选自1、2和3；

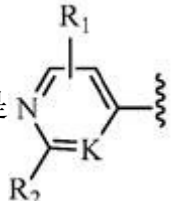
[0078]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0079]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4；且

[0080] 条件是

[0081] (1)  $R_9$ 不是被取代的哌嗪；

[0082] (2) 当 $n$ 是3时， $R_8$ 不是；且

[0083] (3) 当A是时， $R_2$ 不是 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 和 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 。

[0084] 在另一个方面，本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0085]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、被0-3个 $R_e$ 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0086]  $R_2$ 独立地选自H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 和 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ ；

[0087]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

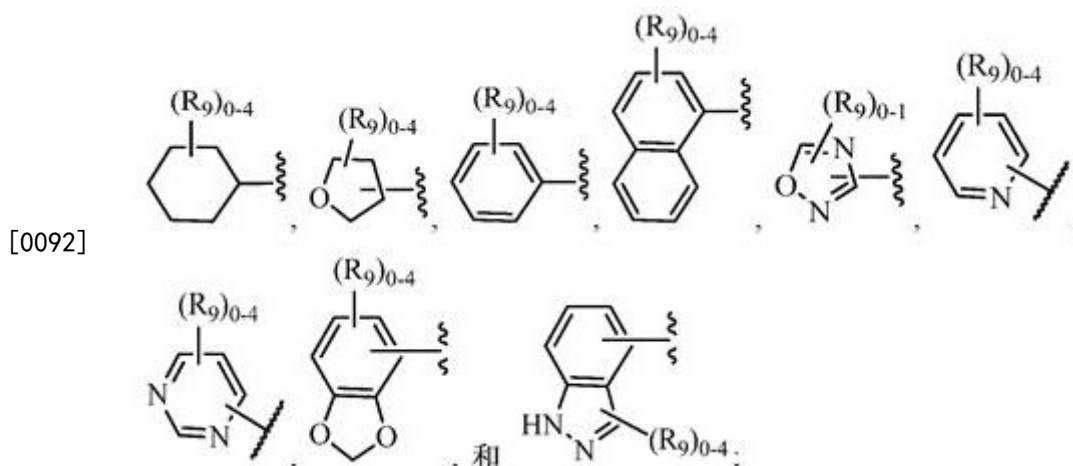
[0088]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0089]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ；

[0090]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的

$(\text{CH}_2)_r$ -C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；

[0091] R<sub>8</sub>独立地选自



[0093] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、硝基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(O)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(O)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(O)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -环烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂环基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基和 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代，且

[0094] 其它变量如以上式(I)中所定义。

[0095] 在另一个方面，本发明提供式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0096] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0097] R<sub>2</sub>独立地选自H、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{S}(O)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(O)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 和 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(O)_p\text{R}_c$ ；

[0098] R<sub>3</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(O)_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(O)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；

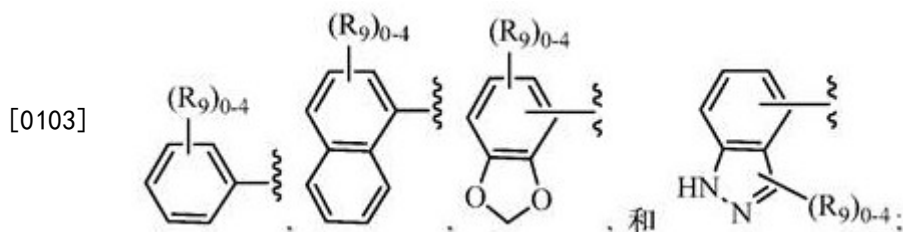
[0099] R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0100] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ；

[0101] R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $(\text{CH}_2)_r$ -C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基；

[0102] R<sub>8</sub>独立地选自

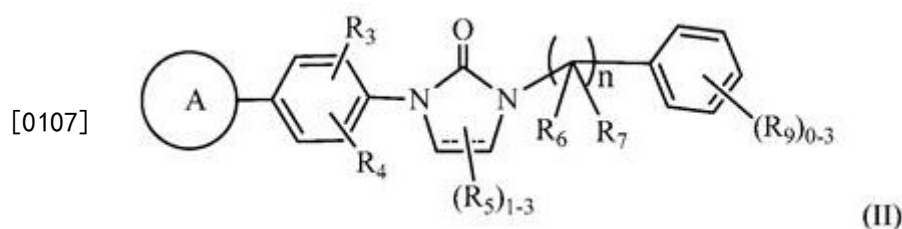




[0104]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;且

[0105] 其它变量如以上式(I)中所定义。

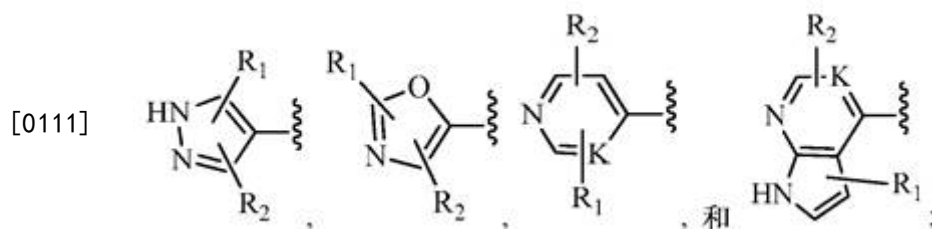
[0106] 在另一个方面,本发明提供式(II)化合物:



[0108] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0109] ---是任选的键;

[0110] 环A独立地选自



[0112]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0113]  $R_2$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0114]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基;

[0115]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0116]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ;

[0117]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0118]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环

基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0119]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环;

[0120]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0121]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0122]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

[0123]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0124]  $n$ 独立地选自1、2和3;

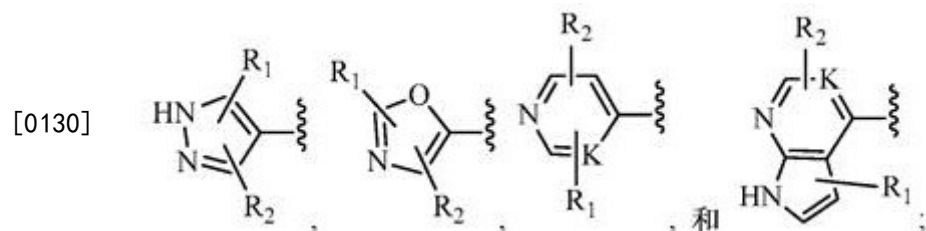
[0125]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0126]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0127] 在另一个方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0128] ---是任选的键;

[0129] 环A独立地选自



[0131]  $K$ 独立地选自N和CH;

[0132]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0133]  $R_2$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0134]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$ ;

[0135]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0136]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ;

[0137]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0138]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$

$r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$ -环烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -芳基和 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $\text{R}_e$ 取代;

[0139]  $\text{R}_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -芳基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;或 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的杂环;

[0140]  $\text{R}_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;

[0141]  $\text{R}_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0142]  $\text{R}_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_f$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_f$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 和 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ;

[0143]  $\text{R}_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $\text{R}_f$ 和 $\text{R}_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0144]  $n$ 独立地选自1、2和3;

[0145]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;

[0146]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4;且

[0147] 其它变量如以上式(II)中所定义。

[0148] 在另一个方面,本发明提供式(II)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0149]  $\text{R}_3$ 独立地选自F、Cl、Br、CN、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;

[0150]  $\text{R}_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN和被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0151]  $\text{R}_6$ 和 $\text{R}_7$ 独立地选自H、CN、被0-4个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-4}$ 烯基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ - $\text{C}_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;

[0152] 或者, $\text{R}_6$ 和 $\text{R}_7$ 与它们两者都连接的碳原子一起形成被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的环烷基;或者,当 $n$ 是2或3时,两个相邻 $\text{R}_6$ 基团可形成被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的环烷基且两个 $\text{R}_7$ 基团都是氢;

[0153]  $\text{R}_9$ 独立地选自F、Cl、Br、CN、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{CN}$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -环烷基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂环基、 $-(\text{CHR}_d)_r$ -芳基和 $-(\text{CHR}_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或

杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；

[0154]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、CN、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；

[0155]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0156]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0157]  $R_d$ 在每次出现时独立地选自H和被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0158]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

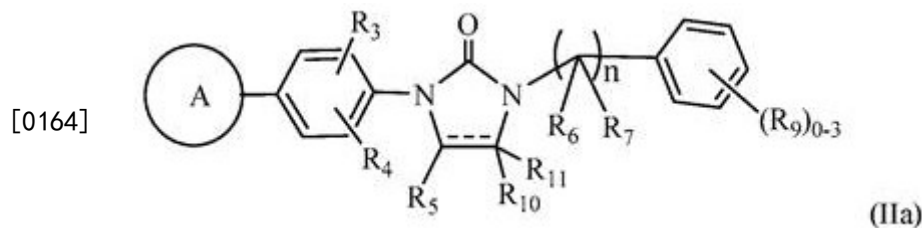
[0159]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、NH<sub>2</sub>、OH、OC<sub>1-5</sub>烷基、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0160]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；

[0161]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4；且

[0162] 其它变量如以上式(II)中所定义。

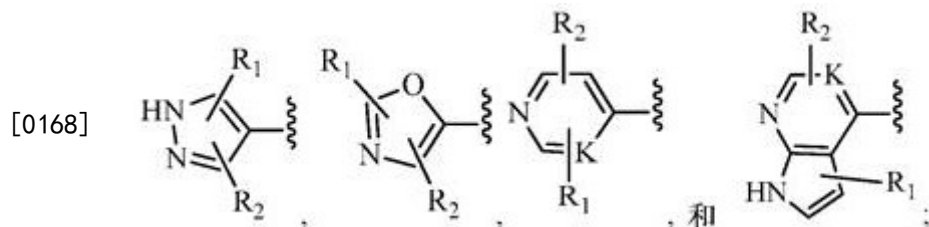
[0163] 在另一个方面，本发明提供式(IIa)化合物：



[0165] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0166] ---是任选的键；

[0167] 环A独立地选自



[0169]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0170]  $R_2$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0171]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基；

[0172]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0173]  $R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地选自H、=O和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；条件是 $R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 不都是H；

[0174]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0175]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；

[0176]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；

[0177]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0178]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0179]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

[0180]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

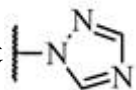
[0181]  $n$ 独立地选自1、2和3；

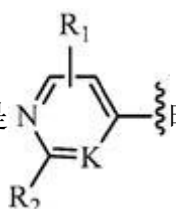
[0182]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0183]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4；且

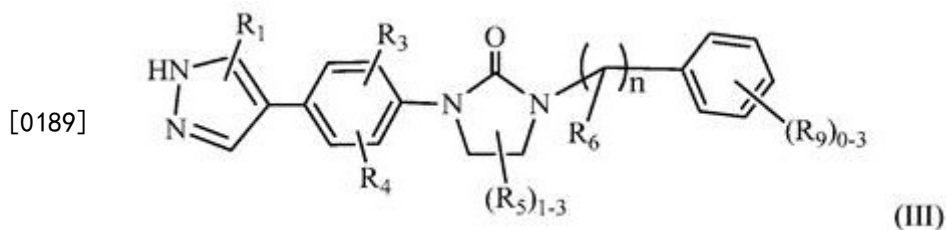
[0184] 条件是

[0185] (1)  $R_9$ 不是被取代的哌嗪；

[0186] (2) 当 $n$ 是3时， $R_8$ 不是；且

[0187] (3) 当A是时， $R_2$ 不是 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 和 $-NR_aC(=O)NR_aR_a$ 。

[0188] 在另一个方面，本发明提供式(III)化合物：



[0190] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0191] ---是任选的键；

[0192]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0193]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基和 $-(CH_2)_rOR_b$ ；

[0194]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0195]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ；

[0196]  $R_6$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基；

[0197]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；

[0198]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；

[0199]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0200]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0201]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

[0202]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0203]  $n$ 独立地选自1和2；

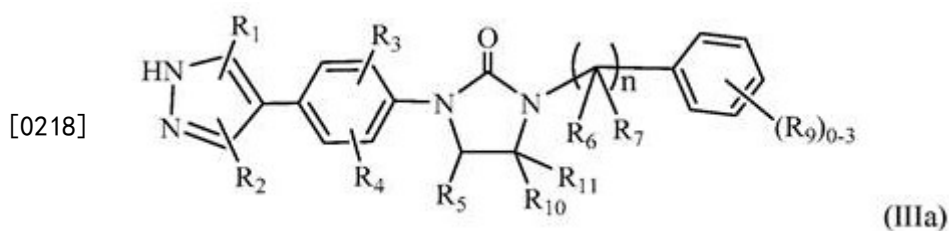
[0204]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0205]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0206] 在另一个方面，本发明提供式(III)化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0207]  $R_1$ 独立地选自H；

- [0208]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-OC_{1-3}$ 烷基；
- [0209]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ；
- [0210]  $R_6$ 独立地选自H、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ；
- [0211]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基；
- [0212]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；
- [0213]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、OH和 $OC_{1-4}$ 烷基；
- [0214]  $n$ 独立地选自1和2；
- [0215]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2和3；且
- [0216] 其它变量如以上式(III)中所定义。
- [0217] 在另一个方面，本发明提供式(IIIa)化合物



- [0219] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中
- [0220]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0221]  $R_2$ 独立地选自H和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0222]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基；
- [0223]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0224]  $R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地选自H、=O和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；条件是 $R_5$ 、 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 不都是H；
- [0225]  $R_6$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $NR_aC(=O)R_b$ 、 $-CH_2NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-rC(=O)OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基；
- [0226]  $R_7$ 独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基；
- [0227]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；
- [0228]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；
- [0229]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯

基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0230]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0231]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

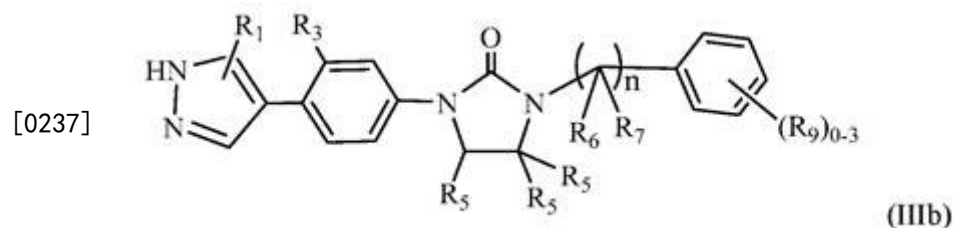
[0232]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0233]  $n$ 独立地选自1和2；

[0234]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0235]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0236] 在另一个方面，本发明提供式(IIIb)化合物：



[0238] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0239]  $R_1$ 独立地选自F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0240]  $R_3$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基；

[0241]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2OR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ；

[0242]  $R_6$ 独立地选自H、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-CH_2NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 和 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ；

[0243]  $R_7$ 独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基；

[0244]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基；

[0245]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0246]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

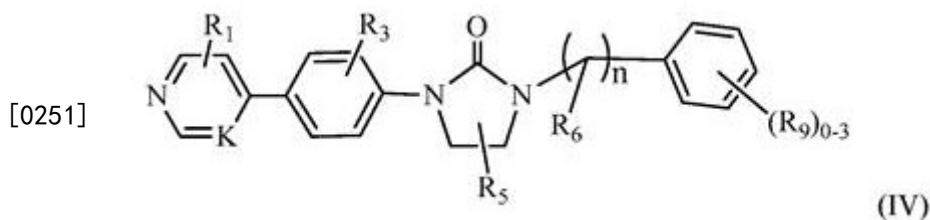
[0247]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、OH和 $OC_{1-4}$ 烷基；

[0248]  $n$ 独立地选自1和2；且

[0249]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2和3。

[0250] 在另一个方面，本发明提供式(IV)化合物：





[0252] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0253] K独立地选自N和CH;

[0254] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0255] R<sub>3</sub>独立地选自H、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-OR<sub>b</sub>;

[0256] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>;

[0257] R<sub>6</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>和被0-3个R<sub>e</sub>取代的杂环基;

[0258] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、硝基、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-OR<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

[0259] R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环;

[0260] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0261] R<sub>c</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>碳环基和杂环基;

[0262] R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>f</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>4-6</sub>杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

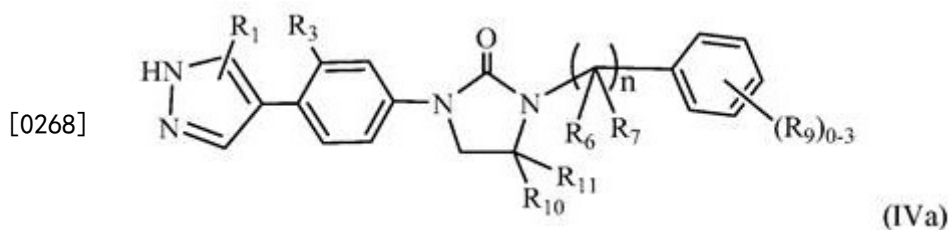
[0263] R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基,或R<sub>f</sub>和R<sub>f</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被C<sub>1-4</sub>烷基取代的杂环;

[0264] n独立地选自1和2;

[0265] p在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0266] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0267] 在另一个方面,本发明提供式(IVa)化合物:



[0269] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0270]  $R_1$ 独立地选自H和 $CF_3$ ;

[0271]  $R_3$ 独立地选自H、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{1-3}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基;

[0272]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2OR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ;

[0273]  $R_6$ 独立地选自H、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-CH_2NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 和 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ ;

[0274]  $R_7$ 独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基;

[0275]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基;

[0276]  $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;条件是 $R_{10}$ 和 $R_{11}$ 不都是H;

[0277]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

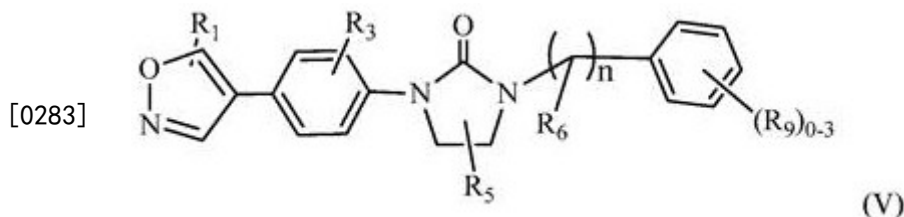
[0278]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0279]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、=O、 $CO_2H$ 、OH和 $OC_{1-4}$ 烷基;

[0280]  $n$ 独立地选自1和2;且

[0281]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2和3。

[0282] 在另一个方面,本发明提供式(V)化合物:



[0284] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0285]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0286]  $R_3$ 独立地选自H、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基和 $-OR_b$ ;

[0287]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ;

[0288]  $R_6$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基;

[0289]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0290]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环;

[0291]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0292]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0293]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

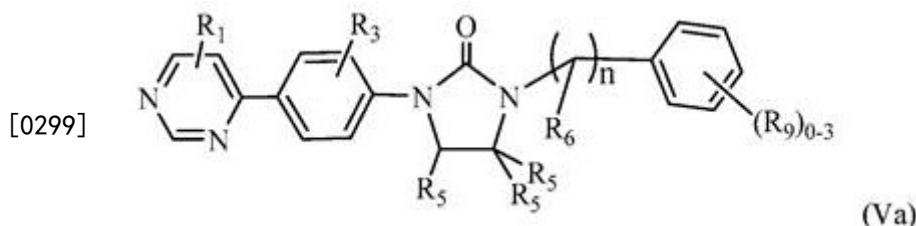
[0294]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0295]  $n$ 独立地选自1和2；

[0296]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0297]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0298] 在另一个方面，本发明提供式(Va)化合物：



[0300] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0301]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0302]  $R_3$ 独立地选自H、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基和 $-OR_b$ ；

[0303]  $R_5$ 独立地选自H、 $=O$ 、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_r-OR_b$ 、 $C(=O)R_b$ 和 $-C(=O)OR_b$ ；

[0304]  $R_6$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基；

[0305]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-S(O)_pR_c$ 、 $-S(O)_pNR_aR_a$ 、 $-OR_b$ 、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基，其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代；

[0306]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环；

[0307]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0308]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0309]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

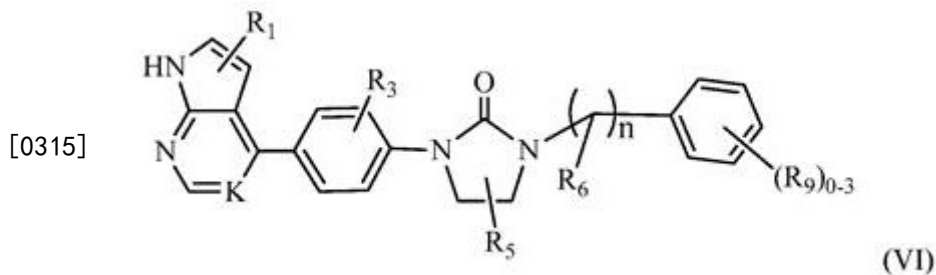
[0310]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0311]  $n$ 独立地选自1和2；

[0312]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0313]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0314] 在另一个方面,本发明提供式(VI)化合物:



[0316] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0317] K独立地选自N和CH;

[0318] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0319] R<sub>3</sub>独立地选自H、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-OR<sub>b</sub>;

[0320] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>;

[0321] R<sub>6</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>和被0-3个R<sub>e</sub>取代的杂环基;

[0322] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、硝基、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-OR<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

[0323] R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环;

[0324] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0325] R<sub>c</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>碳环基和杂环基;

[0326] R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>f</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>4-6</sub>杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

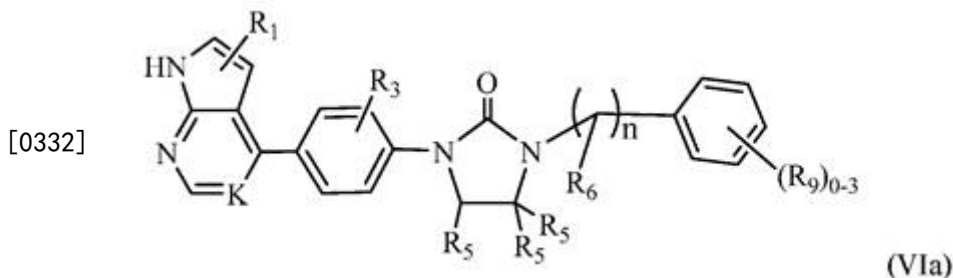
[0327] R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基,或R<sub>f</sub>和R<sub>f</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被C<sub>1-4</sub>烷基取代的杂环;

[0328] n独立地选自1和2;

[0329] p在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0330] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0331] 在另一个方面,本发明提供式(VIa)化合物:



[0333] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0334] K独立地选自N和CH;

[0335] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0336] R<sub>3</sub>独立地选自H、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基和-OR<sub>b</sub>;

[0337] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>;

[0338] R<sub>6</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>和被0-3个R<sub>e</sub>取代的杂环基;

[0339] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、硝基、-S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-OR<sub>b</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

[0340] R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环;

[0341] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0342] R<sub>c</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>碳环基和杂环基;

[0343] R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>f</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>4-6</sub>杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>;

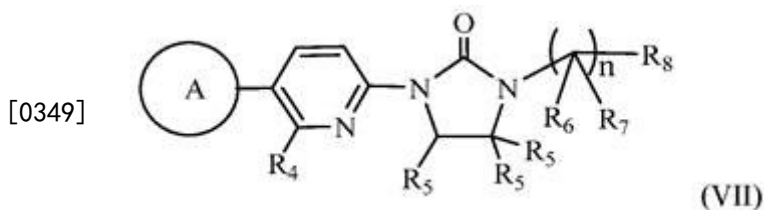
[0344] R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基,或R<sub>f</sub>和R<sub>f</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被C<sub>1-4</sub>烷基取代的杂环;

[0345] n独立地选自1和2;

[0346] p在每次出现时独立地选自0、1和2;且

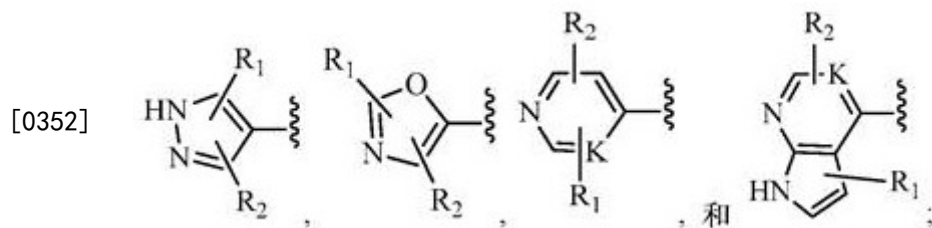
[0347] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0348] 在另一个方面,本发明提供式(VII)化合物:



[0350] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0351] 环A独立地选自



[0353] K独立地选自N和CR<sub>1</sub>;

[0354] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

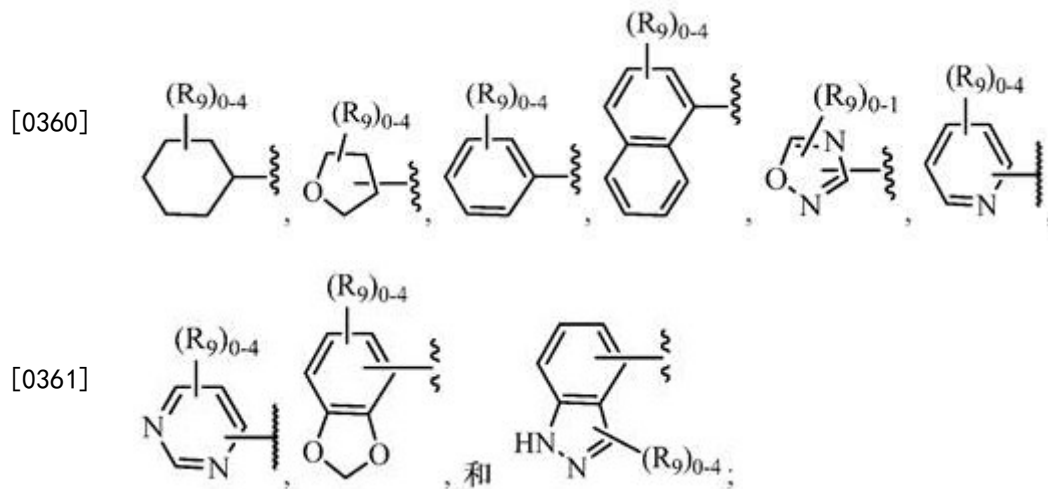
[0355] R<sub>2</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0356] R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0357] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>;

[0358] R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0359] R<sub>8</sub>独立地选自



[0362] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、硝基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

[0363] R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>环烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环;

[0364] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯

基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0365]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基；

[0366]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ；

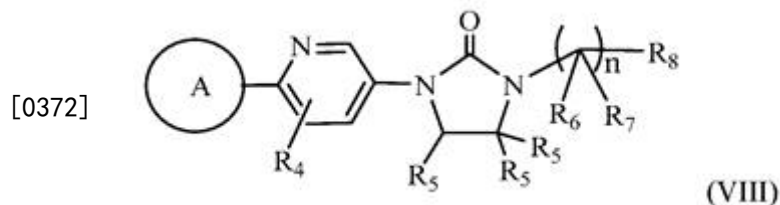
[0367]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基，或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环；

[0368]  $n$ 独立地选自1、2和3；

[0369]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2；且

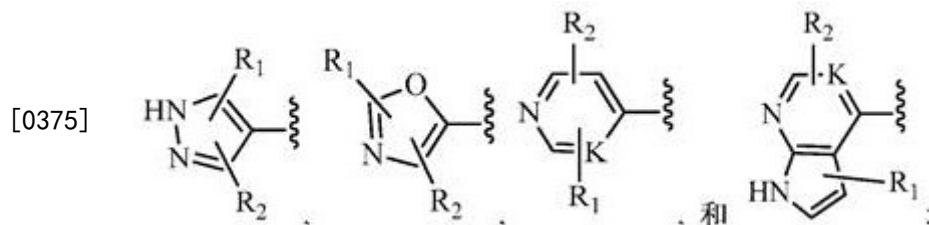
[0370]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0371] 在另一个方面，本发明提供式(VIII)化合物：



[0373] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0374] 环A独立地选自



[0376]  $K$ 独立地选自N和CR<sub>1</sub>；

[0377]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

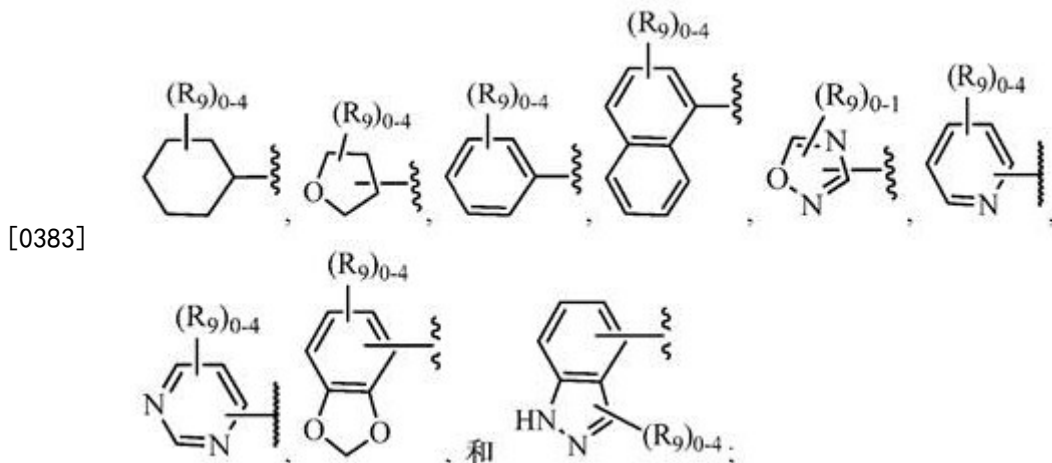
[0378]  $R_2$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0379]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基；

[0380]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>；

[0381]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基；

[0382]  $R_8$ 独立地选自



[0384]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0385]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环;

[0386]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0387]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0388]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

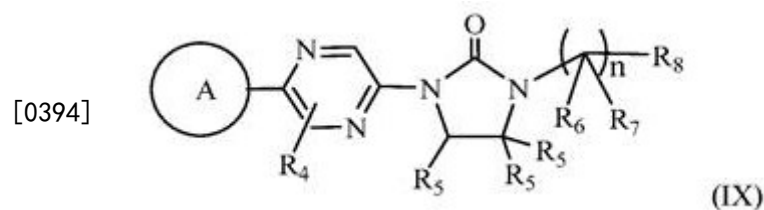
[0389]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0390]  $n$ 独立地选自1、2和3;

[0391]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0392]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0393] 在另一个方面,本发明提供式(IX)化合物:

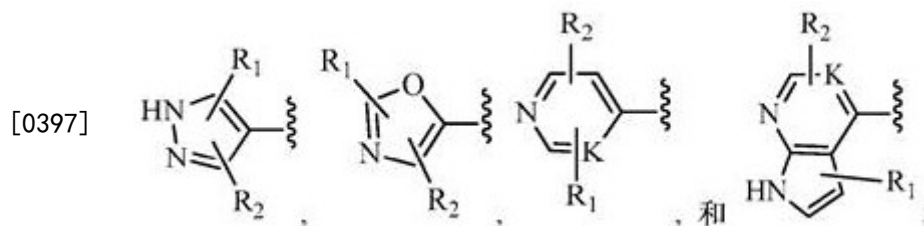


[0395] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶



剂化物或前药,其中

[0396] 环A独立地选自



[0398] K独立地选自N和CR<sub>1</sub>;

[0399] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

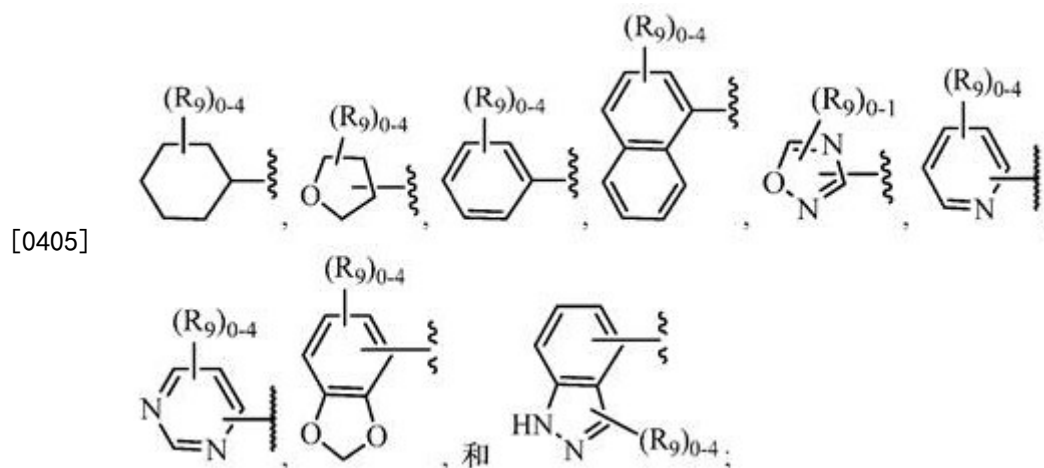
[0400] R<sub>2</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0401] R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基;

[0402] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>;

[0403] R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;

[0404] R<sub>8</sub>独立地选自



[0406] R<sub>9</sub>独立地选自F、Cl、Br、C<sub>1-4</sub>烷基、硝基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>S(O)<sub>p</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>c</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CN、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OC(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个R<sub>e</sub>取代;

[0407] R<sub>a</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>环烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基;或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环;

[0408] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-

(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基；

[0409] R<sub>c</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>碳环基和杂环基；

[0410] R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>f</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>4-6</sub>杂环基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>；

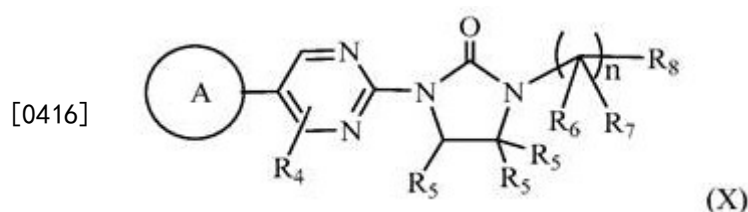
[0411] R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基，或R<sub>f</sub>和R<sub>f</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被C<sub>1-4</sub>烷基取代的杂环；

[0412] n独立地选自1、2和3；

[0413] p在每次出现时独立地选自0、1和2；且

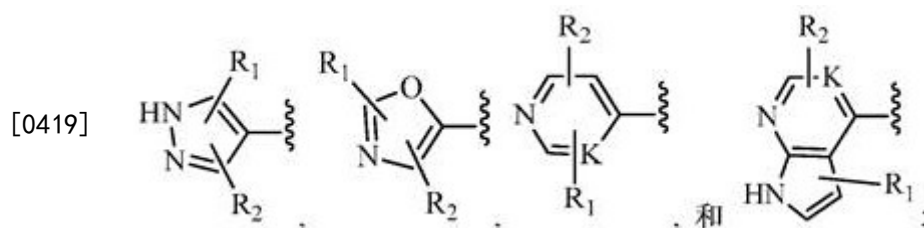
[0414] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0415] 在另一个方面，本发明提供式(X)化合物：



[0417] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0418] 环A独立地选自



[0420] K独立地选自N和CR<sub>1</sub>；

[0421] R<sub>1</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

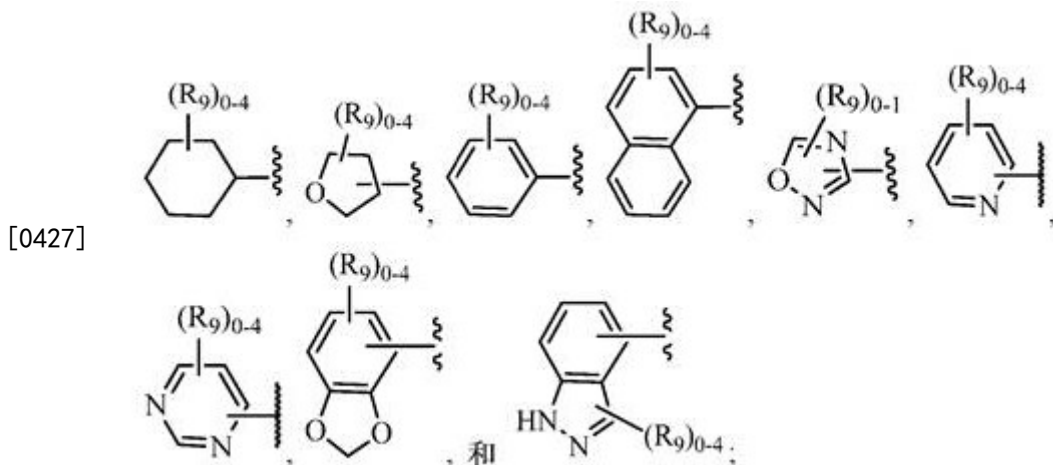
[0422] R<sub>2</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>和被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0423] R<sub>4</sub>独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个R<sub>e</sub>取代的OC<sub>1-4</sub>烷基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0424] R<sub>5</sub>独立地选自H、=O、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、C(=O)R<sub>b</sub>和-C(=O)OR<sub>b</sub>；

[0425] R<sub>6</sub>和R<sub>7</sub>独立地选自H、被0-4个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>a</sub>C(=O)R<sub>b</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(=O)OR<sub>b</sub>、被0-3个R<sub>e</sub>取代的(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>碳环基和被0-3个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基；

[0426] R<sub>8</sub>独立地选自



[0428]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_r S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r S(O)_p NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a S(O)_p R_c$ 、 $-(CH_2)_r OR_b$ 、 $-(CH_2)_r CN$ 、 $-(CH_2)_r NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r NR_a C(=O) NR_a R_a$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) OR_b$ 、 $-(CH_2)_r C(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r OC(=O) R_b$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0429]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环;

[0430]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0431]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0432]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_r OR_f$ 、 $S(O)_p R_f$ 、 $S(O)_p NR_f R_f$ 和 $-(CH_2)_r NR_f R_f$ ;

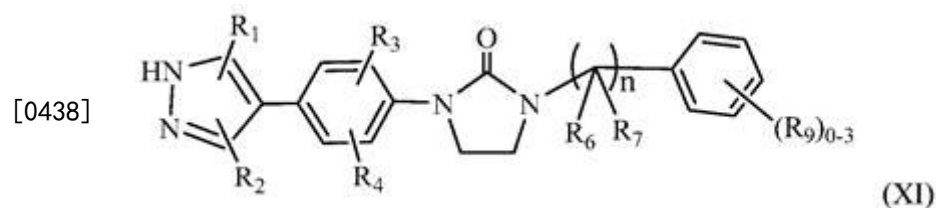
[0433]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0434]  $n$ 独立地选自1、2和3;

[0435]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0436]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0437] 在另一个方面,本发明提供式(XI)化合物:



[0439] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶

剂化物或前药,其中

[0440]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、 $NR_aR_a$ 和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0441]  $R_2$ 独立地选自H和被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0442]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 和 $-C_{3-6}$ 环烷基;

[0443]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0444]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0445]  $R_6$ 独立地选自H、被OH取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-CH_2OR_b$ 、 $-C(=O)R_b$ 、 $NR_aC(=O)R_b$ 、 $-CH_2NR_aR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_a$ 、 $-rC(=O)OR_b$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的杂环基;

[0446]  $R_7$ 独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基;条件是 $R_6$ 和 $R_7$ 不都是H;当 $R_7$ 是 $C_{1-4}$ 烷基时, $R_6$ 不是H;

[0447]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_r$ -环烷基、 $-(CH_2)_r$ -杂环基、 $-(CH_2)_r$ -芳基和 $-(CH_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0448]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 环烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -芳基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;或 $R_a$ 和 $R_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $R_e$ 取代的杂环;

[0449]  $R_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0450]  $R_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0451]  $R_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $R_f$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-C_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $NO_2$ 、 $=O$ 、 $CO_2H$ 、 $-(CH_2)_rOR_f$ 、 $S(O)_pR_f$ 、 $S(O)_pNR_fR_f$ 和 $-(CH_2)_rNR_fR_f$ ;

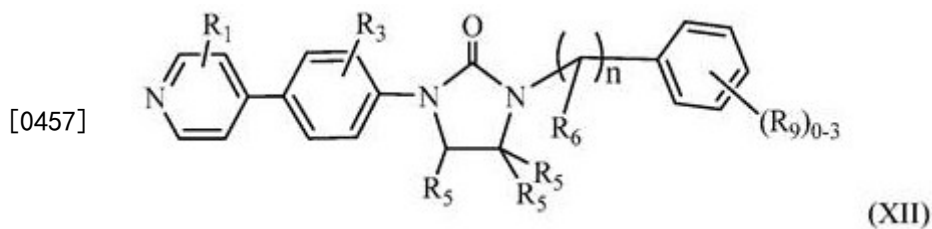
[0452]  $R_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $C_{1-5}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $R_f$ 和 $R_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $C_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0453]  $n$ 独立地选自1和2;

[0454]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0455]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

[0456] 在另一个方面,本发明提供式(XII)化合物:



[0458] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0459]  $R_1$ 独立地选自F、Cl、Br、CN、 $\text{NR}_a\text{R}_a$ 和被0-4个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0460]  $R_3$ 独立地选自H、CN、被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基和 $-\text{OR}_b$ ;

[0461]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}_b$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 和 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ ;

[0462]  $R_6$ 独立地选自H、被0-4个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 和被0-3个 $\text{R}_e$ 取代的杂环基;

[0463]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基、硝基、 $-\text{S}(0)_p\text{R}_c$ 、 $-\text{S}(0)_p\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r$ -环烷基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基、 $-(\text{CH}_2)_r$ -芳基和 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $\text{R}_e$ 取代;

[0464]  $\text{R}_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -芳基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;或 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_a$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的杂环;

[0465]  $\text{R}_b$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ 碳环基和被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $-(\text{CH}_2)_r$ -杂环基;

[0466]  $\text{R}_c$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、被0-5个 $\text{R}_e$ 取代的 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 碳环基和杂环基;

[0467]  $\text{R}_e$ 在每次出现时独立地选自被0-5个 $\text{R}_f$ 取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{4-6}$ 杂环基、F、Cl、Br、CN、 $\text{NO}_2$ 、=O、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_f$ 、 $\text{S}(0)_p\text{R}_f$ 、 $\text{S}(0)_p\text{NR}_f\text{R}_f$ 和 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_f\text{R}_f$ ;

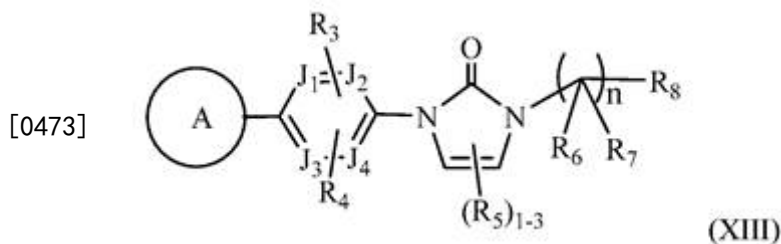
[0468]  $\text{R}_f$ 在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、 $\text{C}_{1-5}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基和苯基,或 $\text{R}_f$ 和 $\text{R}_f$ 与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代的杂环;

[0469]  $n$ 独立地选自1和2;

[0470]  $p$ 在每次出现时独立地选自0、1和2;且

[0471]  $r$ 在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4。

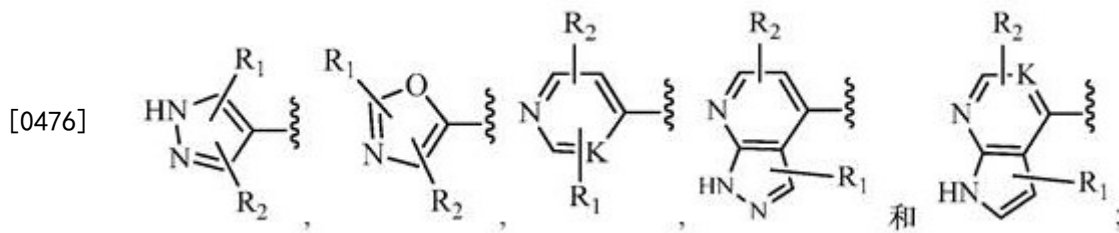
[0472] 在另一个方面,本发明提供式(XIII)化合物:



[0474] 或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶

剂化物或前药,其中

[0475] 环A独立地选自



[0477]  $J_1$ 、 $J_2$ 、 $J_3$ 和 $J_4$ 独立地选自N和 $CR_3$ ;

[0478] K独立地选自N和 $CR_1$ ;

[0479]  $R_1$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、 $NR_aR_a$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $-OC_{1-4}$ 烷基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0480]  $R_2$ 独立地选自H、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0481]  $R_3$ 独立地选自H、F、Cl、Br、CN、用0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0482]  $R_4$ 独立地选自H、F、Cl、Br、OH、CN、被0-3个 $R_e$ 取代的 $OC_{1-4}$ 烷基、 $NR_aR_a$ 和被0-3个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基;

[0483]  $R_5$ 独立地选自H、=O、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rCN$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0484]  $R_6$ 和 $R_7$ 独立地选自H、被0-4个 $R_e$ 取代的 $C_{1-4}$ 烷基、 $-(CH_2)_rOR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rOC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、被0-3个 $R_e$ 取代的 $(CH_2)_r-C_{3-6}$ 碳环基和被0-3个 $R_e$ 取代的 $-(CH_2)_r$ -杂环基;

[0485]  $R_8$ 独立地选自 $C_{3-6}$ 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其各自被0-5个 $R_9$ 取代;

[0486]  $R_9$ 独立地选自F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、硝基、 $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$ 、 $-(CHR_d)_rOR_b$ 、 $-(CHR_d)_rCN$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$ 、 $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$ 、 $-(CHR_d)_r$ -环烷基、 $-(CHR_d)_r$ -杂环基、 $-(CHR_d)_r$ -芳基和 $-(CHR_d)_r$ -杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基被0-4个 $R_e$ 取代;

[0487]  $R_a$ 在每次出现时独立地选自H、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{1-6}$ 烷基、被0-5个 $R_e$ 取代的 $C_{2-6}$ 烯

基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基；或R<sub>a</sub>和R<sub>a</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成被0-5个R<sub>e</sub>取代的杂环；

[0488] R<sub>b</sub>在每次出现时独立地选自H、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-10</sub>碳环基和被0-5个R<sub>e</sub>取代的-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂环基；

[0489] R<sub>c</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>烯基、被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>碳环基和杂环基；

[0490] R<sub>d</sub>在每次出现时独立地选自H和被0-5个R<sub>e</sub>取代的C<sub>1-4</sub>烷基；

[0491] R<sub>e</sub>在每次出现时独立地选自被0-5个R<sub>f</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>3-6</sub>环烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C<sub>4-6</sub>杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-杂芳基、F、Cl、Br、CN、NO<sub>2</sub>、=O、CO<sub>2</sub>H、-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sub>f</sub>、S(O)<sub>p</sub>R<sub>f</sub>、C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>C(=O)R<sub>d</sub>、S(O)<sub>p</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>、NR<sub>f</sub>S(O)<sub>p</sub>R<sub>d</sub>、NR<sub>f</sub>C(=O)OR<sub>d</sub>、OC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sub>f</sub>R<sub>f</sub>；

[0492] R<sub>f</sub>在每次出现时独立地选自H、F、Cl、Br、CN、OH、C<sub>1-5</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和苯基，或R<sub>f</sub>和R<sub>f</sub>与它们两者都连接的氮原子一起形成任选地被C<sub>1-4</sub>烷基取代的杂环；

[0493] n独立地选自1、2和3；

[0494] p在每次出现时独立地选自0、1和2；且

[0495] r在每次出现时独立地选自0、1、2、3和4；且

[0496] 条件是R<sub>9</sub>不是被取代的哌嗪。

[0497] 在另一个方面，本发明提供选自本申请中列举的化合物的任何亚组列表的化合物。

[0498] 在另一个实施方案中，本发明化合物具有≤10 μM的ROCK IC<sub>50</sub>值。

[0499] 在另一个实施方案中，本发明化合物具有≤1 μM的ROCK IC<sub>50</sub>值。

[0500] 在另一个实施方案中，本发明化合物具有≤0.1 μM的ROCK IC<sub>50</sub>值。

[0501] 在另一个实施方案中，本发明化合物具有≤0.05 μM的ROCK IC<sub>50</sub>值。

[0502] 在另一个实施方案中，本发明化合物具有≤0.01 μM的ROCK IC<sub>50</sub>值。

[0503] II. 本发明的其它实施方案

[0504] 在另一个实施方案中，本发明提供组合物，其包含至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0505] 在另一个实施方案中，本发明提供药物组合物，其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0506] 在另一个实施方案中，本发明提供用于制备本发明化合物的方法。

[0507] 在另一个实施方案中，本发明提供用于制备本发明化合物的中间体。

[0508] 在另一个实施方案中，本发明提供进一步包含其它治疗剂的药物组合物。

[0509] 在另一个实施方案中，本发明提供治疗和/或预防与异常ROCK活性相关的病况的方法，其包括向需要此类治疗和/或预防的患者给药治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物。如本文所用，术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0510] 如本文所用，“治疗(treating或treatment)”涵盖治疗哺乳动物(尤其人类)的疾

病状态,并且包括:(a)抑制所述疾病状态,即,阻止其进展;和/或(b)减轻所述疾病状态,即,引起所述疾病状态消退。

[0511] 如本文所用,“预防”是疾病状态的保护性治疗,其通过向患者给药治疗有效量的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物中的至少一种降低疾病状态的风险和/或使该风险降至最低和/或降低疾病状态复发的风险。可基于已知相比于一般群体增加患有临床疾病状态的风险的因素而选择用于预防疗法的患者。对于预防治疗,可呈现或可尚未呈现临床疾病状态的病况。“预防”治疗可分成(a)初级预防和(b)二级预防。初级预防被定义为治疗以降低尚未呈现临床疾病状态的患者的疾病状态的风险或使该风险降至最低,而二级预防被定义为使相同或类似临床疾病状态的复发或第二次发生的风险降至最低或降低该风险。

[0512] 如本文所用,“预防”涵盖预防性治疗哺乳动物(尤其人类)的亚临床疾病状态,其旨在减小发生临床疾病状态的可能性。基于已知与一般群体相比患有临床疾病状态的风险增加的因素来选择用于预防性疗法的患者。

[0513] 本发明可在不偏离其精神或基本属性下以其它特定形式体现。本发明涵盖本文所提及的本发明的优选方面的所有组合。应理解,本发明的任何和所有实施方案可与用于描述另外的实施方案的任何其它一个或多个实施方案结合。还应理解,实施方案的每一个别要素为其自身独立的实施方案。此外,实施方案的任何要素意欲与任何实施方案的任何和所有其它要素组合来描述其它实施方案。

### [0514] III. 化学

[0515] 在说明书和随附权利要求书中,给定化学式或名称在存在这种异构体的情况下应涵盖所有立体和光学异构体和其外消旋体。除非另外指出,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式都在本发明的范围内。所述化合物中也可存在C=C双键、C=N双键、环系统等的许多几何异构体,且所有此类稳定异构体都涵盖于本发明中。描述本发明化合物的顺式-和反式-(或*E*-和*Z*-)几何异构体且可分离成异构体混合物或分开的异构体形式。本发明化合物可以光学活性或外消旋形式加以分离。可通过拆分外消旋形式或通过自光学活性起始材料合成来制备光学活性形式。用于制备本发明化合物和其中制得的中间体的所有方法都视为本发明的一部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,其可通过常用方法(例如通过色谱法或分级结晶)进行分离。取决于方法条件,以游离(中性)或盐形式获得本发明的最终产物。这些最终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。若需要,则可将化合物的一种形式转化成另一形式。可将游离碱或酸转化成盐;可将盐转化成游离化合物或另一盐;可将本发明异构体化合物的混合物分离成个别异构体。本发明化合物、其游离形式和盐可以多种互变异构体形式存在,其中氢原子换位至分子的其它部分上并由此重排分子的原子之间的化学键。应理解,可存在的所有互变异构体形式都包括在本发明内。

[0516] 术语“立体异构体”是指构成相同但在其原子空间排列上不同的异构体。对映异构体和非对映异构体是立体异构体的实例。术语“对映异构体”是指互为镜像但不可重叠的一对分子物质之一。术语“非对映异构体”是指不为镜像的立体异构体。术语“外消旋体”或“外消旋混合物”是指由等摩尔量的两种对映异构体物质组成的组合物,其中所述组合物没有光学活性。

[0517] 符号“R”和“S”代表手性碳原子周围的取代基的构型。异构体描述语“R”和“S”如本



文所述用于指示相对于核心分子的原子构型且意欲如文献中所定义来使用(IUPAC Recommendations 1996, *Pure and Applied Chemistry*, 68:2193-2222 (1996))。

[0518] 术语“手性”是指分子的使其不可能与其镜像重叠的结构特征。术语“纯手性”是指对映异构体纯度的状态。术语“光学活性”是指纯手性分子或手性分子的非外消旋混合物在偏振光平面上旋转的程度。

[0519] 如本文所用,术语“烷基”或“亚烷基”意欲包括具有规定数量的碳原子的支链和直链二者的饱和脂肪族烃基团。例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基”或“C<sub>1-10</sub>烷基”(或亚烷基)意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>烷基。此外,例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未取代的或至少一个氢被另一化学基团替换而被取代。实例性烷基基团包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)。

[0520] “烯基”或“亚烯基”意欲包括具有规定数量的碳原子和一个或多个、优选一至两个碳-碳双键(其可沿链存在于任何稳定点)的直链或支链构型的烃链。例如,“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基”或“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)意欲包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和4-甲基-3-戊烯基。

[0521] “炔基”或“亚炔基”意欲包括具有一个或多个、优选一至三个碳-碳三键(其可沿链存在于任何稳定点)的直链或支链构型的烃链。例如,“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基”或“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)意欲包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基;诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0522] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烷氧基。实例性烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫代烷基氧基”代表通过硫桥连接的具有指定数量的碳原子的如上文所定义的烷基;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0523] “卤代”或“卤素”包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。“卤代烷基”意欲包括被1个或多个卤素取代的具有规定数量碳原子的支链和直链二者的饱和脂肪族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例也包括“氟烷基”,其意欲包括被1个或多个氟原子取代的具有规定数量碳原子的支链和直链二者的饱和脂肪族烃基团。

[0524] “卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”代表通过氧桥连接的具有指定数量的碳原子的如上文所定义的卤代烷基。例如,“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基”或“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”意欲包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷基氧基”代表通过硫桥连接的具有指定数量的碳原子的如上文所定义的卤代烷基;例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0525] 术语“环烷基”是指环状烷基,其包括单环、二环或多环系统。“C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基”或“C<sub>3-7</sub>环烷基”意欲包括C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>和C<sub>7</sub>环烷基。实例性环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降莰烷基。支链环烷基诸如1-甲基环丙基和2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。

[0526] 如本文所用,“碳环”、“碳环基”或“碳环残基”意指任何稳定的3-、4-、5-、6-、7-或8-元单环或二环或7-、8-、9-、10-、11-、12-或13-元二环或三环烃环,任何所述环可以是饱

和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。此类碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷(十氢萘)、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒎基和四氢萘基(四氢萘)。如上文所示,桥环也包括在碳环的定义内(例如,[2.2.2]二环辛烷)。除非另有说明,否则优选的碳环为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环基”时,其意欲包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个非毗邻碳原子时,出现桥环。优选的桥为一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转化成三环。当环是桥接的时,对于该环所列举的取代基也可存在于桥上。

[0527] 如本文所用,术语“二环碳环基”或“二环碳环基团”意指含有两个稠环且由碳原子组成的稳定的9-或10-元碳环系统。两个稠环中,一个环是稠合至第二个环的苯并环;且第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5-或6-元碳环。二环碳环基团可在任何碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环碳环基团可在任何碳上被取代。二环碳环基团的实例是但不限于萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基和茛满基。

[0528] “芳基”是指单环或多环芳族烃,包括例如苯基、萘基和菲基。芳基部分是众所周知的且描述于例如Lewis, R.J. 编辑, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997) 中。“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”或“C<sub>6-10</sub>芳基”是指苯基和萘基。除非另有说明,否则“芳基”、“C<sub>6</sub>或C<sub>10</sub>芳基”或“C<sub>6-10</sub>芳基”或“芳族残基”可以是未取代的或被1至5个、优选1至3个下述基团取代:OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H和CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0529] 如本文所用,术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基替换的甲基,其中所述苯基可任选被1至5个、优选1至3个下述基团取代:OH、OCH<sub>3</sub>、Cl、F、Br、I、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N(CH<sub>3</sub>)H、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、C(=O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、S(=O)CH<sub>3</sub>、S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>H和CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

[0530] 如本文所用,术语“杂环(heterocycle)”、“杂环基”或“杂环(heterocyclic ring)”意指稳定的3-、4-、5-、6-或7-元单环或二环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-或14-元多环杂环,其为饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的,且其含有碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子;且包括其中任何上文所定义的杂环稠合至苯环的任何多环基团。氮和硫杂原子可任选为氧化的(即,N→O和S(O)<sub>p</sub>,其中p为0、1或2)。氮原子可以是取代的或未取代的(即,如果定义的话,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。杂环可在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的杂环可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选为季铵化的。优选的是当杂环中的S和O原子总数超过1时,则这些杂原子不彼此毗邻。优选的是杂环中的S和O原子总数不大于1。当使用术语“杂环”时,其意欲包括杂芳基。

[0531] 桥环也包括于杂环的定义中。当一个或多个原子(即,C、O、N或S)连接两个非毗邻碳或氮原子时,则产生桥环。桥环的实例包括(但不限于)一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和碳-氮基团。应注意,桥总是将单环转化成三环。在环桥接时,针对环列举的取代基也可存于桥上。

[0532] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环辛四烯基(azocinyl)、苯

并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、咪唑并吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡啶基、异吡啶啉基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、蔡啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基蔡嵌间二氮杂苯基(perimidinyl)、羟吡啶基(oxindolyl)、嘧啶基、吡啶基、菲罗啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基(piperonyl)、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物也包括在内。

[0533] 5-至10-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基、三唑基、苯并咪唑基、1H-吡啶基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并四唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、羟吡啶基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、靛红酰基、异喹啉基、八氢异喹啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、异噁唑并吡啶基、噻唑啉基、喹啉基、异噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基和吡唑并吡啶基。

[0534] 5-至6-元杂环的实例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡嗪基、哌嗪基、哌啶基、咪唑基、咪唑烷基、吡啶基、四唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、噁二唑基、噻唑烷基、四氢呋喃基、噻二嗪基、噻二唑基、噻唑基、三嗪基和三唑基。含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物也包括在内。

[0535] 如本文所用,术语“二环杂环”或“二环杂环基团”意指稳定的9-或10-元杂环系统,其含有两个稠环且由碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的杂原子组成。两个稠环中,一个环是5-或6-元单环芳族环,其包含5-元杂芳基环、6-元杂芳基环或苯并环,各自稠合至第二个环。第二个环是饱和的、部分不饱和的或不饱和的5-或6-元单环,且包含5-元杂环、6-元杂环或碳环(前提是当第二个环是碳环时,第一个环不为苯并环)。

[0536] 二环杂环基团可在任何杂原子或碳原子处连接至其侧基,从而得到稳定结构。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的双环杂环基团可在碳或氮原子上被取代。优选的是当杂环中的S和O原子总数超过1时,则这些杂原子不彼此毗邻。优选的是杂环中的S和O原子总数不大于1。

[0537] 二环杂环基团的实例是但不限于喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹唑啉基、吡啶基、异

吡啶基、吡啶啉基、1H-吡啶基、苯并咪唑基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢-喹啉基、2,3-二氢-苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4-四氢-喹啉基和1,2,3,4-四氢-喹啉基。

[0538] 如本文所使用,术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”指被取代和未被取代的芳族5-或6-元单环基团、9-或10-元双环基团和11-至14-元三环基团,其在所述环中的至少一个中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含杂原子的环优选地具有1个、2个或3个选自O、S和N的杂原子。含有杂原子的杂芳基的每一环可含有一或两个氧或硫原子和/或一至四个氮原子,前提为每一环中杂原子的总数为4或更小,且每一环具有至少一个碳原子。杂芳基可被取代或未被取代。氮原子可被取代或未被取代(即,若定义,则为N或NR,其中R为H或另一取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(也即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$ ),且氮原子可任选被季铵化。

[0539] 为双环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳族环,但其它一或多个稠环可为芳族或非芳族。杂芳基可在任一环的任一可用氮或碳原子处连接。杂芳基环系统可含有0个、1个、2个或3个取代基。杂芳基包括(但不限于)吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、吡啶啉基、苯并二氧杂环戊烷基和苯并二氧杂环己烷。

[0540] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物质,例如氯离子、溴离子、氢氧根、乙酸根和硫酸根。

[0541] 当环结构内使用虚线环时,这指示所述环结构可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。

[0542] 如本文中所提及,术语“取代的”意指至少一个氢原子被非氢基团替换,前提是维持正常的化合价且所述取代得到稳定化合物。当取代基是酮(keto)(即, $=O$ )时,则原子上的2个氢被替换。酮取代基不存在于芳族部分上。当提及环系统(例如,碳环或杂环)被羰基或双键取代时,意指所述羰基或双键是环之一部分(即,在环内)。如本文所用,环双键为在两个毗邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$ )。

[0543] 其中在本发明化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,可通过用氧化剂(例如,mCPBA和/或过氧化氢)处理而将其转化成N-氧化物,获得本发明的其它化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子被视为涵盖所显示氮和其N-氧化物( $N \rightarrow O$ )衍生物二者。

[0544] 当任何变量在化合物的任何构成或式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义独立于其在每次其它出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0-3个R基团取代,则所述基团可任选被至多三个R基团取代,且在每次出现时R独立地选自R的定义。此外,取代基和/或变量的组合仅当所述组合得到稳定化合物时才是允许的。

[0545] 当显示键合至取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,则所述取代基可键合至所述环上的任何原子上。当列举取代基但未指明所述取代基键合至给定式的化合物的其余部分上的原子时,则所述取代基可通过所述取代基中的任何原子来键合。取代基和/或变量的组合仅当所述组合得到稳定化合物时才是允许的。

[0546] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指以下那些化合物、材料、组合物和/或剂型:其在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激

性、过敏反应和/或其它问题或并发症,并与合理的益处/风险比率相称。

[0547] 如本文中所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸式盐或碱式盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团诸如胺的无机或有机酸盐;和酸性基团诸如羧酸的碱性或有机盐。药学上可接受的盐包括例如自无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸的那些,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;和制备自有机酸的盐,所述有机酸诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸。

[0548] 本发明的药学上可接受的盐可通过常用化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中反应来制备此类盐;通常,优选非水性介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适宜盐的列表见于*Remington's Pharmaceutical Sciences*,第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA (1990)中,其公开内容以引用方式并入本文中。

[0549] 此外,式I化合物可具有前药形式。本发明的范围和精神内的前药是在体内转化以提供生物活性剂(即,式I化合物)的任何化合物。前药的各种形式是本领域众所周知的。此类前药衍生物的实例,参见:

[0550] a) Bundgaard, H., 编, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)和Widder, K. 等人, 编, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0551] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. 等人, 编, Harwood Academic Publishers (1991);

[0552] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

[0553] d) Bundgaard, H. 等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988); 和

[0554] e) Kakeya, N. 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)。

[0555] 含有羧基的化合物可形成生理学上可水解的酯,所述酯通过在体内水解以得到式I化合物本身来用作前药。由于在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生,因此优选口服给药此类前药。肠胃外给药可用于酯自身具有活性的情况或在血液发生水解的那些情况。式I化合物的生理学上可水解酯的实例包括C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷基苄基、4-甲氧基苄基、苄满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C<sub>1-6</sub>烷酰氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰基氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基氧基-C<sub>1-6</sub>烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘胺酰基氧基甲基、苯基甘胺酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基)酯和用于例如青霉素和头孢菌素领域中的其它众所周知的生理学上可水解的酯。可通过本领域已知的常用技术来制备此类酯。

[0556] 前药的制备是本领域众所周知的并描述于,例如,King, F.D. 编辑, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003);

Wermuth, C.G. 编辑, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999) 中。

[0557] 本发明意欲包括在本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但不同质量数的那些原子。借助一般实例但不加以限制, 氢的同位素包括氕和氘。氕在其核中具有一个质子和一个中子且其具有普通氢的两倍的质量。氕可通过诸如“<sup>2</sup>H”或“D”的符号来表示。在本文中术语“氕化”, 其本身或用于修饰化合物或基团, 是指用氕原子代替连接至碳的一个或多个氢原子。碳的同位素包括<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C。

[0558] 同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常用技术, 或可通过与本文所述的那些类似的方法, 使用适当同位素标记的试剂代替原本采用的未标记的试剂来制备。此类化合物具有多种潜在用途, 例如, 作为测定潜在医药化合物结合至靶蛋白或受体的能力的标准品和试剂, 或用于使体内或体外结合至生物受体的本发明化合物成像。

[0559] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意欲指示足够稳健以经受自反应混合物以有程度纯度分离并配制成有效治疗剂的化合物。优选地, 本发明化合物不含N-卤素、S(O)<sub>2</sub>H或S(O)H基团。

[0560] 术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一种或多种溶剂分子(有机或无机)的物理缔合。此物理缔合包括氢键合。在某些情况下, 例如, 当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时, 溶剂化物将能够分离。溶剂化物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物二者。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域普遍已知的。

[0561] 如本文所用的缩写定义如下: “1 x”为一次, “2 x”为两次, “3 x”为三次, “°C”为摄氏度, “eq”为当量, “g”为克, “mg”为毫克, “L”为升, “mL”为毫升, “μL”为微升, “N”为当量, “M”为摩尔(molar), “mmol”为毫摩尔, “min”为分钟, “h”为小时, “rt”为室温, “RT”为保留时间, “atm”为大气压, “psi”为磅/平方英寸, “conc.”为浓, “sat”或“saturated”为饱和的, “MW”为分子量, “mp”为熔点, “ee”为对映异构体过量, “MS”或“Mass Spec”为质谱, “ESI”为电喷雾离子化质谱, “HR”为高分辨, “HRMS”为高分辨质谱, “LCMS”为液相色谱质谱, “HPLC”为高压液相色谱, “RP HPLC”为反相HPLC, “TLC”或“tlc”为薄层色谱, “NMR”为核磁共振光谱, “nOe”为核欧沃豪斯效应光谱(nuclear Overhauser effect spectroscopy), “<sup>1</sup>H”为质子, “δ”为德耳塔(delta), “s”为单峰, “d”为双重峰, “t”为三重峰, “q”为四重峰, “m”为多重峰, “br”为宽峰, “Hz”为赫兹, 且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”为本领域技术人员熟悉的立体化学命名。

|        |              |     |
|--------|--------------|-----|
| [0562] | Me           | 甲基  |
| [0563] | Et           | 乙基  |
| [0564] | Pr           | 丙基  |
| [0565] | <i>i</i> -Pr | 异丙基 |
| [0566] | Bu           | 丁基  |
| [0567] | <i>i</i> -Bu | 异丁基 |
| [0568] | <i>t</i> -Bu | 叔丁基 |
| [0569] | Ph           | 苯基  |

|        |                                 |   |
|--------|---------------------------------|---|
| [0570] | Bn                              | 苄基  |
| [0571] | Boc                             | 叔丁氧羰基   |
| [0572] | AcOH或HOAc                       | 乙酸  |
| [0573] | AlCl <sub>3</sub>               | 氯化铝   |
| [0574] | AIBN                            | 偶氮二异丁腈  |
| [0575] | BBr <sub>3</sub>                | 三溴化硼  |
| [0576] | BCl <sub>3</sub>                | 三氯化硼  |
| [0577] | BEMP                            | 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷杂苯(diazaphosphorine) |
| [0578] | BOP试剂                           | 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷                                   |
| [0579] | Burgess试剂                       | 1-甲氧基-N-三乙基铵磺酰基-甲亚胺酸酯                                     |
| [0580] | CBz                             | 苄氧羰基  |
| [0581] | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | 二氯甲烷  |
| [0582] | CH <sub>3</sub> CN或ACN          | 乙腈  |
| [0583] | CDCl <sub>3</sub>               | 氘代-氯仿   |
| [0584] | CHCl <sub>3</sub>               | 氯仿  |
| [0585] | mCPBA或m-CPBA                    | 间-氯过氧苯甲酸  |
| [0586] | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | 碳酸铯   |
| [0587] | Cu(OAc) <sub>2</sub>            | 乙酸铜(II)   |
| [0588] | Cy <sub>2</sub> NMe             | N-环己基-N-甲基环己胺   |
| [0589] | DBU                             | 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯                                    |
| [0590] | DCE                             | 1,2二氯乙烷   |
| [0591] | DCM                             | 二氯甲烷  |
| [0592] | DEA                             | 二乙胺   |
| [0593] | Dess-Martin                     | 1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰(beniziodoxol)-3-(1H)-酮      |
| [0594] | DIC或DIPCDI                      | 二异丙基碳二亚胺  |
| [0595] | DIEA、DIPEA或 Hunig碱              | 二异丙基乙胺  |
| [0596] | DMAP                            | 4-二甲基氨基吡啶   |
| [0597] | DME                             | 1,2-二甲氧基乙烷  |
| [0598] | DMF                             | 二甲基甲酰胺  |
| [0599] | DMSO                            | 二甲基亚砷   |
| [0600] | cDNA                            | 互补DNA   |
| [0601] | Dppp                            | (R)-(+)-1,2-双(二苯基膦基)丙烷                                    |

|   |                    |
|---|--------------------|
| [0602] DuPhos<br>2,5-二乙基磷杂环戊基) 苯  | (+)-1,2-双((2S,5S)- |
| [0603] EDC<br>-N'-乙基碳二亚胺  | N-(3-二甲基氨基丙基)      |
| [0604] EDCI<br>-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐  | N-(3-二甲基氨基丙基)      |
| [0605] EDTA   | 乙二胺四乙酸             |
| [0606] (S,S)-EtDuPhosRh (I)<br>双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊基) 苯(1,5-环辛二烯) 铑(I) | 三氟甲磺酸(+)-1,2-      |
| [0607] Et <sub>3</sub> N或TEA  | 三乙胺                |
| [0608] EtOAc  | 乙酸乙酯               |
| [0609] Et <sub>2</sub> O  | 乙醚                 |
| [0610] EtOH   | 乙醇                 |
| [0611] GMF  | 玻璃微纤维过滤器           |
| [0612] Grubbs (II)<br>基苯基)-2-咪唑烷亚基) 二氯(苯基亚甲基)(三环己基膦) 钨                  | (1,3-双(2,4,6-三甲    |
| [0613] HCl  | 盐酸                 |
| [0614] HATU<br>1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐                                | 0-(7-氮杂苯并三唑-       |
| [0615] HEPES<br>1-乙烷磺酸  | 4-(2-羟基乙基) 哌嗪-     |
| [0616] Hex  | 己烷                 |
| [0617] HOBT或HOBt  | 1-羟基苯并三唑           |
| [0618] H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>                                   | 硫酸                 |
| [0619] K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                                   | 碳酸钾                |
| [0620] KOAc   | 乙酸钾                |
| [0621] K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                                   | 磷酸钾                |
| [0622] LAH  | 氢化锂铝               |
| [0623] LG   | 离去基团               |
| [0624] LiOH   | 氢氧化锂               |
| [0625] MeOH   | 甲醇                 |
| [0626] MgSO <sub>4</sub>  | 硫酸镁                |
| [0627] MsOH或MSA   | 甲磺酸                |
| [0628] NaCl   | 氯化钠                |
| [0629] NaH  | 氢化钠                |
| [0630] NaHCO <sub>3</sub>   | 碳酸氢钠               |
| [0631] Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>                                  | 碳酸钠                |
| [0632] NaOH   | 氢氧化钠               |
| [0633] Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>                                  | 亚硫酸钠               |



|  |  |                |
|--|--|----------------|
| [0634]   | Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | 硫酸钠            |
| [0635]   | NBS  | N-溴代琥珀酰亚胺      |
| [0636]   | NCS  | N-氯代琥珀酰亚胺      |
| [0637]   | NH <sub>3</sub>  | 氨              |
| [0638]   | NH <sub>4</sub> Cl   | 氯化铵            |
| [0639]   | NH <sub>4</sub> OH   | 氢氧化铵           |
| [0640]   | OTf  | 三氟甲磺酸酯或三氟      |
| 甲烷磺酸酯  |  |                |
| [0641]   | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub><br>(0)  | 三(二亚苄基丙酮)二钯    |
| [0642]   | Pd(OAc) <sub>2</sub>   | 乙酸钯(II)        |
| [0643]   | Pd/C   | 碳载钯            |
| [0644]   | Pd(dppf)Cl <sub>2</sub><br>-二茂铁]二氯钯(II)  | [1,1'-双(二苯基膦基) |
| [0645]   | Ph <sub>3</sub> PCl <sub>2</sub>   | 二氯化三苯基膦        |
| [0646]   | PG   | 保护基团           |
| [0647]   | POCl <sub>3</sub>  | 磷酰氯            |
| [0648]   | i-PrOH或IPA   | 异丙醇            |
| [0649]   | PS   | 聚苯乙烯           |
| [0650]   | PyBOP  | 六氟磷酸苯并三唑-1-    |
| 基-氧基三吡咯烷子基磷  |  |                |
| [0651]   | SEM-Cl   | 2-(三甲基甲硅烷基)    |
| 乙氧基甲基氯化物   |  |                |
| [0652]   | 第2代XPhos预催化剂   | 氯(2-二环己基膦基-    |
| 2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II), THF加合物 |  |                |
| [0653]   | SiO <sub>2</sub>   | 二氧化硅           |
| [0654]   | SnCl <sub>2</sub>  | 氯化锡(II)        |
| [0655]   | TBAI   | 碘化四-正丁基铵       |
| [0656]   | TEA  | 三乙胺            |
| [0657]   | TFA  | 三氟乙酸           |
| [0658]   | THF  | 四氢呋喃           |
| [0659]   | TMSCHN <sub>2</sub>  | 三甲基甲硅烷基重氮      |
| 甲烷   |  |                |
| [0660]   | T3P <sup>®</sup>   | 丙烷膦酸酐          |
| [0661]   | TRIS   | 三(羟基甲基)氨基甲烷。   |
| [0662]   | 可以有有机合成领域技术人员已知的多种方式来制备本发明化合物。   |                |
| [0663]   | IV. 生物学  |                |
| [0664]   | 体外试验   |                |
| [0665]   | 可在30 μL 试验(含有20 mM HEPES, pH 7.5, 20 mM MgCl <sub>2</sub> , 0.015% Brij-35, 4 mM |                |

DTT, 5  $\mu$ M ATP和1.5  $\mu$ M肽底物 (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH)) 中测定本发明化合物作为ROCK抑制剂的有效性。将化合物溶于DMSO中, 从而使得DMSO的最终浓度为< 2%, 并用Rho激酶变体起始反应。孵育后, 通过加入EDTA终止反应, 并使用LABCHIP® 3000读取器 (Caliper Life Sciences) 分离磷酸化肽和非磷酸化肽。对照由不含有化合物的试验组成, 并且背景由含有酶和底物但从反应开始具有EDTA以抑制激酶活性的试验组成。以剂量-应答形式测试化合物, 并计算每一化合物浓度下的激酶活性抑制。使用曲线-拟合程序拟合抑制数据以测定IC<sub>50</sub>; 即, 抑制50%的激酶活性所需的化合物浓度。

[0666] 在上文所述的ROCK2试验中测试代表性实施例并发现具有ROCK抑制活性。下表A列出对于实例所测量的ROCK2 IC<sub>50</sub>值范围: A= 0 - 2 nM; B= 2.1 - 20 nM; C= 20.1 - 200 nM; D= 200.1 - 2000 nM。

[0667] 表A

[0668]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 1     | B                      |
| 2     | B                      |
| 3     | B                      |
| 4     | B                      |
| 5     | C                      |
| 6     | B                      |
| 7     | B                      |
| 8     | D                      |
| 9     | C                      |
| 10    | B                      |
| 11    | C                      |
| 12    | D                      |
| 13    | A                      |
| 14    | C                      |
| 15    | C                      |
| 16    | C                      |
| 17    | C                      |

[0669]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 18    | C                      |
| 19    | C                      |
| 20    | D                      |
| 21    | B                      |
| 22    | D                      |
| 23    | B                      |
| 24    | B                      |
| 25    | C                      |
| 26    | C                      |
| 27    | D                      |
| 28    | B                      |
| 29    | C                      |
| 30    | C                      |
| 31    | C                      |
| 32    | D                      |
| 33    | D                      |
| 34    | C                      |
| 35    | C                      |
| 36    | B                      |
| 37    | A                      |
| 38    | B                      |
| 39    | B                      |
| 40    | A                      |
| 41    | B                      |
| 42    | A                      |
| 43    | A                      |
| 44    | A                      |
| 45    | A                      |
| 46    | A                      |
| 47    | C                      |

[0670]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 48    | B                      |
| 49    | C                      |
| 50    | C                      |
| 51    | D                      |
| 52    | C                      |
| 53    | D                      |
| 54    | C                      |
| 55    | C                      |
| 56    | C                      |
| 57    | D                      |
| 58    | D                      |
| 59    | C                      |
| 60    | C                      |
| 61    | D                      |
| 62    | C                      |
| 63    | C                      |
| 64    | D                      |
| 65    | B                      |
| 66    | D                      |
| 67    | C                      |
| 68    | C                      |
| 69    | C                      |
| 70    | B                      |
| 71    | C                      |
| 72    | B                      |
| 73    | C                      |
| 74    | B                      |
| 75    | A                      |
| 76    | C                      |
| 77    | B                      |

[0671]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 78    | C                      |
| 79    | C                      |
| 80    | C                      |
| 81    | D                      |
| 82    | C                      |
| 83    | D                      |
| 84    | C                      |
| 85    | D                      |
| 86    | D                      |
| 87    | D                      |
| 88    | D                      |
| 89    | D                      |
| 90    | C                      |
| 91    | D                      |
| 92    | D                      |
| 93    | C                      |
| 94    | C                      |
| 95    | C                      |
| 96    | D                      |
| 97    | D                      |
| 98    | C                      |
| 99    | C                      |
| 100   | C                      |
| 101   | B                      |
| 102   | C                      |
| 103   | C                      |
| 104   | C                      |
| 105   | B                      |
| 106   | C                      |
| 107   | B                      |

[0672]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 108   | D                      |
| 109   | D                      |
| 110   | C                      |
| 111   | B                      |
| 112   | A                      |
| 113   | C                      |
| 114   | C                      |
| 115   | C                      |
| 116   | C                      |
| 117   | D                      |
| 118   | A                      |
| 119   | C                      |
| 120   | C                      |
| 121   | D                      |
| 122   | A                      |
| 123   | A                      |
| 124   | A                      |
| 125   | A                      |
| 126   | C                      |
| 127   | A                      |
| 128   | B                      |
| 129   | A                      |
| 130   | B                      |
| 131   | B                      |
| 132   | B                      |
| 133   | C                      |
| 134   | D                      |
| 135   | D                      |
| 137   | A                      |
| 138   | B                      |

[0673]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 139   | D                      |
| 140   | B                      |
| 141   | B                      |
| 142   | C                      |
| 143   | C                      |
| 144   | B                      |
| 145   | B                      |
| 146   | C                      |
| 147   | B                      |
| 148   | B                      |
| 151   | B                      |
| 152   | B                      |
| 153   | D                      |
| 154   | C                      |
| 155   | A                      |
| 156   | B                      |
| 157   | D                      |
| 158   | C                      |
| 159   | A                      |
| 160   | C                      |
| 161   | B                      |
| 162   | D                      |
| 163   | B                      |
| 164   | D                      |
| 165   | B                      |
| 166   | B                      |
| 167   | A                      |
| 168   | A                      |
| 169   | C                      |
| 170   | B                      |

[0674]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 171   | C                      |
| 172   | B                      |
| 173   | A                      |
| 174   | D                      |
| 175   | A                      |
| 176   | A                      |
| 177   | C                      |
| 178   | B                      |
| 179   | B                      |
| 180   | A                      |
| 181   | B                      |
| 182   | D                      |
| 183   | A                      |
| 184   | D                      |
| 185   | B                      |
| 186   | C                      |
| 187   | B                      |
| 188   | A                      |
| 189   | C                      |
| 190   | D                      |
| 191   | D                      |
| 192   | D                      |
| 193   | B                      |
| 194   | D                      |
| 195   | D                      |
| 196   | B                      |
| 197   | A                      |
| 198   | D                      |
| 199   | C                      |
| 200   | B                      |



[0675]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 201   | D                      |
| 202   | B                      |
| 202   | B                      |
| 204   | C                      |
| 205   | D                      |
| 206   | A                      |
| 207   | D                      |
| 208   | D                      |
| 209   | B                      |
| 210   | C                      |
| 211   | D                      |
| 212   | B                      |
| 213   | D                      |
| 214   | A                      |
| 218   | B                      |
| 219   | A                      |
| 220   | C                      |
| 221   | A                      |
| 222   | B                      |
| 223   | B                      |
| 224   | B                      |
| 225   | B                      |
| 226   | A                      |
| 227   | B                      |
| 228   | A                      |
| 229   | B                      |
| 230   | A                      |
| 231   | C                      |
| 233   | B                      |
| 234   | C                      |

[0676]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 235   | D                      |
| 236   | D                      |
| 236   | B                      |
| 237   | C                      |
| 238   | D                      |
| 239   | C                      |
| 240   | D                      |
| 241   | D                      |
| 242   | D                      |
| 243   | D                      |
| 244   | B                      |
| 245   | C                      |
| 246   | B                      |
| 247   | A                      |
| 248   | A                      |
| 249   | C                      |
| 250   | B                      |
| 251   | C                      |
| 252   | B                      |
| 253   | B                      |
| 254   | C                      |
| 255   | D                      |
| 256   | B                      |
| 257   | B                      |
| 258   | C                      |
| 259   | D                      |
| 260   | A                      |
| 261   | C                      |
| 262   | C                      |
| 263   | B                      |

[0677]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 264   | C                      |
| 265   | C                      |
| 266   | B                      |
| 267   | D                      |
| 268   | A                      |
| 269   | C                      |
| 270   | B                      |
| 271   | D                      |
| 272   | B                      |
| 273   | B                      |
| 274   | A                      |
| 275   | C                      |
| 276   | C                      |
| 277   | D                      |
| 278   | C                      |
| 279   | D                      |
| 280   | B                      |
| 281   | B                      |
| 282   | B                      |
| 283   | D                      |
| 284   | C                      |
| 285   | D                      |
| 286   | C                      |
| 287   | C                      |
| 288   | D                      |
| 289   | B                      |
| 290   | C                      |
| 291   | C                      |
| 292   | B                      |
| 293   | D                      |

[0678]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 294   | B                      |
| 295   | C                      |
| 296   | C                      |
| 297   | D                      |
| 299   | C                      |
| 300   | C                      |
| 301   | B                      |
| 303   | C                      |
| 304   | D                      |
| 306   | C                      |
| 309   | C                      |
| 310   | B                      |
| 311   | C                      |
| 312   | B                      |
| 313   | C                      |
| 314   | B                      |
| 316   | B                      |
| 318   | C                      |
| 319   | B                      |
| 320   | B                      |
| 321   | B                      |
| 322   | B                      |
| 323   | D                      |
| 324   | A                      |
| 325   | C                      |
| 326   | B                      |
| 327   | D                      |
| 330   | C                      |
| 331   | B                      |
| 332   | C                      |

[0679]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 333   | B                      |
| 334   | A                      |
| 335   | C                      |
| 336   | B                      |
| 337   | C                      |
| 338   | C                      |
| 339   | A                      |
| 340   | C                      |
| 342   | A                      |
| 343   | B                      |
| 344   | B                      |
| 345   | B                      |
| 346   | C                      |
| 347   | C                      |
| 348   | C                      |
| 351   | D                      |
| 352   | D                      |
| 353   | B                      |
| 354   | C                      |
| 355   | A                      |
| 356   | D                      |
| 357   | C                      |
| 358   | D                      |
| 359   | C                      |
| 360   | D                      |
| 361   | B                      |
| 362   | A                      |
| 363   | D                      |
| 364   | C                      |
| 365   | D                      |

[0680]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 366   | A                      |
| 367   | C                      |
| 368   | D                      |
| 369   | B                      |
| 370   | B                      |
| 371   | C                      |
| 372   | C                      |
| 373   | A                      |
| 374   | B                      |
| 375   | B                      |
| 376   | A                      |
| 377   | B                      |
| 378   | A                      |
| 380   | A                      |
| 381   | B                      |
| 382   | B                      |
| 383   | C                      |
| 387   | C                      |
| 388   | B                      |
| 389   | A                      |
| 390   | C                      |
| 391   | B                      |
| 392   | D                      |
| 393   | B                      |
| 394   | C                      |
| 395   | B                      |
| 396   | C                      |
| 397   | A                      |
| 398   | B                      |
| 399   | B                      |

[0681]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 400   | A                      |
| 401   | B                      |
| 402   | B                      |
| 403   | C                      |
| 404   | C                      |
| 405   | C                      |
| 406   | C                      |
| 407   | C                      |
| 408   | C                      |
| 409   | C                      |
| 410   | C                      |
| 412   | D                      |
| 413   | A                      |
| 414   | C                      |
| 415   | B                      |
| 416   | B                      |
| 417   | B                      |
| 418   | C                      |
| 419   | A                      |
| 420   | C                      |
| 423   | B                      |
| 424   | B                      |
| 425   | A                      |
| 426   | B                      |
| 427   | C                      |
| 428   | B                      |
| 429   | B                      |
| 430   | B                      |
| 431   | C                      |
| 432   | C                      |

[0682]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 433   | C                      |
| 434   | B                      |
| 437   | C                      |
| 438   | C                      |
| 439   | B                      |
| 440   | C                      |
| 441   | D                      |
| 442   | D                      |
| 443   | B                      |
| 444   | C                      |
| 446   | B                      |
| 447   | C                      |
| 448   | C                      |
| 449   | C                      |
| 450   | B                      |
| 451   | A                      |
| 452   | B                      |
| 453   | C                      |
| 454   | C                      |
| 455   | D                      |
| 456   | C                      |
| 458   | B                      |
| 459   | C                      |
| 460   | A                      |
| 461   | A                      |
| 462   | C                      |
| 463   | B                      |
| 464   | C                      |
| 465   | C                      |
| 466   | A                      |



[0683]

| 实施例编号 | ROCK2 IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------------|
| 467   | A                      |
| 468   | C                      |
| 469   | C                      |
| 470   | C                      |
| 471   | C                      |
| 472   | B                      |
| 473   | C                      |
| 474   | B                      |
| 475   | A                      |
| 476   | B                      |
| 477   | A                      |
| 478   | A                      |

[0684] V. 药物组合物、制剂和组合

[0685] 本发明化合物可以这样的口服剂型给药,如片剂、胶囊剂(其各自包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、悬浮剂、糖浆剂和乳剂。其也可以静脉内(推注或输注)、腹膜内、皮下或肌肉内形式给药,所有均使用药学领域的普通技术人员所众所周知的剂型。其可单独给药,但通常将与基于所选给药途径和标准药学实践选择的药物载体一起给药。

[0686] 术语“药物组合物”意指包含本发明化合物与至少一种其它药学上可接受的载体的组合的组合物。“药学上可接受的载体”是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物(尤其哺乳动物)的介质,包括,即,辅剂、赋形剂或媒介物,诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、矫味剂、芳香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂,其取决于给药模式和剂型的性质。根据本领域普通技术人员所知范围内的许多因素来配制药学上可接受的载体。这些因素包括但不限于:所配制活性剂的类型和性质;含有所述药剂的组合物欲给药的患者;组合物的预期给药途径;和所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质,以及多种固体和半固体剂型。此类载体可包括除活性剂外的许多不同成分和添加剂,此类其它成分出于本领域普通技术人员所众所周知的多种原因(例如,活性剂的稳定、粘合剂等)而包括在制剂中。合适的药学上可接受的载体和其选择中所涉及的因素的描述见于多个容易获得的来源,例如, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版 (1990)。

[0687] 当然,本发明化合物的剂量方案将根据已知因素而变化,诸如具体药剂的药效学特征和其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学疾病状态和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径;患者的肾和肝功能;和期望效应。医师或兽医可确定和开出预防、抵抗或阻止病症进展所需的药物的有效量。

[0688] 根据通用指南,当用于所示效应时,各活性成分的每日口服剂量的范围将为约

0.001-约1000mg/kg体重,优选约0.01-约100mg/kg体重/天,且最优选约0.1-约20mg/kg/天。在恒速输注期间,静脉内最优选剂量的范围将为约0.001-约10mg/kg/分钟。本发明化合物可以每日单次剂量给药,或每日总剂量可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药。

[0689] 本发明化合物也可通过肠胃外给药(例如,静脉内、动脉内、肌内或皮下)来给药。当静脉内或动脉内给药时,所述剂量可连续或间歇给药。此外,可开发用于肌内和皮下递送以确保逐步释放活性药物成分的制剂。

[0690] 本发明化合物可经由局部使用合适的鼻内媒介物以鼻内形式给药,或使用透皮肤贴剂经由透皮途径给药。当以透皮递送系统的形式进行给药时,整个剂量方案中剂量给药当然将为连续的而非间歇的。

[0691] 所述化合物通常以与针对预期给药形式(例如,口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)适当选择并与常规药物实践相符的合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

[0692] 例如,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,所述活性药物组分可与口服无毒的药理学上可接受的惰性载体组合,所述惰性载体诸如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等;对于以液体形式的口服给药,所述口服药物组分可与任何口服无毒的药理学上可接受的惰性载体组合,所述惰性载体诸如乙醇、甘油、水等。此外,当期望或必要时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类(诸如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖)、玉米甜味剂、天然和合成树胶(诸如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0693] 本发明化合物也可以脂质体递送系统的形式给药,诸如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可形成自多种磷脂,诸如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱类。

[0694] 本发明化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天门冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明化合物可与可用于实现药物受控释放的一类生物可降解聚合物偶联,所述聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸与聚乙醇酸的共聚物、聚 $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0695] 适于给药的剂型(药物组合物)可含有约1毫克至约1000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中,所述活性成分通常将以基于组合物总重量的约0.1-95重量%的量存在。

[0696] 明胶胶囊剂可含有活性成分和粉末状载体,诸如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等。类似的稀释剂可用于制备压制片剂。片剂和胶囊剂二者均可制成持续释放产品,以提供药物在数小时时段内的连续释放。压制片剂可以是包糖衣的或包薄膜衣的,以掩蔽任何不愉快的味道并保护片剂远离大气,或是包肠溶衣的,用于在胃肠道中选择性崩解。

[0697] 用于口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂以提高患者接受度。

[0698] 一般而言,水、合适的油、盐水、水性右旋糖(葡萄糖)以及相关的糖溶液和二醇类

诸如丙二醇或聚乙二醇为用于肠胃外溶液剂的合适载体。用于肠胃外给药的溶液剂优选含有活性成分的水溶性盐、合适的稳定剂和缓冲物质(如有必要)。抗氧化剂诸如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸(单独或组合)为合适的稳定剂。也使用柠檬酸和其盐和EDTA钠。此外,肠胃外溶液剂可含有防腐剂,诸如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和氯丁醇。

[0699] 本发明化合物可单独给药或与一种或多种其它治疗剂组合给药。“组合给药”或“组合疗法”意指向所治疗的哺乳动物同时给药本发明化合物和一种或多种其它治疗剂。当组合给药时,每一组分可同时给药或在不同时间点以任何顺序连续给药。因此,可单独给药每一组分但时间足够接近以提供期望的治疗效应。

[0700] 本发明化合物也可用作涉及抑制ROCK的测试或试验中的标准或参考化合物,例如用作质量标准或对照。此类化合物可提供于商业试剂盒中,例如,用于涉及ROCK的药物研究中。例如,本发明化合物可用作试验中的参考以与具有未知活性的化合物比较其已知活性。这将确保实验者合理实施试验且提供比较依据,尤其在测试化合物是参考化合物的衍生物的情况下。当开发新试验或方案时,可使用本发明化合物测试其有效性。

[0701] 本发明也涵盖制品。如本文所用,制品意欲包括但不限于试剂盒和包装。本发明制品包含:(a)第一容器;(b)位于第一容器内的药物组合物,其中所述组合物包含:第一治疗剂,其包含:本发明化合物或其药学上可接受的盐形式;和(c)包装说明书(insert),其说明所述药物组合物可用于治疗心血管和/或炎性病症(如前文所定义)。在另一个实施方案中,所述包装说明书说明所述药物组合物可与第二治疗剂组合使用(如前文所定义)以治疗心血管和/或炎性病症。所述制品可进一步包含:(d)第二容器,其中组分(a)和(b)位于第二容器内且组分(c)位于第二容器内部或外部。位于第一和第二容器内意指各容器将物品保留在其边界内。

[0702] 第一容器为用于容纳药物组合物的贮器。该容器可用于制造、储存、运送和/或个别/批量销售。第一容器意欲涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如,用于乳膏制剂),或用于制造、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

[0703] 第二容器为用于容纳第一容器和任选包装说明书的容器。第二容器的实例包括但不限于盒(例如,纸盒或塑料盒)、篓、纸箱、袋(例如,纸袋或塑料袋)、小袋和大袋。包装说明书可经由胶带、胶水、U形钉或另一连接方法物理连接至第一容器外部,或其可放在第二容器内部,而无需连接至第一容器的任何物理方式。替代地,包装说明书位于第二容器外部。当位于第二容器外部时,优选的是包装说明书经由胶带、胶水、U形钉或另一连接方法物理连接。替代地,其可毗邻或接触第二容器外部而无物理连接。

[0704] 包装说明书为标记、标签、标记物等,其记载与位于第一容器内的药物组合物相关的信息。所记载的信息通常将由管理销售制品的区域的管理机构(例如,美国食品与药品管理局)确定。优选地,包装说明书具体记载药物组合物获批用于的适应症。包装说明书可由任何材料制成,人们可在所述材料上读取包含于其中或其上的信息。优选地,包装说明书为可印刷材料(例如,纸、塑料、卡纸板、箔、胶粘纸或塑料等),其上已形成(例如,印刷或施加)期望的信息。

[0705] 在下文描述示例性实施方案的过程中,本发明的其它特征将变得显而易见,给出所述实施方案用于说明本发明而不意欲成为其限制。以下实施例使用本文所公开的方法制

备、分离和表征。

[0706] VI. 包括方案在内的一般合成

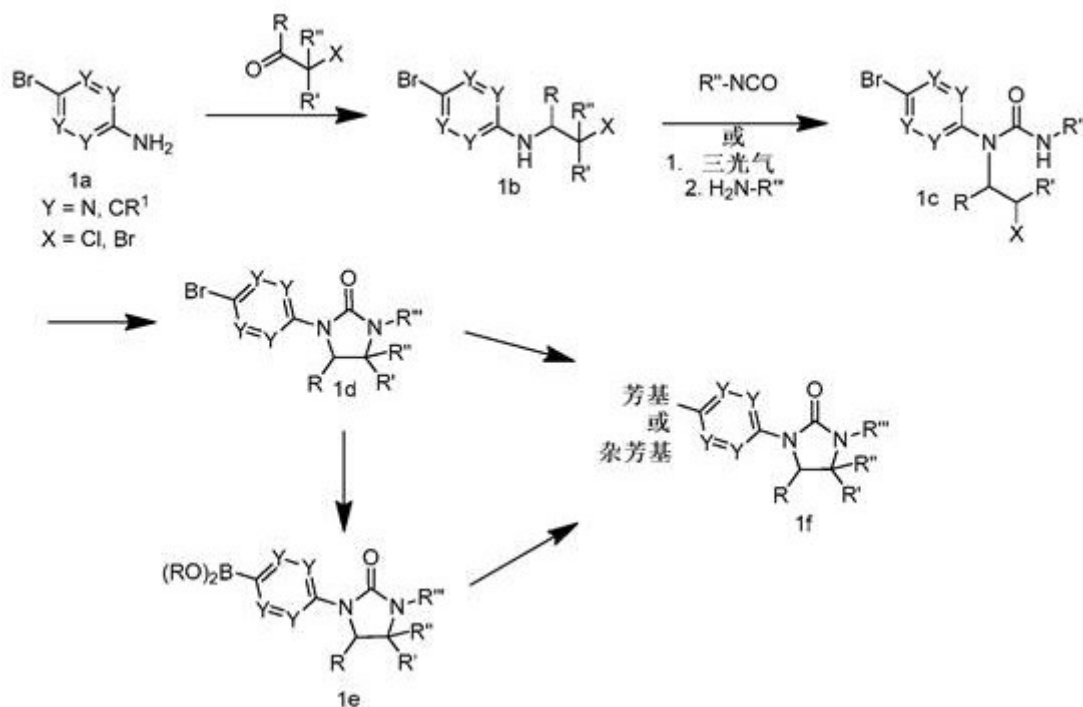
[0707] 可通过有机化学领域技术人员可获得的方法来合成本发明化合物 (Maffrand, J.P. 等人, *Heterocycles*, 16 (1):35-37 (1981))。下文描述用于制备本发明化合物的一般合成方案。这些方案是说明性的且并非意欲限制本领域技术人员可用于制备本文所公开化合物的可能技术。本领域技术人员将明了制备本发明化合物的不同方法。此外,可以交替 (alternate) 顺序实施合成中的各个步骤以得到一种或多种期望化合物。

[0708] 通过一般方案中所述的方法制备的本发明化合物的实例在下文所述的中间体和实施例部分中给出。可通过本领域技术人员已知的技术来实施制备纯手性实例。例如,可通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯手性化合物。替代地,可通过已知获得富含对映异构体的产物的方法来制备实施例化合物。这些包括但不限于在外消旋中间体中掺入手性辅助官能团以用于控制转换的非对映异构选择性,从而在裂解手性辅助官能团后提供富含对映异构体的产物。

[0709] 可以有机合成领域技术人员已知的多种方式来制备本发明化合物。可使用下述方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或通过本领域技术人员所了解的其变化形式来合成本发明化合物。优选方法包括但不限于下文所述的那些。在适用于所使用试剂和材料和适用于所实现转变的溶剂或溶剂混合物中实施反应。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能性应与所提出的转变一致。这有时需要加以判断以改变合成步骤的顺序或选择一种特定方法方案 (与另一方案相比) 以便获得期望的本发明化合物。

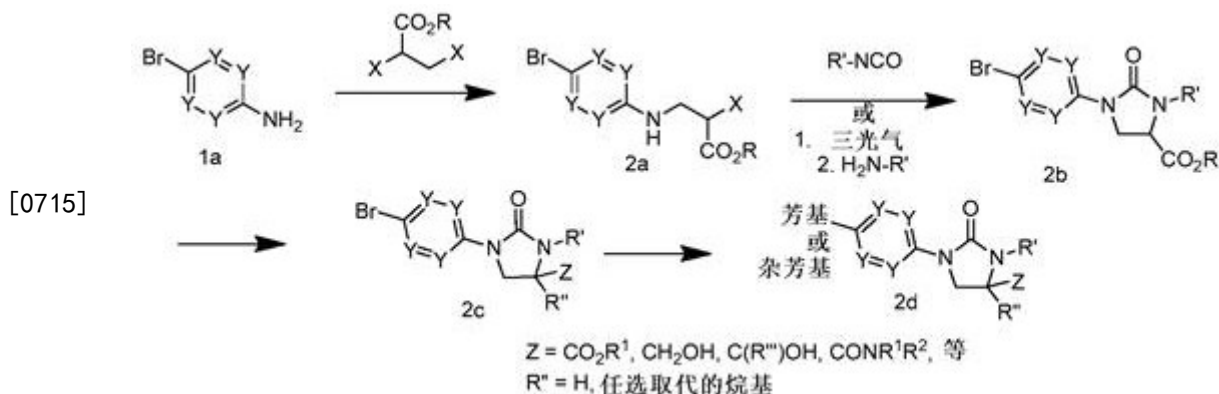
[0710] 还将意识到,在计划该领域中的任何合成途径时的另一主要考虑为,谨慎选择用于保护本发明中所述化合物中所存在的反应性官能基的保护基团。描述用于经培训从业人员的许多替代方式的权威性报告为Greene等人 (*Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience (2006))。

[0711] 方案1



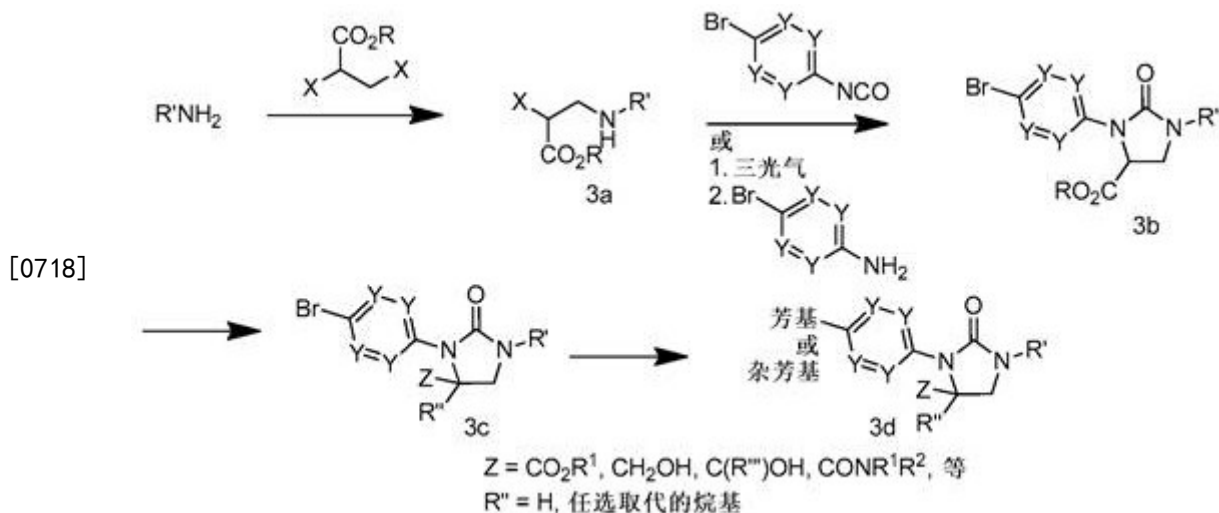
[0713] 方案1显示由胺1a合成化合物1f。用适当卤代醛或卤代酮的还原胺化得到胺1b。通过与异氰酸酯反应或用三光气、随后胺处理实现脲形成,以得到1c。1c用碱诸如NaH环化得到环状脲1d。该中间体可使用Pd催化与芳基或杂芳基硼酸直接偶联,以得到1f。或者,1d可经由Suzuki/Miyaura偶联而转化成硼酸/酯1e且随后经由使用Pd催化与适当芳基或杂芳基卤化物偶联而转化成化合物1f。

[0714] 方案2



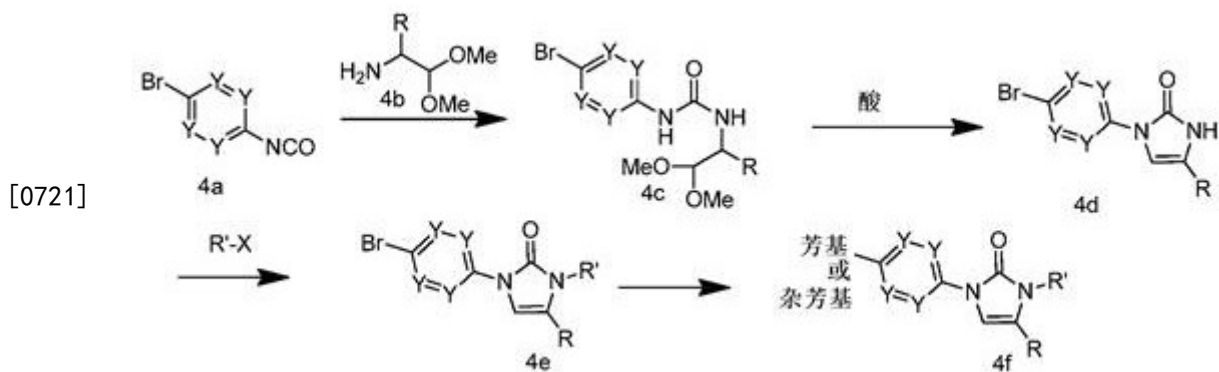
[0716] 方案2显示通用结构2d的化合物的制备。化合物1a用二卤代酯烷基化以得到2a,其可用异氰酸酯或三光气、随后胺(H<sub>2</sub>NR')处理以得到脲,所述脲自发环化或在加热下或任选用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理而环化,以得到2b。2b任选地通过用碱诸如LiHMDS或LDA去质子化,随后用亲电体R''X处理而进一步官能化,以得到2c。酯部分任选地通过用碱诸如LiBH<sub>4</sub>还原、通过用烷基金属物质诸如Grignard试剂的处理而烷基化、或通过水解和与所得酸形成酰胺而进一步官能化,以得到2c。Suzuki偶联得到2d。

[0717] 方案3



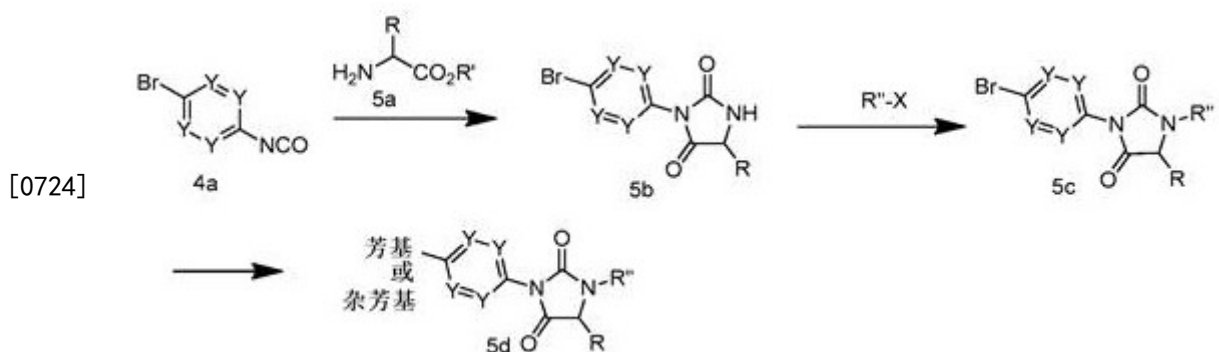
[0719] 方案3显示通用结构3d的化合物的合成。R'NH<sub>2</sub>与二卤代酯的反应得到3a。3a与异氰酸酯(与1a相关)或三光气反应,随后用胺1a处理得到脲,所述脲自发或在加热下或任选用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理环化,以得到3b。3b任选地通过用碱诸如LiHMDS或LDA去质子化,随后用亲电体R''X处理而进一步官能化,以得到3c。酯部分任选地通过用碱诸如LiBH<sub>4</sub>还原、通过用烷基金属物质诸如Grignard试剂处理而烷基化、或通过水解和与所得酸形成酰胺而进一步官能化,以得到3c。Suzuki偶联得到3d。

## [0720] 方案4



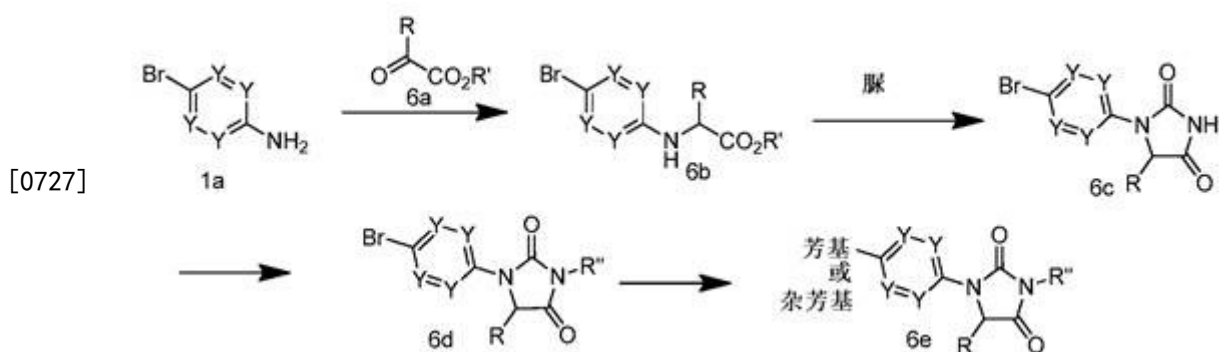
[0722] 方案4显示从异氰酸酯4a开始合成咪唑酮4f,所述异氰酸酯4a是市售的或可从胺前体经由用光气和碱诸如TEA处理来制备。用胺4b处理4a得到脒4c。通过用酸诸如HCl处理来实现环化,以得到4d。4d通过用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和亲电体处理而烷基化得到4e。Suzuki 偶联得到4f。

## [0723] 方案5



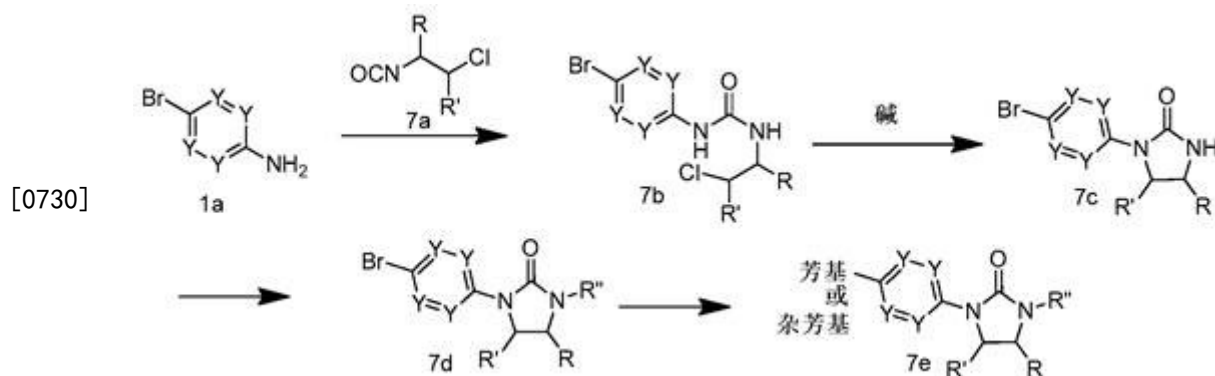
[0725] 方案5显示从异氰酸酯4a开始合成咪唑烷二酮5d,所述异氰酸酯4a是市售的或可从胺前体经由用光气和碱诸如TEA处理来制备。4a用氨基酯5a处理得到脒,所述脒自发或在加热下或任选用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理而环化,以得到咪唑烷酮二酮5b。通过用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和亲电体处理而烷基化得到5c。Suzuki 偶联得到5d。

## [0726] 方案6



[0728] 方案6显示以胺1a开始合成咪唑烷二酮6e,胺1a与6a一起进行使用还原剂诸如Na(OAc)<sub>3</sub>BH的还原胺化。在碱诸如吡啶中在加热下用脒处理6b得到6c。通过用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和亲电体处理而烷基化得到6d。Suzuki 偶联得到6e。

## [0729] 方案7



[0731] 方案7显示从胺1a开始合成通用化合物7e。用异氰酸酯7a处理得到脲7b,所述异氰酸酯7a是市售的或可从胺前体经由用光气和碱诸如TEA处理来制备。用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>处理得到环化产物7c。通过用碱诸如NaH或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>和亲电体处理而烷基化得到7d。Suzuki偶联得到7e。

[0732] 经由正相或反相色谱法来实施中间体和最终产物的纯化。除非另外指明,否则使用预先充填的SiO<sub>2</sub>筒,使用己烷和EtOAc或DCM和MeOH的梯度洗脱实施正相色谱法。使用以下实施反相制备型HPLC:C18柱,使用溶剂A (90% H<sub>2</sub>O,10% MeOH,0.1% TFA)和溶剂B (10% H<sub>2</sub>O,90% MeOH,0.1% TFA,UV 220 nm)的梯度或溶剂A (90% H<sub>2</sub>O,10% ACN,0.1% TFA)和溶剂B (10% H<sub>2</sub>O,90% ACN,0.1% TFA,UV 220 nm)的梯度或溶剂A (98% H<sub>2</sub>O,2% ACN,0.05% TFA)和溶剂B (98% ACN,2% H<sub>2</sub>O,0.05% TFA,UV 220 nm)的梯度进行洗脱,(或) SunFire Prep C18 OBD 5μ 30 × 100 mm,25分钟,从0%至100% B的梯度,A = H<sub>2</sub>O/ACN/TFA 90:10:0.1,B = ACN/H<sub>2</sub>O/TFA 90:10:0.1 (或) Waters XBridge C18, 19 × 200 mm, 5-μm颗粒;保护柱:Waters XBridge C18, 19 × 10 mm, 5-μm颗粒;溶剂A:具有20-mM乙酸铵的水;溶剂B:95:5乙腈:水(具有20-mM乙酸铵);梯度:25-65% B经20分钟,然后在100% B下保持5分钟;流速:20 mL/min。

[0733] 除非另有说明,否则借由反相分析型HPLC来实施最终产物的分析。

[0734] 方法A:SunFire C18柱(3.5 μm C18, 3.0 × 150 mm)。使用经12分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续3分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0735] 方法B:XBridge苯基柱(3.5 μm C18, 3.0 × 150 mm)。使用经12分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续3分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0736] 方法C:Ascentis Express C18, 2.1 × 50 mm, 2.7-μm颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05% TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1% TFA;温度:50℃;梯度:经4分钟的0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流速:1.1 mL/min。

[0737] 方法D:Ascentis Express C18, 2.1 × 50 mm, 2.7-μm颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含有10 mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含有10 mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经4分钟的0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流速:1.1 mL/min。

[0738] 方法E:Ascentis Express C18, 2.1 × 50 mm, 2.7-μm颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈、0.05% TFA;溶剂B:95%乙腈、5%水、0.1% TFA;温度:50℃;梯度:经3分钟的0-100% B,然

后在100% B下保持1分钟;流速:1.1 mL/min。

[0739] 方法F:Ascentis Express C18,  $2.1 \times 50$  mm, 2.7- $\mu$ m颗粒;溶剂A:95%水、5%乙腈,含有10 mM乙酸铵;溶剂B:95%乙腈、5%水,含有10 mM乙酸铵;温度:50℃;梯度:经3分钟的0-100% B,然后在100% B下保持1分钟;流速:1.1 mL/min。

[0740] 方法G:SunFire C18柱(3.5  $\mu$ m C18,  $3.0 \times 150$  mm)。使用经25分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0741] 方法H:XBridge苯基柱(3.5  $\mu$ m C18,  $3.0 \times 150$  mm)。使用经25分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0742] 方法I:SunFire C18柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经12分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续3分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0743] 方法J:XBridge苯基柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经12分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续3分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0744] 方法K:SunFire C18柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经25分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0745] 方法L:XBridge苯基柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经25分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0746] 方法M:SunFire C18柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经18分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0747] 方法N:XBridge苯基柱(3.5  $\mu$ m,  $4.6 \times 150$  mm)。使用经18分钟的10-100%溶剂B且然后100%溶剂B持续5分钟的梯度洗脱(1.0 mL/min)。溶剂A为95%水、5%乙腈、0.05% TFA且溶剂B为5%水、95%乙腈、0.05% TFA,UV 220 nm。

[0748] SFC和手性纯度方法

[0749] 方法I:CHIRALPAK® AD-H,  $250 \times 4.6$  mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40%{0.2% DEA/IPA:A CN(1:1)},总流速:4.0 g/min,背压:100巴,温度:25℃,UV:218 nm。

[0750] 方法II:CHIRALPAK® OD-H,  $250 \times 4.6$  mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40%{0.2% DEA/IPA:A CN(1:1)},总流速:4.0 g/min,背压:104巴,温度:24.9℃,UV:287 nm。

[0751] 方法III:CHIRALPAK® OJ-H,  $250 \times 4.6$  mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:30% (0.3% DEA/甲醇),总流速:4.0 g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:272 nm。

[0752] 方法IV:CHIRALPAK® AS-H,  $250 \times 4.6$  mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40% (0.3% DEA/甲醇),总流速:4.0 g/min,背压:102巴,温度:25.4℃,UV:272 nm。

[0753] 方法V:CHIRALCEL® OJ-H,  $250 \times 4.6$  mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40% (0.2% DEA/甲醇),总流速:4.0 g/min,背压:102巴,温度:24.6℃,UV:272 nm。



[0754] 方法VI:Lux Cellulose-2, 250 × 4.6 mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:35% (0.2% DEA/甲醇),总流速:3.0 g/min,背压:101巴,温度:23.6℃,UV:260 nm。

[0755] 方法VII:CHIRALCEL® AS-H, 250 × 4.6 mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40% (0.2% DEA/甲醇),总流速:4.0 g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270 nm。

[0756] 方法VIII:CHIRALPAK® IC, 250 × 4.6 mm, 5.0- $\mu$ m颗粒;CO<sub>2</sub>:60%,共溶剂:40% (0.2% DEA/甲醇),总流速:4.0 g/min,背压:101巴,温度:24.4℃,UV:270 nm。

[0757] 方法IX:柱:CHIRALPAK® IF (250 × 4.6mm), 5  $\mu$ ,流动相:0.2% DEA/乙醇,流速:1.0 ml/min。

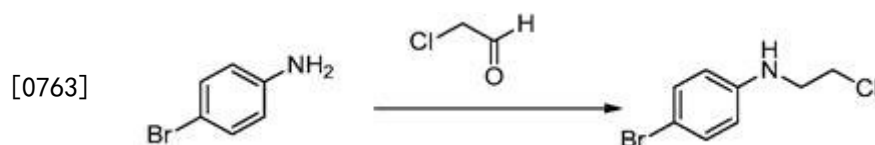
[0758] 方法X:柱:Lux Amylose 2 (250 × 4.6mm), 5  $\mu$ ,流动相:0.2% DEA/正己烷:乙醇:5:95,流速:1.0 ml/min。

[0759] 方法XI:柱:CHIRALCEL® OD-H (250 × 4.6mm), 5  $\mu$ ,流动相:0.2% DEA/正己烷:乙醇:70:30,流速:1.0 ml/min。

[0760] 方法XII:柱:CHIRALPAK® ID (250 × 4.6mm), 5  $\mu$ ,流动相:含0.1% DEA的甲醇,流速:1.0 ml/min。

[0761] 中间体1

[0762] 4-溴-N-(2-氯乙基)苯胺

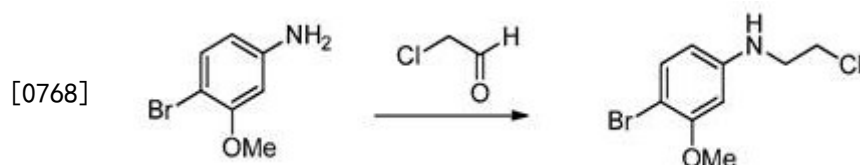


[0764] 向4-溴苯胺 (3.00 g, 17.4 mmol) 和2-氯乙醛 (2.69 mL, 20.9 mmol) 于MeOH (25 mL) 中的溶液中添加氰基硼氢化钠 (2.74 g, 43.6 mmol), 随后添加乙酸 (1.00 mL, 17.0 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。再添加氰基硼氢化钠 (2.74 g, 43.6 mmol) 并将混合物搅拌1天。蒸发MeOH并将混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化并用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发。产物通过快速色谱 (0-15% EtOAc/Hex梯度) 纯化, 以获得3.25 g (79%产率) 作为无色油状物的中间体1。

[0765] MS(ESI) *m/z*: 233.9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm 7.21 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H), 6.57 (d, *J*=8.80 Hz, 2 H), 3.65 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H), 3.43 (t, *J*=6.40 Hz, 2 H)。

[0766] 中间体2

[0767] 4-溴-N-(2-氯乙基)-3-甲氧基苯胺



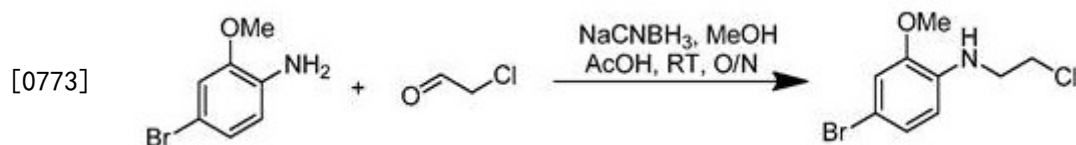
[0769] 向4-溴-3-甲氧基苯胺 (4.00 g, 19.8 mmol) 和2-氯乙醛 (3.05 mL, 23.8 mmol) 于MeOH (25 mL) 中的溶液中添加氰基硼氢化钠 (3.11 g, 49.5 mmol), 随后添加乙酸 (1.13 mL, 19.8 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。蒸发MeOH并将混合物用NaHCO<sub>3</sub>碱化并用乙酸乙酯 (3 × 40 mL) 萃取。干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发有机层。产物通过快速色谱 (0-15% EtOAc/己烷梯度) 纯化, 以获得3.20 g (61%产率) 作为无色油状物的中间体2。

MS(ESI)  $m/z$ : 263.9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7.26 -

[0770] 7.34 (m, 1 H), 6.23 (d,  $J=2.41$  Hz, 1 H), 6.16 (dd,  $J=8.50, 2.50$  Hz, 1 H), 4.12 (brs, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.69 - 3.77 (m, 2 H), 3.51 (q,  $J=5.45$  Hz, 2 H).

[0771] 中间体3

[0772] 4-溴-N-(2-氯乙基)-2-甲氧基苯胺



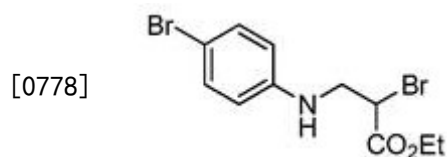
[0774] 向4-溴-2-甲氧基苯胺 (2.00 g, 9.90 mmol) 和2-氯乙醛 (1.87 g, 11.9 mmol) 于甲醇 (20 mL) 中的溶液中添加氰基硼氢化钠 (1.56 g, 24.7 mmol) 和乙酸 (0.567 mL, 9.90 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。产物通过快速色谱 (0-50% EtOAc/己烷梯度) 纯化, 以获得2.20 g (59%产率) 作为黄色油状物的中间体3。

MS(ESI)  $m/z$ : 264.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

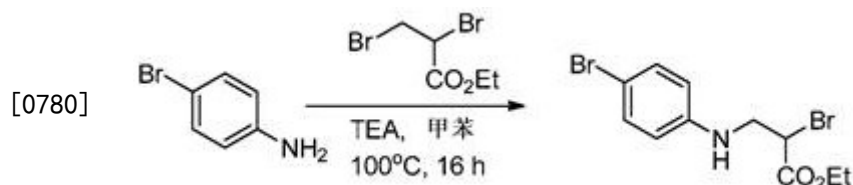
[0775]  $\delta$  ppm 6.99 (dd,  $J=8.40, 2.12$  Hz, 1 H) 6.89 (d,  $J=2.12$  Hz, 1 H) 6.47 (d,  $J=8.45$  Hz, 1 H) 4.60 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.69 - 3.75 (m, 2 H) 3.51 (q,  $J=6.06$  Hz, 2 H).

[0776] 中间体4

[0777] 2-溴-3-((4-溴苯基)氨基)丙酸乙酯



[0779] 制备2-溴-3-((4-溴苯基)氨基)丙酸乙酯



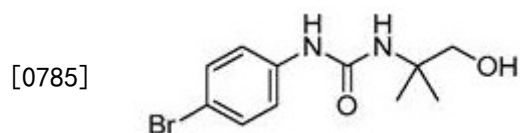
[0781] 向4-溴苯胺 (20 g, 116 mmol) 于甲苯 (100 mL) 中的悬浮液中添加TEA (48.6 mL, 349 mmol) 并将混合物加热至50℃, 然后逐滴添加2,3-二溴丙酸乙酯 (16.90 mL, 116 mmol) /甲苯 (50 mL) 并将反应混合物在100℃下加热20小时。将反应混合物冷却至室温并用DCM (100 mL) 和己烷稀释并过滤。浓缩滤液, 以得到作为棕色固体的2-溴-3-((4-溴苯基)氨基)丙酸乙酯 (5.8 g, 11.8%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 352.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.23 (d,

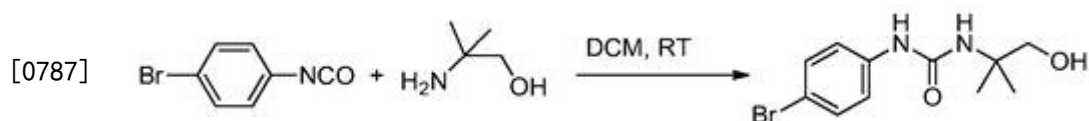
[0782]  $J=9.0$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 4.48 (dd,  $J=8.5, 6.0$  Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.72 (dd,  $J=14.3, 8.3$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J=14.3, 6.3$  Hz, 1H), 1.22 - 1.16 (m, 3H).

[0783] 中间体5

[0784] 1-(4-溴苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)脲



[0786] 制备1-(4-溴苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)脲



[0788] 向1-溴-4-异氰酸酯基(isocyanato)苯(500 mg, 2.53 mmol)于DCM (25 mL)中的溶液中逐滴添加2-氨基-2-甲基丙-1-醇(270 mg, 3.03 mmol)并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将DCM浓缩至干燥并用己烷稀释残余物,过滤形成的固体并用己烷洗涤并在真空下干燥,以得到作为白色固体的中间体5 (1-(4-溴苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)脲(0.7 g, 97%产率))。

MS(ESI)  $m/z$ : 289.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[0789] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.62 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.00 - 4.91 (m, 1H), 3.36 (d,  $J=5.5$  Hz, 2H), 1.22 (s, 6H).

[0790] 中间体6

[0791] 制备1-(3-甲氧基苄基)氮杂环丙烷-2-甲酸乙酯



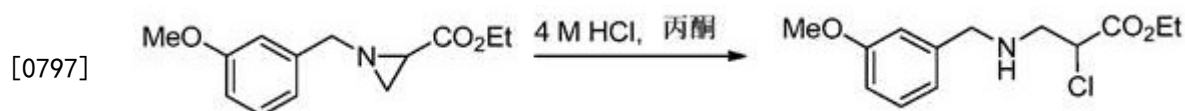
[0793] 在室温下,向(3-甲氧基苄基)甲胺(2.0 g, 14.58 mmol)于甲苯(30 mL)中的溶液中添加TEA (8.13 mL, 58.3 mmol)和2,3-二溴丙酸乙酯(3.79 g, 14.58 mmol)/甲苯(10 mL),并将反应混合物在85℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,过滤形成的固体并在真空下干燥,以得到作为黄色固体的中间体6 (1-(3-甲氧基苄基)氮杂环丙烷-2-甲酸乙酯)(4.2 g, 76%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 236.4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿 -d)

[0794]  $\delta$  ppm 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J=8.1, 2.1$  Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 2.28 (dd,  $J=3.0, 1.1$  Hz, 1H), 2.20 (dd,  $J=6.4, 3.0$  Hz, 1H), 1.77 (dd,  $J=6.4, 0.8$  Hz, 1H), 1.29 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H)

[0795] 中间体7

[0796] 制备2-氯-3-((3-甲氧基苄基)氨基)丙酸乙酯

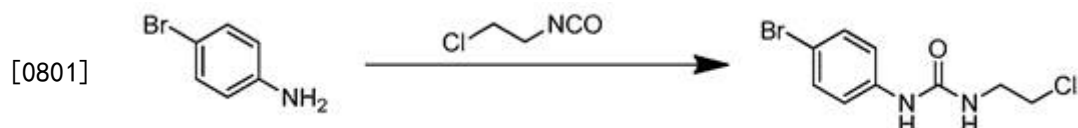


[0798] 在0℃下,向1-(3-甲氧基苄基)氮杂环丙烷-2-甲酸乙酯(4.2 g, 17.85 mmol)于丙酮(45 mL)中的溶液中添加4 M HCl/二氧杂环己烷(13.39 mL, 53.6 mmol),在室温下将反

应混合物缓慢搅拌16小时。将反应物用NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) 小心地淬灭并用EtOAc (2×100 mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱(40 g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,梯度洗脱;100% Hex持续5 min;0-60% EtOAc/Hex持续30 min)纯化,以得到作为黄色液体的中间体7,2-氯-3-((3-甲氧基苄基)氨基)丙酸乙酯(0.39 g,4.7%产率)。MS (ESI) *m/z*: 272.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0799] 中间体8

[0800] 制备1-(4-溴苯基)-3-(2-氯乙基)脲



[0802] 在0℃下,向4-溴苯胺(5.00 g,29.1 mmol)于二氯甲烷(80 mL)中的混合物中缓慢添加1-氯-2-异氰酸酯基乙烷(2.98 mL,34.9 mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩。粗产物混合物通过用石油醚研磨来纯化,以得到6.00 g作为灰白色固体的中间体8 (74%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 277.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

[0803] δ 8.79 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.44 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.41 (q, *J*=6.0 Hz, 2H).

[0804] 中间体9

[0805] 1-(4-溴苯基)咪唑烷-2-酮



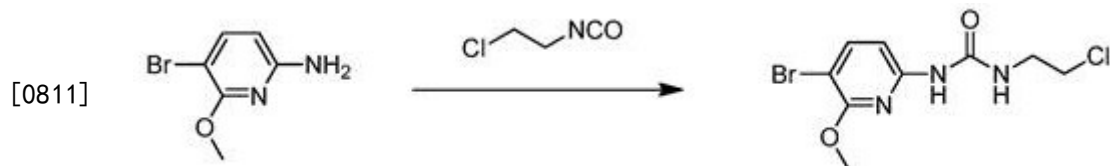
[0807] 经30分钟向中间体6 (8.00 g,28.8 mmol)于THF (100 mL)中的冰冷的混合物中分数份添加氢化钠(2.08 g,860 mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用冰淬灭并稀释于乙酸乙酯中。将有机层分离并用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。该粗产物通过用己烷研磨来纯化,以得到作为灰白色固体的中间体9 (5.00 g,72%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 241.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz,

[0808] DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 - 7.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.82 (dd, *J*=9.1, 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H).

[0809] 中间体10

[0810] 1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲



[0812] 在氮气气氛下,将5-溴-6-甲氧基吡啶-2-胺(1 g,4.93 mmol)溶解于二氯甲烷(30 mL)中。冷却至0℃并逐滴添加异氰酸2-氯乙酯(2.079 g,19.70 mmol)并在室温下将反应混

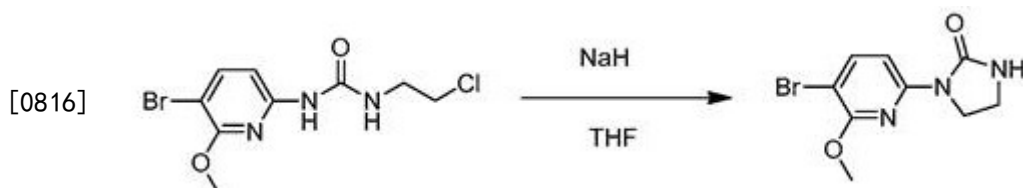
合物搅拌20小时。在减压下移除溶剂且获得的残余物用己烷洗涤并在抽吸下干燥,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲(1.12 g, 3.60 mmol, 73%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 308.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.31 (s,

[0813] 1 H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.56 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.72 - 3.66 (m, 2 H), 3.54 - 3.47 (m, 2 H).

[0814] 中间体11

[0815] 1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮



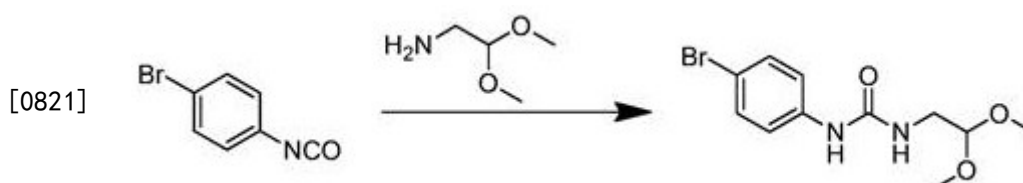
[0817] 在氮气气氛下,将1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲(1.1 g, 3.56 mmol)溶解于THF (30 mL)中。冷却至0℃并添加氢化钠(于矿物油中的60%悬浮液)(0.428 g, 10.69 mmol)并在室温下将反应混合物搅拌6小时。添加MeOH (10 mL)并在减压下移除溶剂。将获得的固体用水洗涤并在抽吸下干燥,以得到作为灰白色固体的中间体11:1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(0.84 g, 3.04 mmol, 85%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 272.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400

[0818] MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 4.05 - 3.98 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.45 - 3.37 (m, 2 H).

[0819] 中间体12

[0820] 1-(4-溴苯基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲



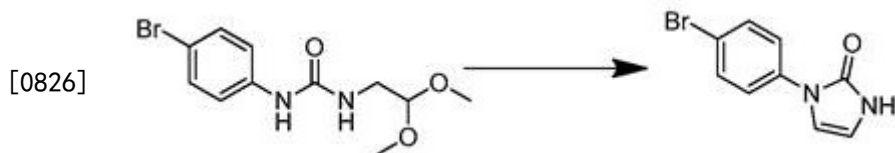
[0822] 向2,2-二甲氧基乙胺(3.01 mL, 27.8 mmol)于二氯甲烷(100 mL)中的冰冷的混合物中逐滴添加1-溴-4-异氰酸酯基苯(5.5 g, 27.8 mmol)并在环境温度下将混合物充分搅拌16小时。在真空中将反应混合物浓缩以得到粗物质,其用己烷研磨,以得到作为灰白色固体的1-(4-溴苯基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(8 g, 22.17 mmol, 80%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 302.9 (M-H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 8.71

[0823] (s, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 6.18 (t, J=5.9 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.20 (t, J=5.5 Hz, 2H).

[0824] 中间体13

[0825] 1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



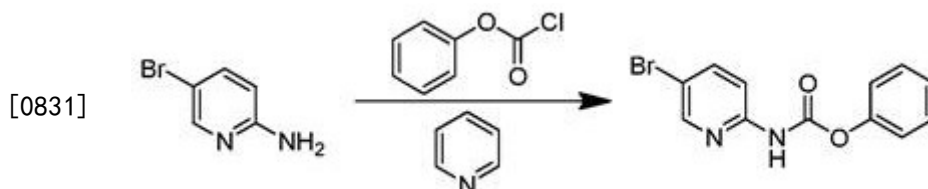
[0827] 向1.5 M HCl/水(88 ml, 132 mmol)中添加1-(4-溴苯基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(8 g, 26.4 mmol)并将混合物在环境温度下充分搅拌20小时。然后通过使用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液使反应混合物碱化并用DCM萃取产物。将合并的萃取物在水、随后盐水中洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,以得到作为灰白色固体的1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(5 g, 18.61 mmol, 70.5%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 238.9 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

[0828]  $\delta$  = 10.37 (br. s., 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.00 (dd, *J*=3.2, 2.1 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J*=3.0, 2.3 Hz, 1H).

[0829] 中间体14

[0830] (5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯



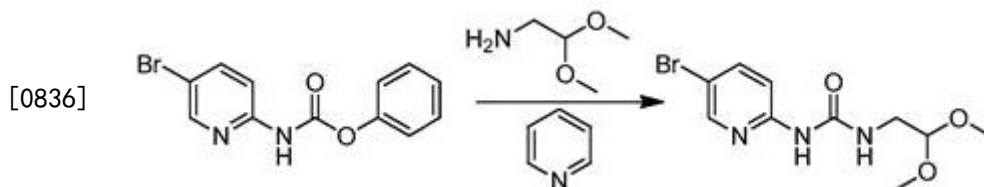
[0832] 向5-溴吡啶-2-胺(5 g, 28.9 mmol)和吡啶(2.80 mL, 34.7 mmol)于乙腈(100 mL)中的冰冷的混合物中添加氯甲酸苯酯(4.36 mL, 34.7 mmol)并在环境温度下充分搅拌1小时。过滤反应混合物中形成的固体,用水洗涤并干燥,以得到作为灰白色固体的(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(8.5 g, 20.42 mmol, 70.6%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 294.9; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 10.92 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=2.5 Hz,

[0833] 1H), 8.03 (dd, *J*=8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.78 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 3H).

[0834] 中间体15

[0835] 1-(5-溴吡啶-2-基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲



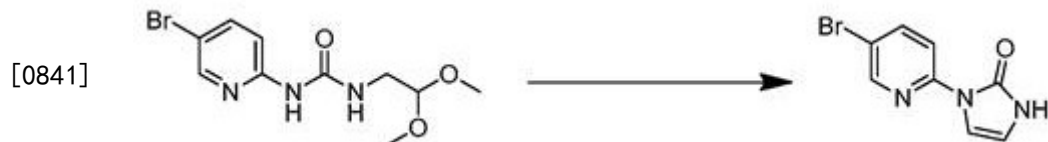
[0837] 向(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(8.5 g, 29.0 mmol)和吡啶(2.81 mL, 34.8 mmol)于THF (150 mL)中的混合物中添加2,2-二甲氧基乙胺(3.77 mL, 34.8 mmol)并在70 °C下加热16小时。将反应混合物用冰淬灭并用乙醚稀释。过滤沉淀的固体,用水洗涤并干燥,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴吡啶-2-基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(7 g, 22.27 mmol, 77%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 304.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,

[0838] DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 9.33 (s, 1H), 8.29 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$ =8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 6H), 3.26 (t,  $J$ =5.8 Hz, 2H).

[0839] 中间体16

[0840] 1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



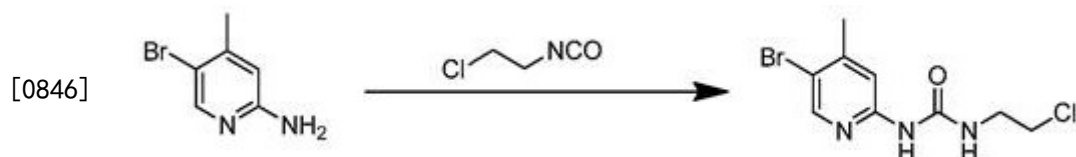
[0842] 将1-(5-溴吡啶-2-基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(7 g, 23.02 mmol)于2N HCl水溶液(200 mL, 400 mmol)中的溶液在60℃下加热16小时。将反应混合物冷却至0℃并使用10% NaOH水溶液碱化至pH~8并用氯仿萃取。将合并的萃取物用水、随后盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(4.6 g, 18.31 mmol, 80%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 241.1;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 10.51 (br. s., 1H),

[0843] 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.40 - 8.34 (m, 1H), 8.12 (dd,  $J$ =8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$ =3.5 Hz, 1H), 6.66 (d,  $J$ =3.5 Hz, 1H).

[0844] 中间体17

[0845] 制备1-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲



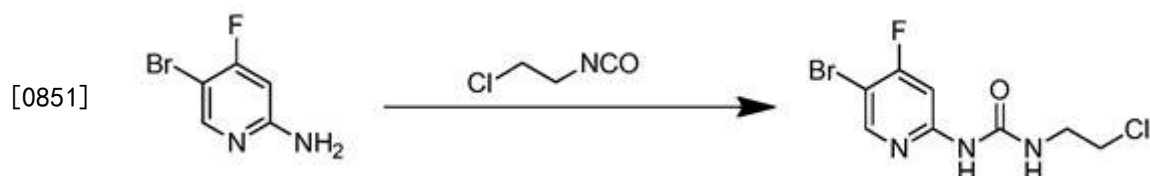
[0847] 在0℃下,向5-溴-4-甲基吡啶-2-胺(2 g, 10.69 mmol)于二氯甲烷(50 mL)中的混合物中缓慢添加1-氯-2-异氰酸酯基乙烷(1.095 mL, 12.83 mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时之后,将其浓缩。粗产物混合物通过用己烷研磨来纯化,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴-4-甲基吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲(2.10 g, 77%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 294.2 (M+H) $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H),

[0848] 7.87 (t,  $J$ =5.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.68 (t,  $J$ =6.0 Hz, 2H), 3.49 (q,  $J$ =6.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3 H).

[0849] 中间体18

[0850] 制备1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲



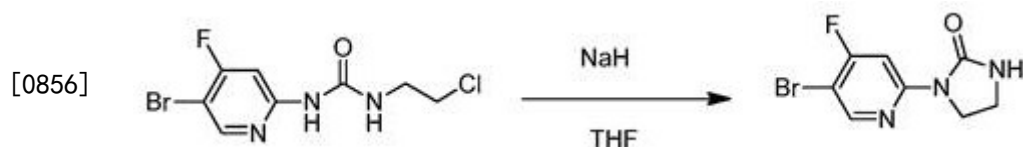
[0852] 在0℃下,向5-溴-4-氟吡啶-2-胺(1.6 g, 8.38 mmol)于二氯甲烷(30 mL)中的混合物中缓慢添加1-氯-2-异氰酸酯基乙烷(0.884 g, 8.38 mmol)。在室温下将混合物搅拌16

小时之后,将其浓缩。粗产物混合物通过用己烷研磨来纯化,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲(1.50 g,60.4%产率)。

[0853] MS(ESI)  $m/z$ : 298.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.60 (s, 1H), 8.40-8.44 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.48(s, 1H), 3.67 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.47 (q,  $J=6.0$  Hz, 2H).

[0854] 中间体19

[0855] 1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮



[0857] 在氮气气氛下,将1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)-3-(2-氯乙基)脲(1.5 g,5.06 mmol)溶解于THF (30 mL)中。冷却至0℃并添加氢化钠(于矿物油中的60%悬浮液)(0.121 g, 5.06 mmol)并在室温下将反应混合物搅拌6小时。添加MeOH (10 mL)并在减压下移除挥发物。获得的固体用水洗涤并在抽吸下干燥,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(0.8 g,3.08 mmol,60.8%产率)。

[0858] MS(ESI)  $m/z$ : 262.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.50 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 8.14 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 3.99 - 3.95 (m, 2 H), 3.43 - 3.37 (m, 2 H).

[0859] 中间体20

[0860] 3-环丙基苯胺



[0862] 在室温下,向3-溴苯胺(4 g,23.25 mmol)于甲苯(20 mL)中的脱气溶液中添加环丙基硼酸(3.99 g,46.5 mmol)、三环己基膦(1.304 g,4.65 mmol)、磷酸氢二钾(8.10 g, 46.5 mmol)和乙酸钯(II) (0.522 g,2.325 mmol)。将反应物在氩气下在90℃下搅拌6小时。使反应混合物冷却至室温,用DCM稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩以得到粗化合物。粗化合物通过CombiFlash (硅胶60-120,己烷-乙酸乙酯作为流动相0-80%)纯化,以得到3-环丙基苯胺(2.0 g,45%)。

[0863] MS(ESI)  $m/z$ : 135.1;  
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6.87 (t,  $J=7.72$  Hz, 1 H) 6.32 (ddd,  $J=7.91, 2.23, 0.97$  Hz, 1 H) 6.25 - 6.28 (m, 1 H) 6.21 - 6.25 (m, 1 H) 4.88 (s, 2 H) 1.68 - 1.77 (m, 1 H) 0.81 - 0.88 (m, 2 H) 0.52 - 0.58 (m, 2 H).

[0864] 中间体21

[0865] (3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯





[0867] 向3-环丙基苯胺(2.0 g, 15.02 mmol)于DCM (20 mL)中的溶液中添加TEA (5.23 mL, 37.5 mmol)和BOC<sub>2</sub>O (4.18 mL, 18 mmol)。在将反应混合物搅拌4.5小时之后,将其用DCM稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。粗化合物通过CombiFlash (硅胶60-120, 己烷-乙酸乙酯作为流动相0-80%)纯化。在真空中浓缩所需级分,以得到(3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.8 g)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.17 - 7.23 (m, 2

[0868] H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 6.64 - 6.70 (m, 1 H) 1.78 - 1.89 (m, 1 H) 1.40-1.50 (s, 9 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 0.57 - 0.62 (m, 2 H).

[0869] 中间体22

[0870] (4-溴-3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0872] 向(3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.8 g, 7.72 mmol)于DMF (20 mL)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.373 g, 7.72 mmol)并将反应混合物搅拌3小时。将反应混合物用DCM稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。粗化合物通过CombiFlash (硅胶60-120, 石油醚-乙酸乙酯作为流动相0-80%)纯化。在真空中浓缩收集的级分,以得到(4-溴-3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.8 g)。

MS(ESI) *m/z*: 312.0; <sup>1</sup>H

[0873] NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.34 (s, 1 H) 7.42 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H) 0.99 (d, *J*=8.26 Hz, 2 H) 0.57 (d, *J*=5.05 Hz, 2 H).

[0874] 中间体23

[0875] 4-溴-3-环丙基苯胺



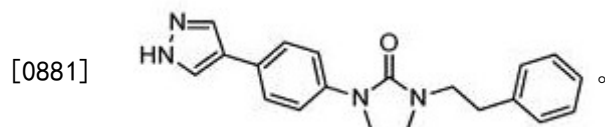
[0877] 向(4-溴-3-环丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.8 g, 7.72 mmol)于二氧杂环己烷(20 mL)中的溶液中添加3 M HCl溶液(5 mL)并将反应混合物搅拌过夜,在真空中浓缩并分配于DCM和水之间。分离有机层,用水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以得到粗化合物。粗化合物通过CombiFlash (硅胶60-120, 己烷-乙酸乙酯作为流动相0-100%)纯化。在真空中浓缩所需级分,以得到4-溴-3-环丙基苯胺(1.0 g)。

MS(ESI)

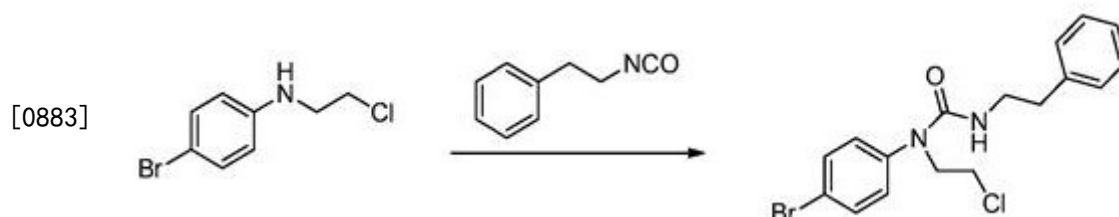
[0878]  $m/z$ : 212.2;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.13 (d,  $J=8.47$  Hz, 1 H) 6.31 (dd,  $J=8.50$ , 2.73 Hz, 1 H) 6.20 (d,  $J=2.70$  Hz, 1 H) 5.12 (br. s., 2 H) 1.90 - 2.01 (m, 1 H) 0.89 - 0.95 (m, 2 H) 0.52 - 0.57 (m, 2 H).

[0879] 实施例1

[0880] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苯乙基咪唑烷-2-酮



[0882] 实施例1A: 1-(4-溴苯基)-1-(2-氯乙基)-3-苯乙基脲

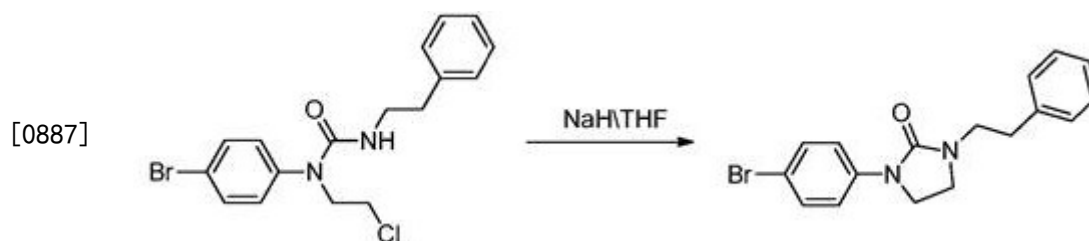


[0884] 向中间体1 (0.200 g, 0.850 mmol) 于苯 (2 mL) 中的溶液中添加 (2-异氰酸酯基乙基) 苯 (0.142 mL, 1.02 mmol)。将混合物在 70°C 下搅拌过夜。蒸发苯并将反应混合物用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。将有机层用盐水 (20 mL) 洗涤并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并蒸发。产物通过快速色谱 (0-30% EtOAc/Hex 梯度) 纯化, 以获得 0.24 g (74% 产率) 作为无色油状物的实施例1A。

MS(ESI)  $m/z$ : 381.0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ 

[0885] ppm 7.54 - 7.61 (m, 2 H), 7.24 - 7.32 (m, 2 H), 7.12 - 7.22 (m, 5 H), 5.90 (t,  $J=5.65$  Hz, 1 H), 3.81 (t,  $J=6.80$  Hz, 2 H), 3.60 (t,  $J=6.80$  Hz, 2 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 2.67 (t,  $J=7.40$  Hz, 2 H).

[0886] 实施例1B: 1-(4-溴苯基)-3-苯乙基咪唑烷-2-酮

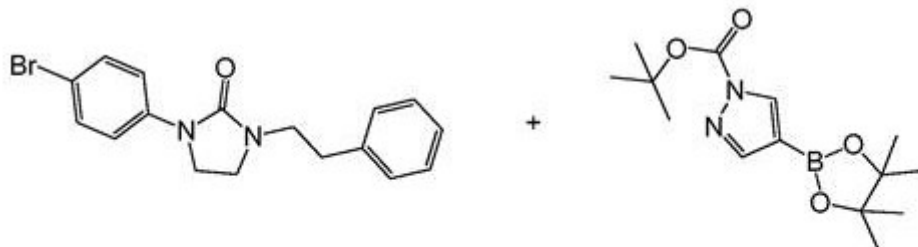


[0888] 在 0°C 下, 向实施例1A (0.220 g, 0.576 mmol) 于 THF (5 mL) 中的溶液中添加 95% NaH (0.029 g, 1.15 mmol) 并在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物冷却至 0°C 并用水稀释。所得沉淀物通过过滤收集, 然后用乙醚洗涤并在真空下干燥, 以获得 0.18 g (90% 产率) 作为白色固体的实施例1B。

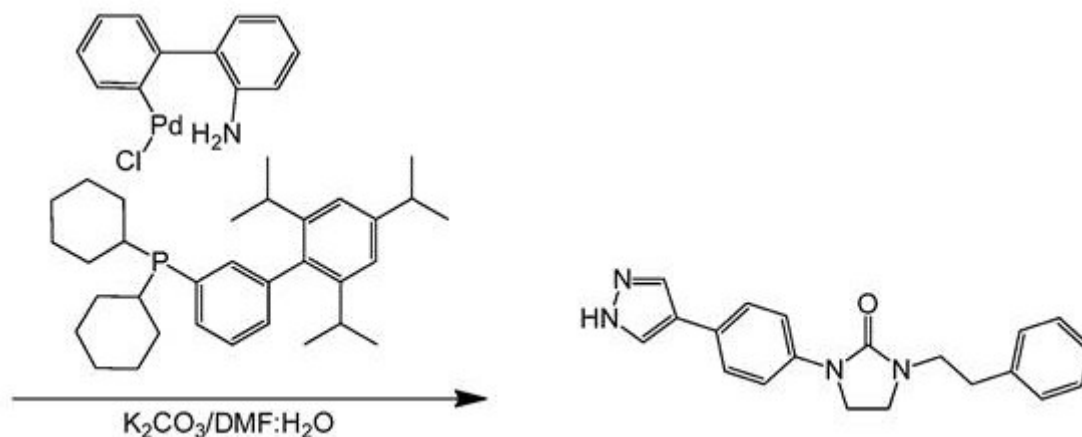
MS(ESI)  $m/z$ : 344.9 (M+H)<sup>+</sup>;

[0889] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.43 - 7.57 (m, 4 H), 7.16 - 7.35 (m, 5 H), 3.68 - 3.81 (m, 2 H), 3.36 - 3.51 (m, 4 H), 2.82 (t,  $J$ =7.46 Hz, 2 H).

[0890] 实施例1



[0891]



[0892] 向实施例1B (0.100 g, 0.290 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.128 g, 0.434 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.120 g, 0.869 mmol)。将所得反应混合物使用N<sub>2</sub>气体脱气5分钟。将第2代XPhos预催化剂 (0.046 g, 0.058 mmol) 添加至反应物中, 将其再次脱气。然后将混合物加热至90℃持续2小时。冷却反应混合物并过滤, 并浓缩滤液。产物通过制备型HPLC纯化, 以得到15 mg (15%产率) 实施例1。

MS(ESI)  $m/z$ : 333.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400

[0893] MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br s, 1 H), 7.98 (br s, 2 H), 7.54 (s, 4 H), 7.26 - 7.36 (m, 4 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 3.78 (dd,  $J$ =9.38, 6.62 Hz, 2 H), 3.40 - 3.50 (m, 4 H), 2.84 (t,  $J$ =7.44 Hz, 2 H); HPLC RT = 9.24 min (方法 A), 8.73 min (方法 B)。

[0894] 表1中的以下实施例通过使用与实施例1中所示相同的程序制备。(2-异氰酸酯基乙基) 苯用适当异氰酸酯取代。

[0895]

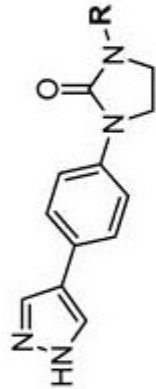


表 1

| 实<br>施<br>例 | R       | 名<br>称                                 | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|---------|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 2           | 3-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 349.2                      | A: 9.04<br>B: 8.62       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.45 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.54 - 7.61 (m, 4H), 7.26 - 7.32 (m, 1H), 6.84 - 6.92 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.83 (dd, J=9.04, 6.96 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H)  |
| 3           | 苄基      | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-苄基咪唑烷-2-酮        | 319.2                      | A: 9.10<br>B: 8.64       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.54 - 7.61 (m, 4H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (dd, J=9.00, 7.00 Hz, 2H), 3.34 - 3.40 (m, 2H)                                      |
| 4           | 3-氟苄基   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮   | 337.2                      | A: 9.27<br>B: 8.84       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (br s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.39 - 7.46 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (dd, J=9.04, 6.96 Hz, 2H), 3.37 - 3.43 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : -113.40 |

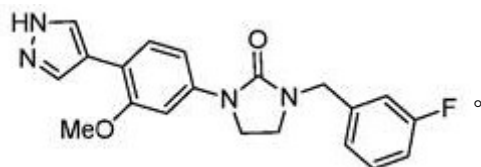
[0896]

| 实施例 | R     | 名称                                   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-----|-------|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---|
| 5   | 4-氟苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟苄基)咪唑烷-2-酮 | 337.3                      | A: 9.11<br>B: 8.84       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.69 (brs, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 7.56 - 7.59 (m, 4 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 3.83 (dd, J=9.07, 7.00 Hz, 2 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) : -115.492 |

[0897] 实施例6

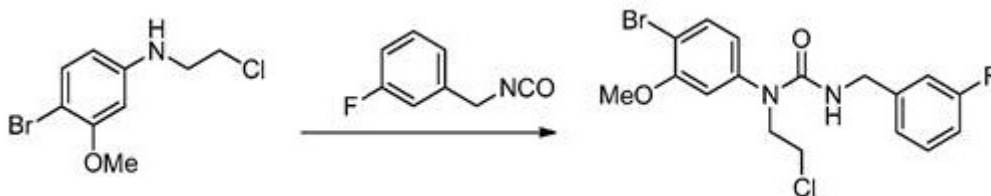
[0898] 1-(3-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

[0899]



[0900] 实施例6A:1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(3-氟苄基)脲

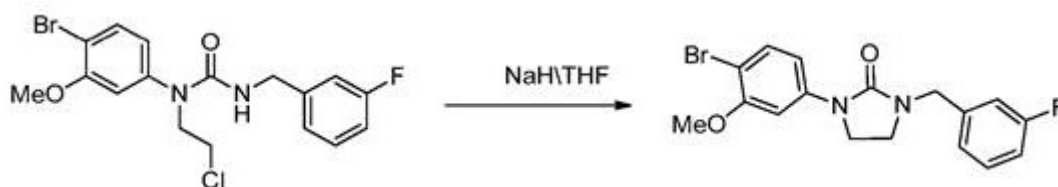
[0901]



[0902] 向中间体2 (0.300 g, 1.13 mmol) 于苯 (3 mL) 中的溶液中添加1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯 (0.189 mL, 1.36 mmol)。将混合物在75℃下搅拌过夜。蒸发苯,然后将反应混合物用水 (10 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。将有机层用盐水 (20 mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。油状物用10%乙醚/正己烷洗涤,以获得0.370 g (78%) 作为黄色油状物的实施例6A。MS (ESI) *m/z*: 414.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[0903] 实施例6B

[0904]



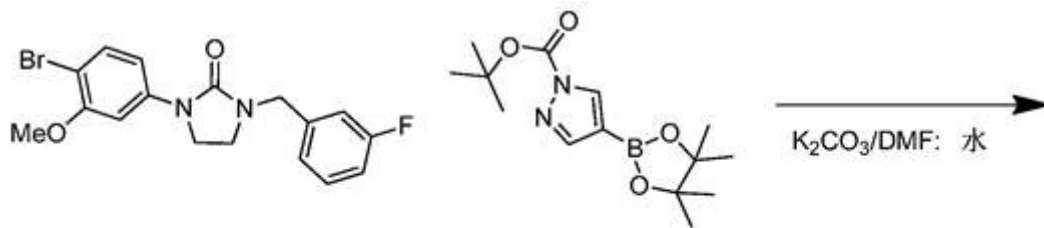
[0905] 在0℃下,向实施例6A (0.350 g, 0.842 mmol) 于THF (5 mL) 中的溶液中添加NaH (0.043 g, 1.68 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0℃并用水稀释。通过过滤收集所得固体物质,用乙醚洗涤并干燥,以获得0.285 g (89%产率) 作为白色固体的物质。

MS (ESI) *m/z*: 378.9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

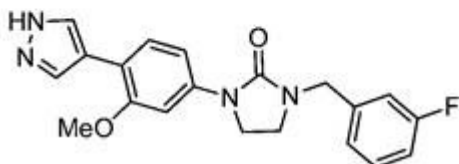
[0906]

7.59 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 7.00 (dd, *J*=8.72, 2.51 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 5 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): -113.122.

[0907] 实施例6



[0908]



[0909] 向实施例6B (0.070 g, 0.185 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.081 g, 0.280 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.077 g, 0.55 mmol)。将所得反应混合物使用N<sub>2</sub>脱气5分钟。将第2代XPhos预催化剂 (0.029 g, 0.037 mmol) 添加至反应物中, 将其再次脱气。然后将混合物加热至90℃持续8小时。将反应混合物冷却至室温, 然后经由CELITE® 过滤, 用EtOAc冲洗。浓缩滤液并将所得固体用Et<sub>2</sub>O、EtOAc和甲醇洗涤, 以得到43 mg (62%产率) 作为灰白色固体的实施例6。

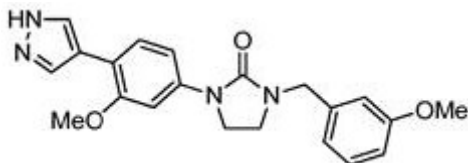
MS(ESI) *m/z*: 367.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.54 (br s, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 7.56 (d, J=5.58 Hz, 1 H), 7.55 (s,

[0910] 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 7.02 (dd, J=8.53, 2.07 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.86 (m, 5H), 3.37 - 3.44 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR: (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): -113.144; HPLC RT = 9.18 min (方法 A), 8.73 min (方法 B).

[0911] 实施例7

[0912] 1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[0913]



[0914] 根据制备实施例6的程序, 用1-(异氰酸酯基甲基)-3-甲氧基苯取代1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯得到实施例7。

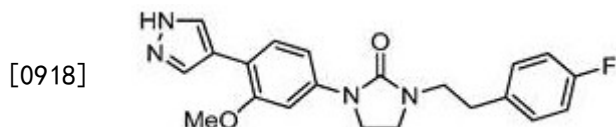
MS(ESI) *m/z*: 379.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ

ppm 12.71 (br s, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 7.56 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.26 - 7.33

[0915] (m, 1 H), 7.02 (dd, J=8.53, 2.07 Hz, 1 H), 6.85 - 6.91 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.82 - 3.89 (m, 5 H), 3.76 (s, 3 H), 3.35 - 3.41 (m, 2 H); HPLC RT = 8.98 min (方法 A), 8.56 min (方法 B).

[0916] 实施例8

[0917] 1-(4-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

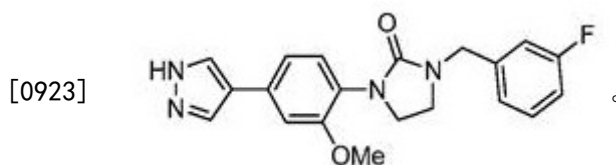


[0919] 根据制备实施例6的程序,用1-氟-4-(2-异氰酸酯基乙基)苯取代1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯得到实施例7。

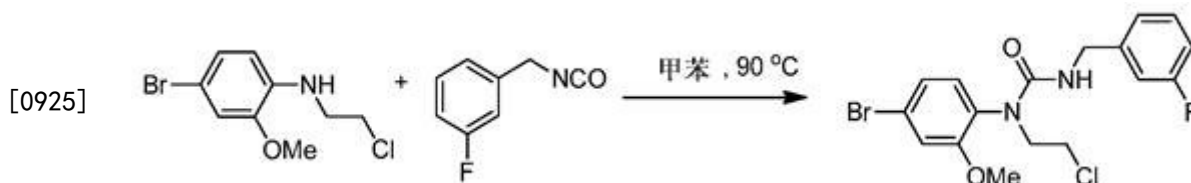
MS(ESI)  $m/z$ : 381.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.29 (br s, 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.52 (d, J=8.41 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=2.13 Hz, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 2 H), 7.10 - 7.16 (m, 2 H), 6.96 (dd, J=8.50, 2.16 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.80 (dd, J=9.35, 6.65 Hz, 2 H), 3.40 - 3.49 (m, 4 H), 2.82 (t, J=7.20 Hz, 2 H); <sup>19</sup>F NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): -117.059; HPLC RT = 9.39 min (方法 A), 8.90 min (方法 B)。

[0921] 实施例9

[0922] 1-(3-氟苄基)-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

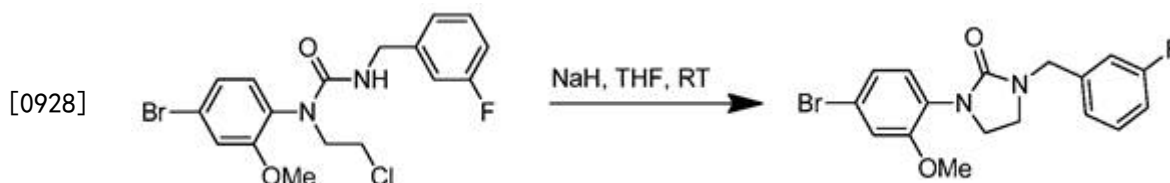


[0924] 实施例9A:1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(3-氟苄基)脲



[0926] 向中间体3 (200 mg, 0.756 mmol) 于甲苯 (4 mL) 中的溶液中添加1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯 (171 mg, 1.13 mmol)。将混合物在90℃下加热过夜。浓缩甲苯。将固体用石油醚洗涤并干燥,以得到作为棕色胶状固体的实施例9A (400 mg),其未经进一步纯化即用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 415.4 (M+H)<sup>+</sup>。

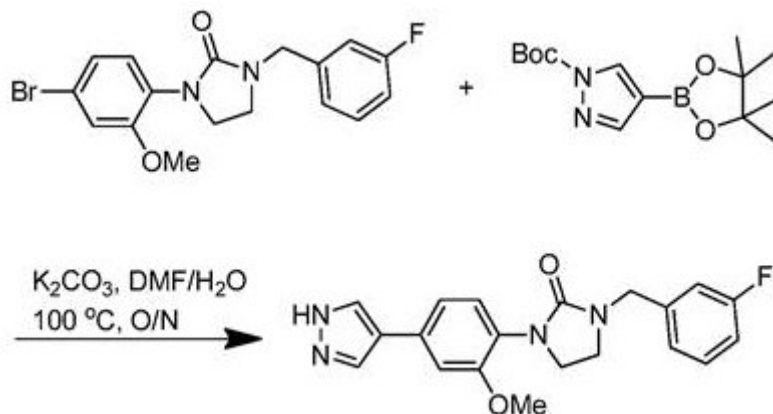
[0927] 实施例9B:1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮



[0929] 向实施例9A (400 mg, 0.962 mmol) 于THF (10 mL) 中的溶液中添加NaH (77 mg, 1.9 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。再添加NaH (77 mg, 1.9 mmol) 并再搅拌混合物5小时。将反应物用冷水淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。残余物用10%乙醚/石油醚 (3×5 mL) 洗涤,然后干燥以得到220 mg作为胶状固体的实施例9B,其未经纯化即用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 381.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0930] 实施例9:1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮





[0931]

[0932] 向实施例9B (100 mg, 0.264 mmol) 于DMF (2 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(155 mg, 0.527 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (109 mg, 0.791 mmol) 和水(0.5 mL)。将混合物用氮气吹扫5分钟,且然后添加第2代XPhos预催化剂(12.5 mg, 0.016 mmol)。将混合物在100℃下加热过夜。将反应物冷却至室温,用DMF稀释,过滤并通过制备型HPLC纯化,以得到30 mg (30%产率) 实施例9。

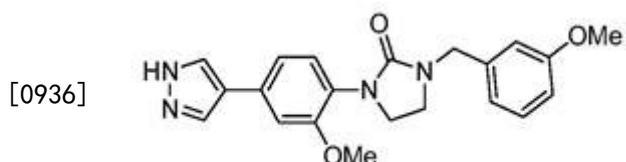
MS(ESI) *m/z*: 367.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.93 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 1 H) 7.28 (d,

[0933] *J*=1.69 Hz, 1 H) 7.10 - 7.25 (m, 5 H) 4.37 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.66 (dd, *J*=9.13, 6.75 Hz, 2 H) 3.34 - 3.38 (m, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -113.203; HPLC RT = 2.22 min (方法 C), 2.14 min (方法 D)。

[0934] 实施例10

[0935] 1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[0936]

[0937] 根据制备实施例9的程序,用1-(异氰酸酯基甲基)-3-甲氧基苯取代1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯得到实施例10。

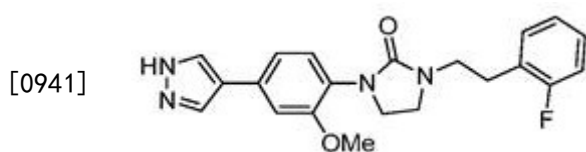
MS(ESI) *m/z*: 379.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

ppm 12.93 (s, 1 H) 8.22 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.16 - 7.24 (m, 2 H)

[0938] 6.85 - 6.90 (m, 3 H) 4.32 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.61 - 3.68 (m, 2 H) 3.31 - 3.34 (m, 2 H); HPLC RT = 2.19 min (方法 C), 2.12 min (方法 D)。

[0939] 实施例11

[0940] 1-(2-氟苄基)-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮



[0941]

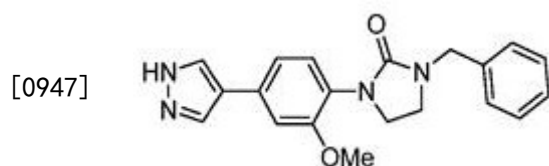
[0942] 根据制备实施例9的程序,用1-(异氰酸酯基甲基)-3-甲氧基苯取代1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯得到实施例11。

MS(ESI)  $m/z$ : 381.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

[0943] ppm 12.92 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.38 (td,  $J=7.70$ , 1.60 Hz, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.09 - 7.20 (m, 4 H) 3.83 (s, 3 H) 3.59 - 3.65 (m, 2 H) 3.35 - 3.47 (m, 4 H) 2.85 (t,  $J=7.37$  Hz, 2 H). <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -118.905; HPLC RT = 2.39 min (方法 C), 2.33 min (方法 D).

[0945] 实施例12

[0946] 1-苄基-3-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮



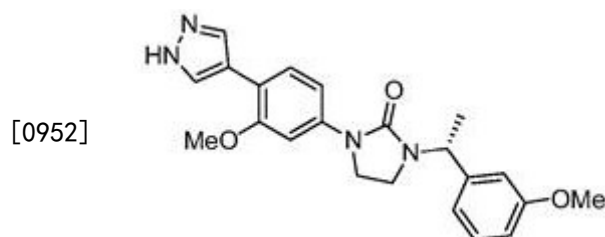
[0948] 根据制备实施例9的程序,用(异氰酸酯基甲基)苯取代1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯得到实施例12。

MS(ESI)  $m/z$ : 349.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.93 (s, 1 H)

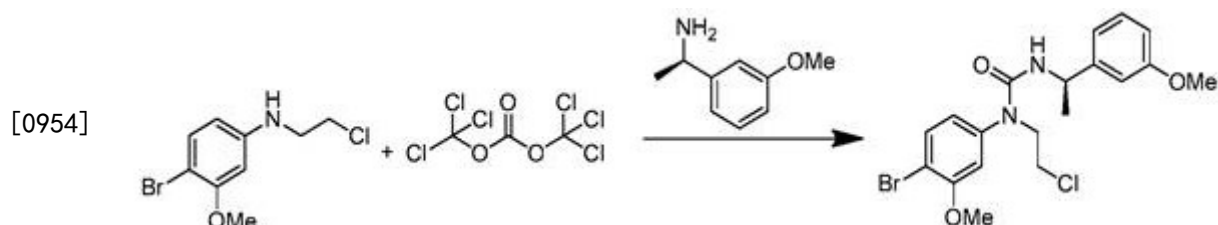
[0949] 8.22 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 4 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.64 (dd,  $J=9.22$ , 6.65 Hz, 2 H) 3.32 - 3.35 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H); HPLC RT = 1.36 min (方法 E), 1.40 min (方法 F).

[0950] 实施例13

[0951] (R)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



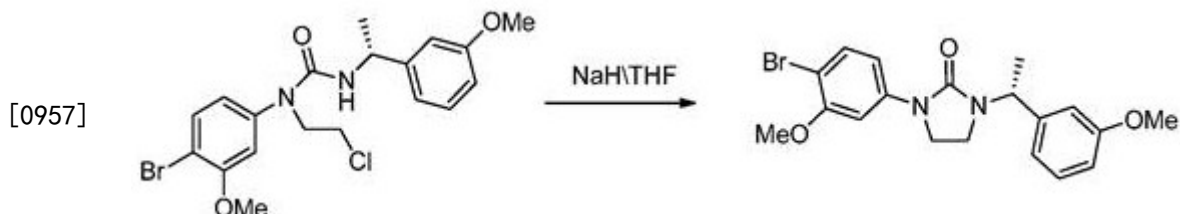
[0953] 实施例13A: (R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)脒



[0955] 在0℃下,向中间体2 (0.200 g, 0.756 mmol)于CHCl<sub>3</sub> (5 mL)中的溶液中添加TEA (0.316 mL, 2.27 mmol),随后添加碳酸双(三氯甲基)酯(0.269 g, 0.907 mmol),并在相同温度下将混合物搅拌2小时。添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(0.114 g, 0.756 mmol)并将

反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,通过5% HCl酸化并通过DCM萃取。将有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物用10%乙醚/己烷洗涤,以获得0.45 g (79%)作为黄色油状物的实施例13A。MS (ESI) *m/z*: 441.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[0956] 实施例13B: (R)-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮

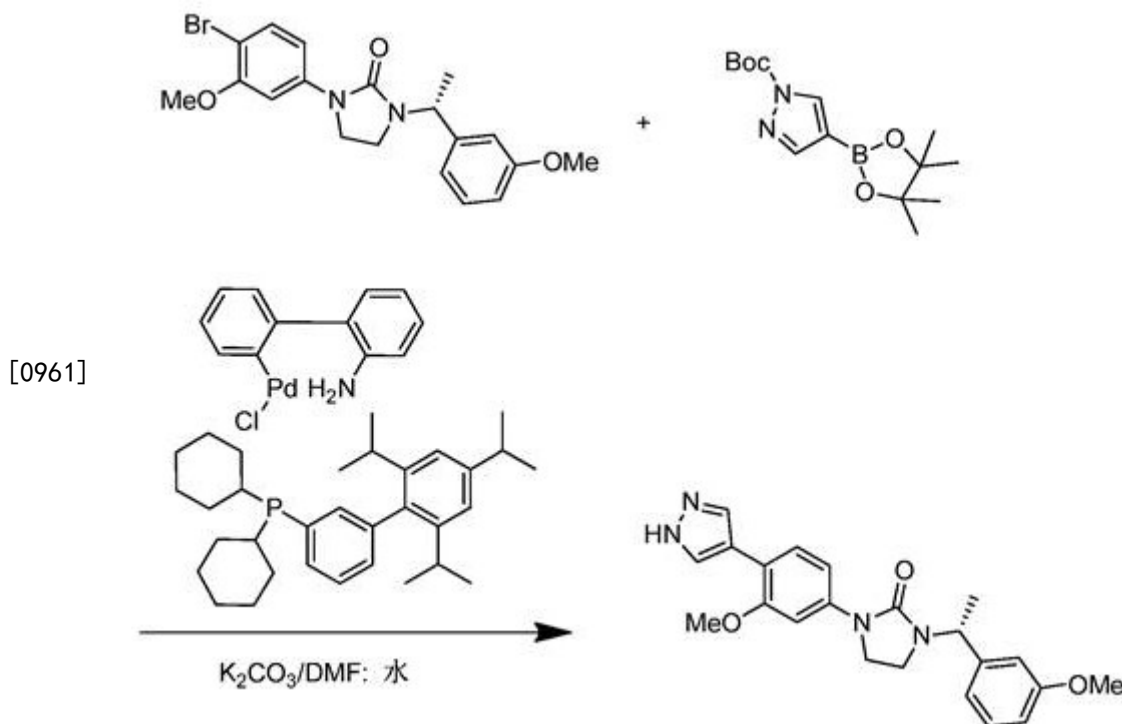


[0958] 在0℃下,向实施例13A (0.330 g, 0.747 mmol)于THF (5 mL)中的溶液中添加NaH (0.038 g, 1.49 mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以获得0.285 g (94%)作为深紫红色油状物的实施例13B。

MS(ESI) *m/z*: 405.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.57 (d, *J*=2.45 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.72 Hz, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 2 H), 6.82 - 6.90 (m, 2H), 5.12 (q, *J*=7.09 Hz, 1 H), 3.78 - 3.84 (m, 4H), 3.75-3.55(m, 4 H), 3.51- 3.55(m, 1 H), 3.09 - 3.18 (m, 1 H), 1.51 (d, *J*=7.15 Hz, 3 H).

[0960] 实施例13



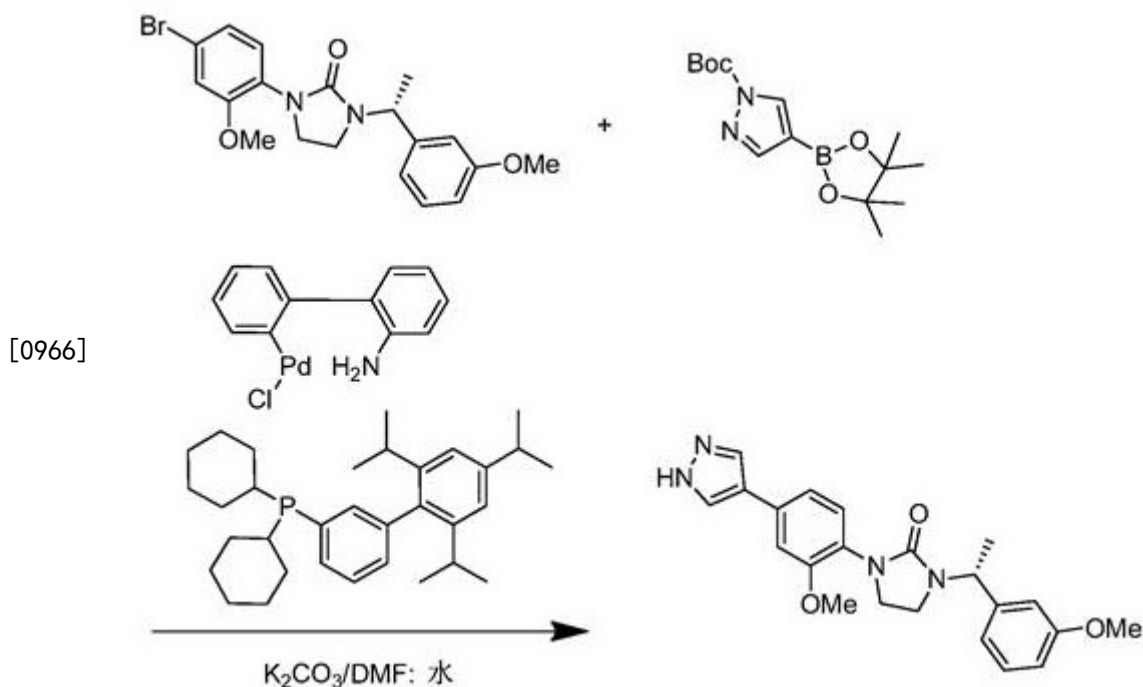
[0962] 向实施例13B (0.070 g, 0.17 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.076 g, 0.26 mmol)于DMF (3 mL)和水(0.3 mL)中

的溶液中添加 $K_2CO_3$  (0.072 g, 0.52 mmol)。将反应混合物使用 $N_2$ 脱气5分钟。添加第2代XPhos预催化剂(0.027 g, 0.035 mmol), 然后将反应混合物再次脱气。将混合物加热至90℃持续4小时。将反应混合物经由CELITE®过滤, 用MeOH冲洗。蒸发滤液。将所得固体用水洗涤, 然后通过制备型HPLC纯化, 以得到14 mg (21%) 作为淡黄色固体的实施例13。

MS(ESI)  $m/z$ : 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.79 (br s, 1 H), 7.96 (br s, 2 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.29 (t,  $J=7.84$  Hz, 1 H), 6.99 (dd,  $J=8.53, 2.13$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J=7.72$  Hz, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 2 H), 5.13 (q,  $J=7.11$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.82 (t,  $J=8.16$  Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.08 - 3.18 (m, 1 H), 1.51 (d,  $J=7.15$  Hz, 3 H); HPLC RT = 2.41 min (方法 C), 2.44 min (方法 D)。

[0964] 实施例14

[0965] (R)-1-(2-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



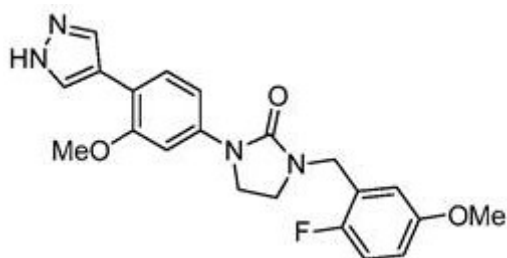
[0967] 根据制备实施例13的程序, 用中间体3取代中间体2得到实施例14。

MS(ESI)  $m/z$ : 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.91 (br s, 1 H), 8.08 (br s, 2 H), 7.31 (t,  $J=7.97$  Hz, 1 H), 7.27 (d,  $J=1.63$  Hz, 1 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 7.15 - 7.19 (m, 1 H), 6.93 - 6.97 (m, 1 H), 6.86 - 6.91 (m, 2 H), 5.08 (q,  $J=7.11$  Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.58 - 3.67 (m, 2 H), 3.43 - 3.50 (m, 1 H), 3.07 (dd,  $J=16.00, 8.80$  Hz, 1 H), 1.51 (d,  $J=7.15$  Hz, 3 H); HPLC RT = 2.36 min (方法 C), 2.43 min (方法 D)。

[0969] 实施例15

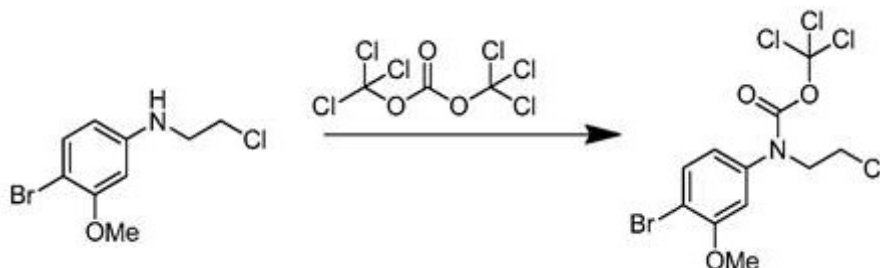
[0970] 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

[0971]



[0972] 实施例15A: (4-溴-3-甲氧基苯基) (2-氯乙基) 氨基甲酸三氯甲酯

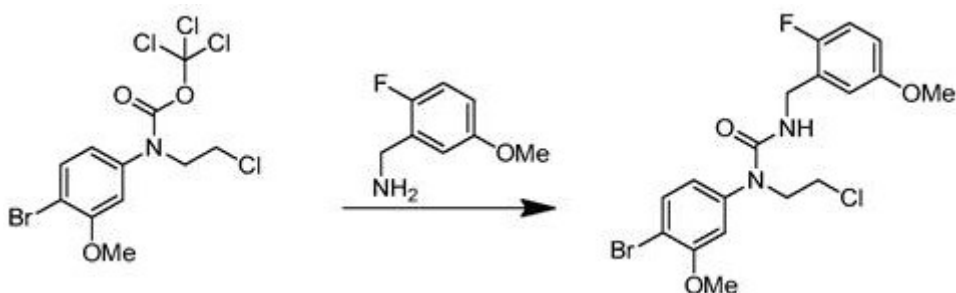
[0973]



[0974] 在0℃下,向4-溴-N-(2-氯乙基)-3-甲氧基苯胺(0.600 g, 2.27 mmol)于CHCl<sub>3</sub> (3 mL)中的溶液中添加TEA (0.948 mL, 6.80 mmol),随后添加碳酸双(三氯甲基)酯(0.808 g, 2.72 mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后浓缩,以得到0.900 g实施例15A,其未经纯化即使用。

[0975] 实施例15B: 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)脲

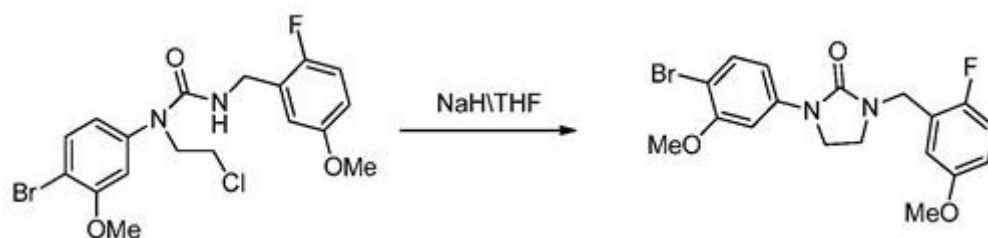
[0976]



[0977] 在0℃下,向(2-氟-5-甲氧基苄基)胺(0.066 g, 0.42 mmol)和TEA (0.118 mL, 0.845 mmol)于CHCl<sub>3</sub> (3 mL)中的溶液中添加实施例15A (0.120 g, 0.282 mmol)于1 mL CHCl<sub>3</sub>中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用5% HCl酸化,然后通过DCM萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发以获得残余物。将残余物用乙醚(10 mL)萃取,将其浓缩以得到0.130 g作为黄色油状物的实施例15B,其未经进一步纯化即使用。MS (ESI) m/z: 445.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[0978] 实施例15C: 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[0979]



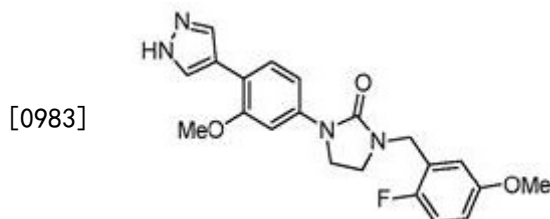
[0980] 在0℃下,向实施例15B (0.110 g, 0.247 mmol)于THF (5 mL)中的溶液中添加NaH (0.012 g, 0.49 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时。将反应混合物冷却至0℃,用水

稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过快速色谱(梯度洗脱0-20% EtOAc/Hex)纯化,以得到0.11 g (98%产率)作为淡黄色固体的实施例15C。

MS(ESI) *m/z*: 409.4

(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.57 (d, *J*=2.36 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=8.69 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=9.49 Hz, 1 H) 6.98 (dd, *J*=8.78, 2.55 Hz, 1 H) 6.87 - 6.94 (m, 2 H) 4.42 (s, 2 H) 3.79 - 3.89 (m, 5 H) 3.41 (dd, *J*=9.06, 6.89 Hz, 2 H) 3.33 (s, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -119.893.

[0982] 实施例15: 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

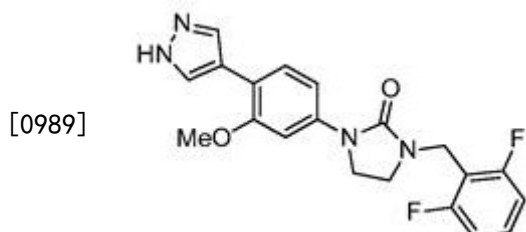


[0984] 向实施例15C (0.100 g, 0.24 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.108 g, 0.367 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.101 g, 0.733 mmol)。将所得反应混合物用N<sub>2</sub>脱气5分钟,然后添加第2代XPhos预催化剂 (0.038 g, 0.049 mmol)。将反应物再次脱气,然后加热至90℃持续6小时。将反应混合物经由CELITE® 过滤,用MeOH冲洗。浓缩滤液并将所得固体用水洗涤。残余物通过制备型HPLC纯化,以得到7 mg (7%产率) 实施例15。

[0985] MS(ESI) *m/z*: 397.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.79 (br s, 1 H), 8.02 (br s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.56 (d, *J*=8.47 Hz, 1 H), 7.53 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 7.13 - 7.20 (m, 1 H), 7.02 (dd, *J*=8.53, 2.20 Hz, 1 H), 6.89 - 6.94 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 5 H), 3.75 (s, 3 H), 3.41 (t, *J*=8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -129.868; HPLC RT = 1.45 min (方法 E), 1.53 min (方法 F).

[0987] 实施例16

[0988] 1-(2,6-二氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

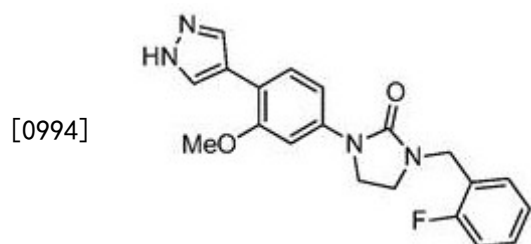


[0990] 根据制备实施例15的程序,用(2,6-二氟苄基)甲胺取代(2-氟-5-甲氧基苄基)甲胺得到实施例16。

MS(ESI)  $m/z$ : 385.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.79 (br s, 1 H), 8.04 (br s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 7.54 (d,  $J=8.47$  Hz, 1 H), 7.52 (d,  $J=2.13$  Hz, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 2 H), 6.98 - 7.02 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.81 (dd,  $J=9.04, 6.96$  Hz, 2 H), 3.38 (t,  $J=8.00$  Hz, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -114.791; HPLC RT = 1.43 min (方法 E), 1.50 min (方法 F).

[0992] 实施例17

[0993] 1-(2-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

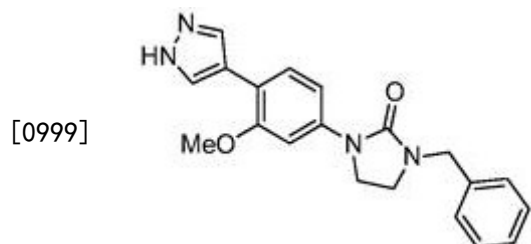


[0995] 根据制备实施例15的程序,用(2-氟苄基)甲胺取代(2-氟-5-甲氧基苄基)甲胺得到实施例17。

MS(ESI)  $m/z$ : 367.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.77 (br s, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.94 (br s, 1 H), 7.53 - 7.58 (m, 2 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.20 - 7.27 (m, 2 H), 7.02 (dd,  $J=8.47, 2.20$  Hz, 1 H), 4.47 (s, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 5 H), 3.40 (t,  $J=8.40$  Hz, 2 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -118.993; HPLC RT = 1.43 min (方法 E), 1.50 min (方法 F).

[0997] 实施例18

[0998] 1-苄基-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮



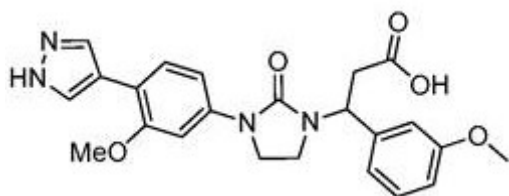
[1000] 根据制备实施例15的程序,用苄胺取代(2-氟-5-甲氧基苄基)甲胺得到实施例18。

MS(ESI)  $m/z$ : 349.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.77 (br s, 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.28 - 7.33 (m, 3 H), 7.01 (dd,  $J=8.53, 2.13$  Hz, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.82 - 3.85 (m, 2 H), 3.37 (dd,  $J=8.00, 6.40$  Hz, 2 H); HPLC RT = 1.41 min (方法 E), 1.47 min (方法 F).

[1002] 实施例19

[1003] 3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苄基)丙酸, TFA

[1004]



[1005] 根据制备实施例15的程序,用3-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯, HCl取代(2-氟-5-甲氧基苯基)甲胺得到实施例19。

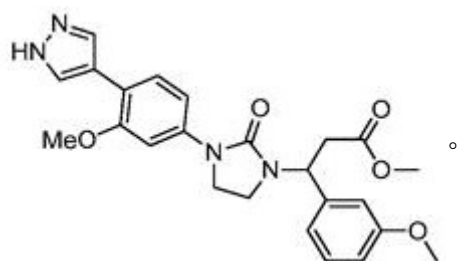
MS(ESI)  $m/z$ : 437.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

[1006] DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.98 (s, 2 H) 7.53 (d,  $J$ =8.47 Hz, 1 H) 7.51 (d,  $J$ =2.13 Hz, 1 H) 7.30 (t,  $J$ =7.91 Hz, 1 H) 6.86 - 6.99 (m, 4 H) 5.38 (t,  $J$ =7.87 Hz, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 3.76 - 3.82 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.09 - 3.16 (m, 2 H) 2.92 - 3.07 (m, 2 H); HPLC RT = 1.21 min (方法 E), 0.88 min (方法 F).

[1007] 实施例20

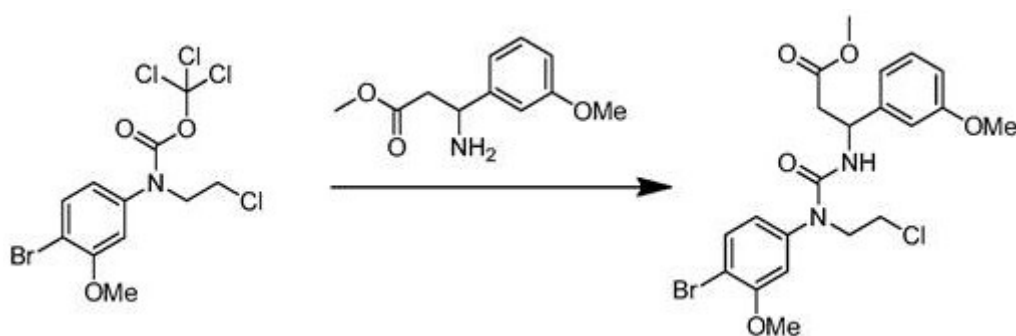
[1008] 3-(3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[1009]



[1010] 实施例20A:3-(3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-3-(2-氯乙基)脲基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[1011]



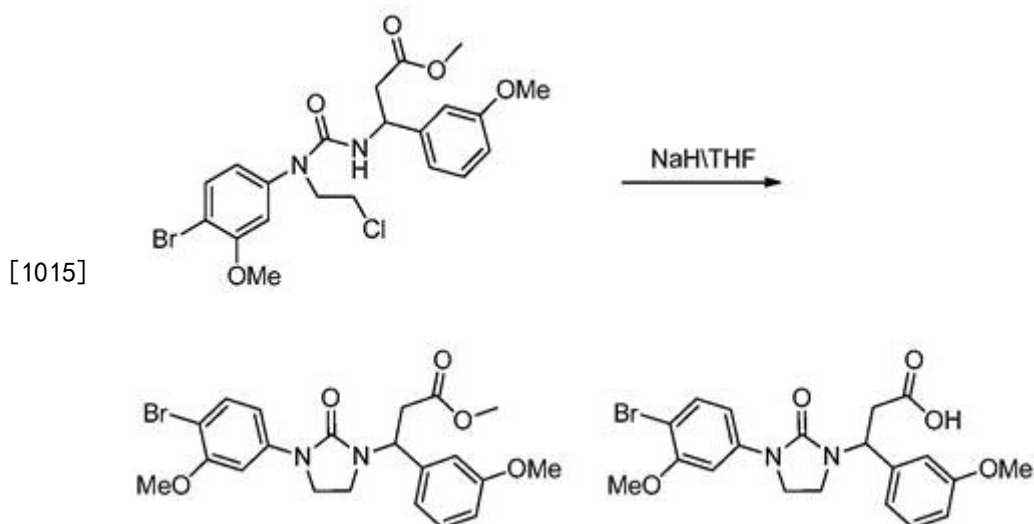
[1012] 在0℃下,向3-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯, HCl (0.606 g, 2.46 mmol) 和 TEA (1.15 mL, 8.22 mmol) 于CHCl<sub>3</sub> (3 mL) 中的溶液中添加实施例15A (0.700 g, 1.64 mmol) 于1 mL CHCl<sub>3</sub>中的溶液。将混合物搅拌6小时,然后用水稀释,用5% HCl酸化并用DCM萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以获得1.80 g作为黄色油状物的实施例20A,其未经进一步纯化即使用。MS (ESI)  $m/z$ : 499.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1013] 实施例20B:3-(3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[1014] 实施例20C:3-(3-(4-溴-3-甲氧基苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-3-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯



基) 丙酸

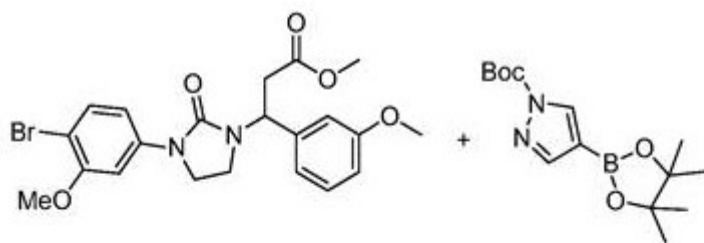


[1016] 在0℃下,向实施例20A (1.40 g, 2.80 mmol) 于THF (5 mL) 中的溶液中添加NaH (0.142 g, 5.60 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃,然后用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过快速色谱(0-20% EtOAc/Hex)纯化,以得到0.30 g作为无色油状物的实施例20B。

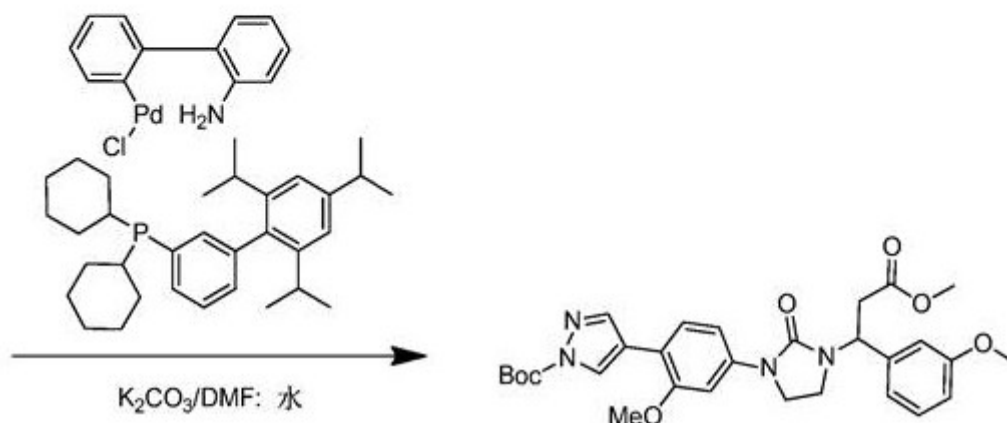
[1017] MS(ESI) *m/z*: 463.5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.53 (d, *J*=2.46 Hz, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.73 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 1 H) 6.86 - 6.97 (m, 4 H) 5.38 (t, *J*=7.91 Hz, 1 H) 3.82 (s, 3 H) 3.73 - 3.80 (m, 4 H) 3.58 (s, 3 H) 3.47 - 3.55 (m, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 4 H).

[1018] 将水相用5% HCl酸化,然后用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以得到0.15 g作为深紫红色油状物的实施例20C。MS (ESI) *m/z*: 449.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1019] 实施例20D: 4-(2-甲氧基-4-(3-(3-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)-3-氧代丙基)-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

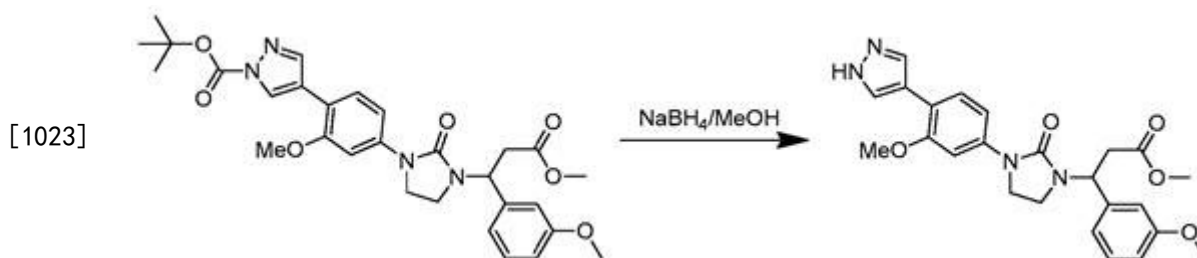


[1020]



[1021] 向实施例20B (0.030 g, 0.065 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.029 g, 0.097 mmol) 于二氧杂环己烷 (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加  $K_2CO_3$  (0.027 g, 0.19 mmol)。将反应混合物用  $N_2$  脱气5分钟, 然后添加第2代XPhos预催化剂 (10.2 mg, 0.013 mmol)。将反应物再次脱气, 然后加热至  $90^\circ C$  持续6小时。将反应混合物经由 CELITE® 过滤, 用 MeOH 冲洗。蒸发滤液。将所得固体用水洗涤, 以得到 0.040 g 实施例20D, 其原样用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 551.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1022] 实施例20



[1024] 向实施例20D (0.030 g, 0.054 mmol) 于 MeOH 中的溶液中添加  $NaBH_4$  (0.021 g, 0.545 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发甲醇并将混合物分配于乙酸乙酯和水之间。将有机层经  $Na_2SO_4$  干燥并浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到 5 mg (20% 产率) 实施例20。

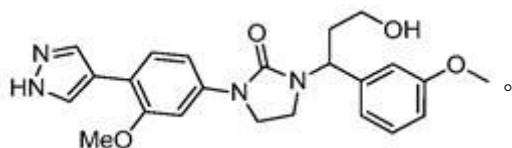
MS(ESI)  $m/z$ :

[1025] 451.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.78 (br s, 1 H) 8.04 (br s, 1 H) 7.89 (br s, 1 H) 7.54 (d,  $J=8.47$  Hz, 1 H) 7.50 (d,  $J=2.13$  Hz, 1 H) 7.31 (t,  $J=7.91$  Hz, 1 H) 6.88 - 7.00 (m, 4 H) 5.41 (t,  $J=7.87$  Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.75 - 3.83 (m, 5 H) 3.60 (s, 3 H) 3.48 - 3.55 (m, 1 H) 3.10 - 3.15 (m, 3 H); HPLC RT = 1.41 min (方法 E), 1.44 min (方法 F).

[1026] 实施例21

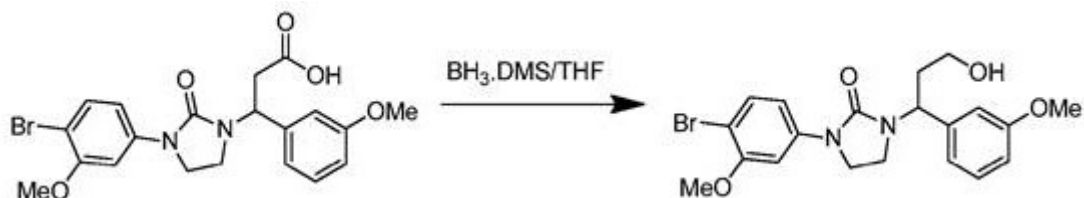
[1027] 1-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

[1028]



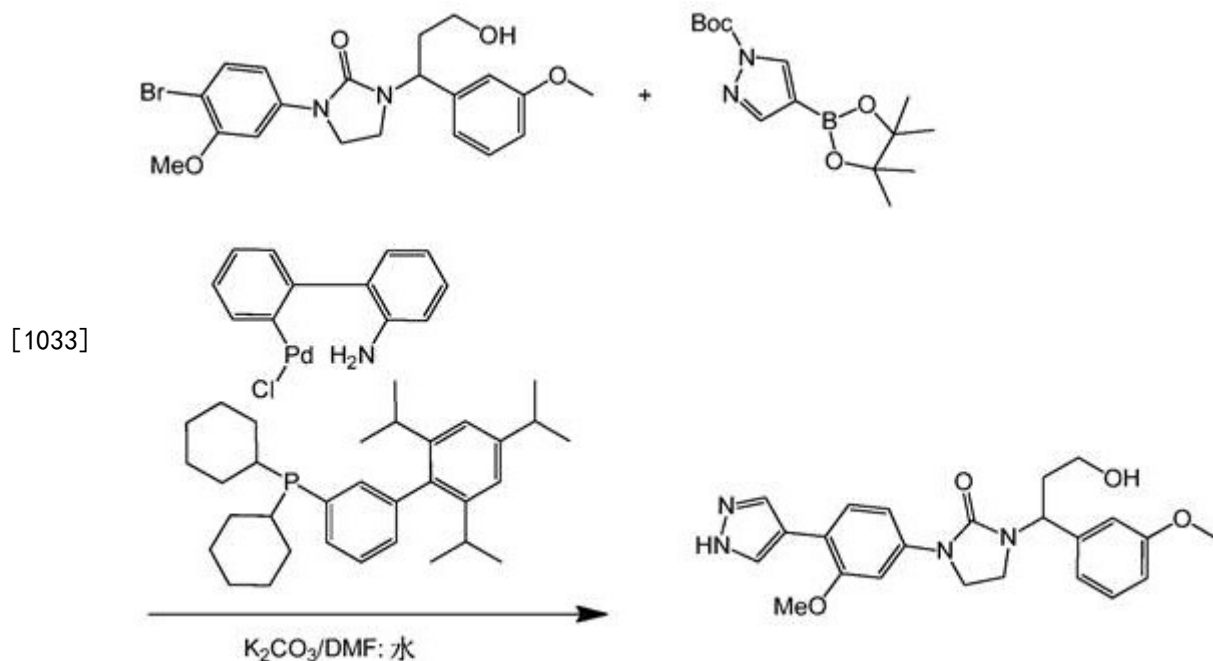
[1029] 实施例21A: 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-3-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)丙基)咪唑烷-2-酮

[1030]



[1031] 在0℃下,向实施例20C (0.140 g, 0.312 mmol) 于THF (2 mL) 中的溶液中逐滴添加甲硼烷-甲硫醚络合物 (0.311 mL, 3.12 mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1.5小时,然后浓缩。将残余物在室温下用6 N HCl/MeOH (2 mL) 处理30分钟。将混合物用水稀释并用二氯甲烷 (3 × 40 mL) 萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产物通过快速色谱纯化,以得到0.030 g (22%产率) 作为白色固体的实施例21A。MS (ESI)  $m/z$ : 435.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1032] 实施例21



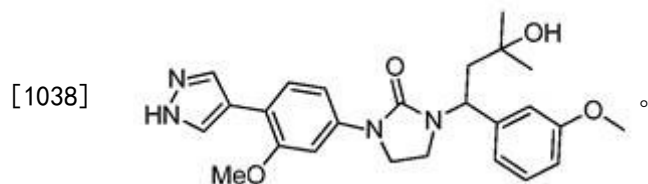
[1034] 向实施例21A (0.030 g, 0.069 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.030 g, 0.103 mmol) 于DMF (2 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (0.029 g, 0.207 mmol)。将反应混合物用 $N_2$ 脱气5分钟,然后将第2代XPhos预催化剂 (10.8 mg, 0.014 mmol) 添加至反应物中。将反应混合物再次脱气,然后加热至90℃持续6小时。将反应混合物经由CELITE® 过滤,用MeOH冲洗。蒸发滤液。所得固体通过制备型HPLC纯化,以得到5 mg (17%产率) 实施例21。

MS(ESI)  $m/z$ :

423.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.94 (br s, 1 H) 8.04 (br s, 1 H) 7.90 (br s, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.30 (t,  $J=7.87$  Hz, 1 H) 6.94 - 7.00 (m, 2 H) 6.86 - 6.92 (m, 2 H) 5.13 (dd,  $J=9.07, 6.68$  Hz, 1 H) 4.53 (t,  $J=5.02$  Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.78 - 3.84 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.49 - 3.56 (m, 1 H) 3.40 - 3.48 (m, 2 H) 3.10 - 3.19 (m, 1 H) 2.03 - 2.18 (m, 2 H); HPLC RT = 1.29 min (方法 E), 1.30 min (方法 F)。

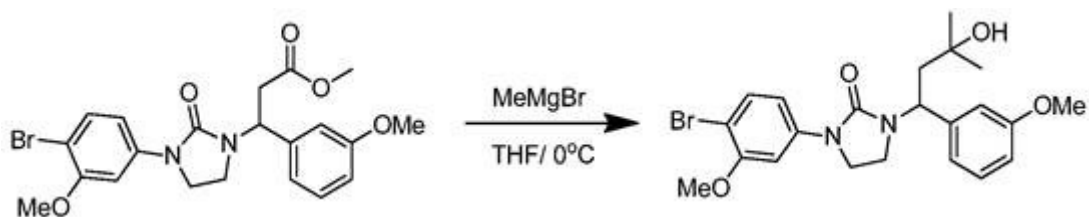
[1036] 实施例22

[1037] 1-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基丁基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮



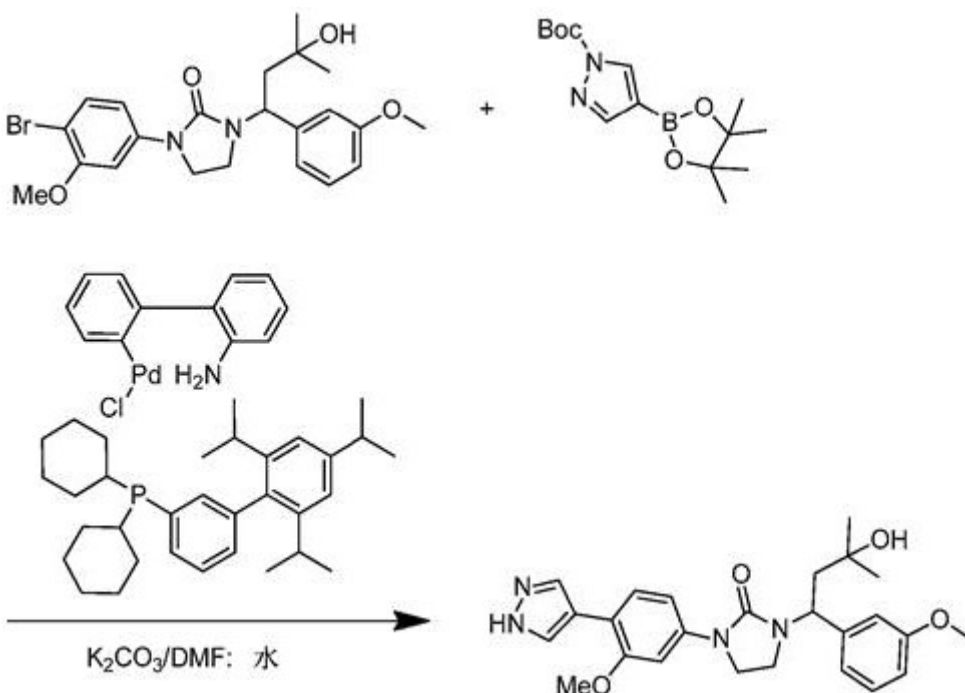
[1039] 实施例22A: 1-(4-溴-3-甲氧基苯基)-3-(3-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-3-甲基丁基)咪唑烷-2-酮

[1040]



[1041] 在0℃下,向实施例20B (0.070 g, 0.151 mmol) 于THF (2 mL) 中的溶液中逐滴添加3M溴化甲基镁 (0.201 mL, 0.604 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水稀释,然后用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥并浓缩,以得到0.080 g实施例22A,其未经进一步纯化即用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 463.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1042] 实施例22



[1044] 向实施例22A (0.070 g, 0.15 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (0.067 g, 0.23 mmol) 于DMF (2 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.063 g, 0.45 mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>脱气5分钟,然后添加第2代XPhos预催化剂 (0.024 g, 0.030 mmol)。将反应混合物再次脱气,然后在90℃下加热6小时。将反应混合物经由CELITE® 过滤,用MeOH冲洗。蒸发滤液。所得固体通过制备型HPLC纯化,以得到4 mg (6%产率) 实施例22。

MS (ESI)  $m/z$ : 451.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.97 (s, 2 H) 7.49 - 7.55 (m, 2 H) 7.29 (t,  $J$ =7.91 Hz, 1 H) 6.92 - 7.00(m, 2 H) 6.83 - 6.91 (m, 2 H) 5.27 (dd,  $J$ =9.04, 4.14 Hz, 1 H) 4.31 (br s, 1 H) 3.84 (s, 3

[1045]

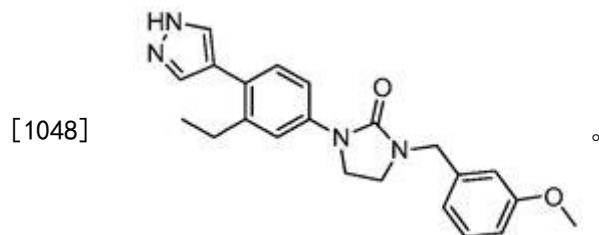
H) 3.74 - 3.78 (m, 4 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.07 - 3.17 (m, 2 H) 2.17 - 2.26 (m, 1 H) 1.94

(dd,  $J$ =14.40, 4.42 Hz, 1 H) 1.14 (s, 3 H) 1.12 (s, 3 H); HPLC RT = 1.43 min (方法 E),

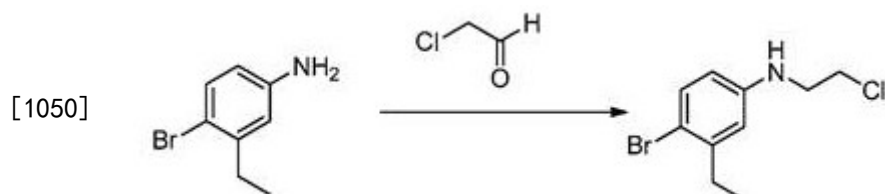
1.45 min (方法 F)。

[1046] 实施例23

[1047] 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



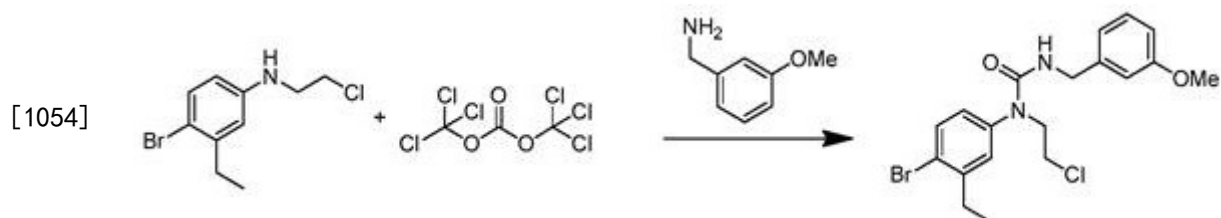
[1049] 实施例23A:4-溴-N-(2-氯乙基)-3-乙基苯胺



[1051] 向4-溴-3-乙基苯胺(5.00 g, 25.0 mmol)和2-氯乙醛(4.82 mL, 37.5 mmol)于MeOH (25 mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(3.93 g, 62.5 mmol),随后添加乙酸(1.43 mL, 25.0 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩。将混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化,然后用乙酸乙酯(3 × 40 mL)萃取。干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩有机层。残余物通过快速色谱(梯度洗脱:0-15% EtOAc/Hex)纯化,以得到4.50 g作为黄色油状物的实施例23A。

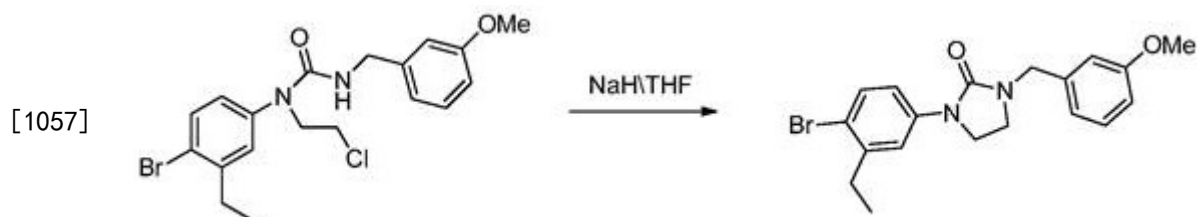
[1052] MS(ESI) *m/z*: 451.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.32 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 6.54 (d, *J*=2.88 Hz, 1 H) 6.38 (dd, *J*=8.57, 2.90 Hz, 1 H) 4.04 (br. s., 1 H) 3.69 - 3.75 (m, 2 H) 3.46 - 3.53 (m, 2 H) 2.70 (q, *J*=7.50 Hz, 2 H) 1.22 (t, *J*=7.50 Hz, 3 H).

[1053] 实施例23B:1-(4-溴-3-乙基苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(3-甲氧基苄基)脲



[1055] 在0℃下,向实施例23A (0.300 g, 1.14 mmol)于CHCl<sub>3</sub> (5 mL)中的溶液中添加TEA (0.478 mL, 3.43 mmol),随后添加碳酸双(三氯甲基)酯(0.407 g, 1.37 mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加(3-甲氧基苄基)甲胺(0.188 g, 1.37 mmol)并在室温下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用5% HCl酸化并通过DCM萃取。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将粗产物用10%乙醚/正己烷(30 mL)洗涤,以获得0.55 g作为黄色油状物的实施例23B,其未经进一步纯化即原样使用。MS (ESI) *m/z*: 425.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1056] 实施例23C:1-(4-溴-3-乙基苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



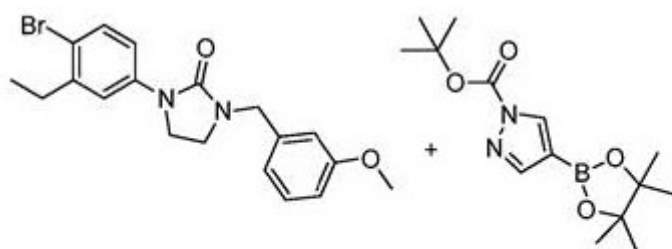
[1058] 在0℃下,向实施例23B (0.400 g,0.507 mmol)于THF (5 mL)中的溶液中添加NaH (0.026 g,1.02 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃并用水稀释。将混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩成油状物,其用10%乙醚/正己烷洗涤,以得到0.230 g作为黄色油状物的实施例23C,其未经进一步纯化即原样使用。

MS(ESI)

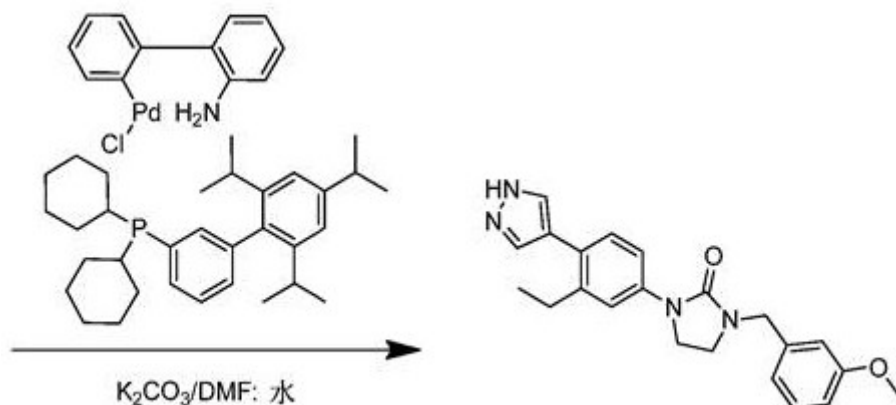
$m/z$ : 389.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.58 (d,  $J$ =2.69 Hz, 1 H) 7.47

[1059] - 7.53 (m, 1 H) 7.37 - 7.44 (m, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 3.82-3.74 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.35 - 3.40 (m, 2 H) 2.68 (q,  $J$ =7.51 Hz, 2 H) 1.18 (t,  $J$ =7.51 Hz, 3 H).

[1060] 实施例23



[1061]



[1062] 向实施例23 (0.070 g,0.15 mmol)于DMF (2 mL)和水 (0.3 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.062 g,0.45 mmol)。将反应混合物用N<sub>2</sub>脱气5分钟,然后添加第2代XPhos预催化剂 (0.023 g,0.030 mmol)。将反应混合物再次脱气,然后加热至90℃过夜。将反应混合物经由CELITE®过滤,用MeOH冲洗。浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化残余物,以得到25 mg (32%产率) 实施例23。

MS(ESI)  $m/z$ : 377.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

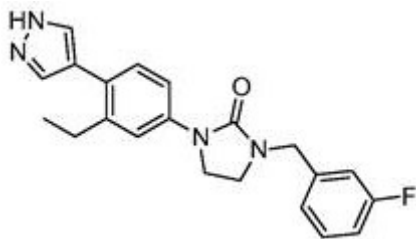
ppm 7.72 (br. s., 2 H) 7.52 (d,  $J$ =2.07 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H)

[1063] 6.83 - 6.91 (m, 3 H) 4.36 (s., 2 H) 3.83 (t,  $J$ =7.84 Hz, 2 H) 3.72 (s., 3 H) 3.36 (t,  $J$ =7.84 Hz, 2 H) 2.63 - 2.73 (m, 2 H) 1.12 (t,  $J$ =7.60 Hz, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm -74.22; HPLC RT = 1.53 min (方法 E), 1.57 min (方法 F).

[1064] 实施例24

[1065] 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)咪唑烷-2-酮

[1066]



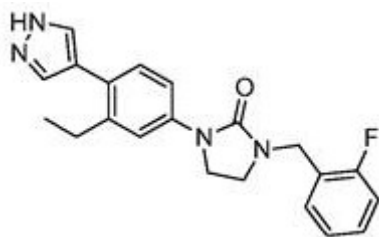
[1067] 根据合成实施例23的程序,用(3-氟苯基)甲胺取代(3-甲氧基苯基)甲胺得到实施例24。

MS(ESI)  $m/z$ : 365.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.72 (br. s., 2 H) 7.52 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.26 (d,  $J=8.47$  Hz, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 3 H) 4.42 (s, 2 H) 3.84 (dd,  $J=9.00, 7.00$  Hz, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H) 2.68 (q,  $J=7.57$  Hz, 2 H) 1.12 (t,  $J=7.53$  Hz, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -113.151; HPLC RT = 1.56 min (方法 E), 1.61 min (方法 F).

[1069] 实施例25

[1070] 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟苄基)咪唑烷-2-酮

[1071]



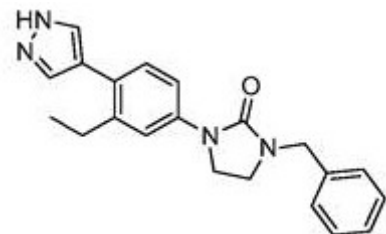
[1072] 根据合成实施例23的程序,用(2-氟苯基)甲胺取代(3-甲氧基苯基)甲胺得到实施例25。

MS(ESI)  $m/z$ : 365.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.72 (br. s., 2 H) 7.51 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 3 H) 7.19 - 7.27 (m, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 3.83 (dd,  $J=9.04, 6.96$  Hz, 2 H) 3.38 - 3.43 (m, 2 H) 2.63 - 2.72 (m, 2 H) 1.12 (t,  $J=7.50$  Hz, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -118.756; HPLC RT = 1.56 min (方法 E), 1.61 min (方法 F).

[1074] 实施例26

[1075] 1-苄基-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

[1076]



[1077] 根据合成实施例23的程序,用苄胺取代(3-甲氧基苯基)甲胺得到实施例26。

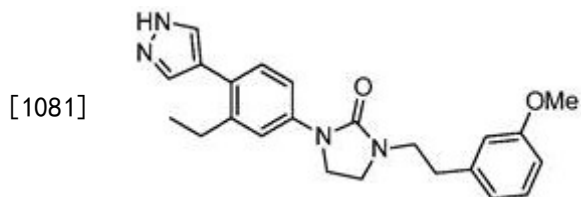


MS(ESI)  $m/z$ :

[1078] 347.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.87 (br. s., 1 H) 7.71 (br. s., 2 H) 7.52 (d,  $J$ =2.38 Hz, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.34 - 7.38 (m, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 3 H) 7.25 (d,  $J$ =8.47 Hz, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 3.82 (dd,  $J$ =9.00, 7.00 Hz, 2 H) 3.35 - 3.38 (m, 2 H) 2.68 (q,  $J$ =7.53 Hz, 2 H) 1.12 (t,  $J$ =7.53 Hz, 3 H); HPLC RT = 2.24 min (方法 C), 2.28 min (方法 D).

[1079] 实施例27

[1080] 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苯乙基)咪唑烷-2-酮, TFA



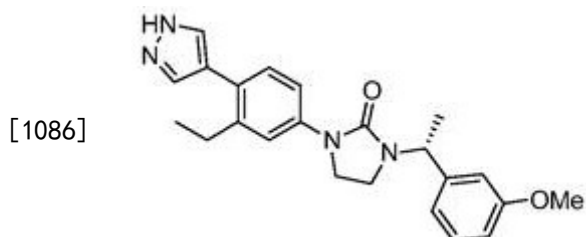
[1082] 根据合成实施例23的程序,用苯乙胺取代(3-甲氧基苯基)甲胺得到实施例27。

MS(ESI)  $m/z$ :

[1083] 391.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.71 (br.s., 2 H) 7.48 (d,  $J$ =2.32 Hz, 1 H) 7.36 (dd,  $J$ =8.50, 2.42 Hz, 1 H) 7.20 - 7.25 (m, 2 H) 6.82 - 6.87 (m, 2 H) 6.78 (ddd,  $J$ =8.22, 2.38, 1.00 Hz, 1 H) 3.77 (dd,  $J$ =9.26, 6.68 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.40 - 3.48 (m, 4 H) 2.80 (t,  $J$ =7.40 Hz, 2 H) 2.66 (q,  $J$ =7.47 Hz, 2 H) 1.11 (t,  $J$ =7.53 Hz, 3 H); HPLC RT = 2.29 min (方法 C), 2.33 min (方法 D).

[1084] 实施例28

[1085] (R)-1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮

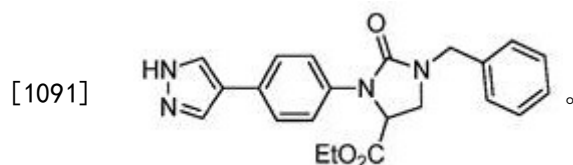


[1087] 根据合成实施例23的程序,用(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺取代(3-甲氧基苯基)甲胺得到实施例28。

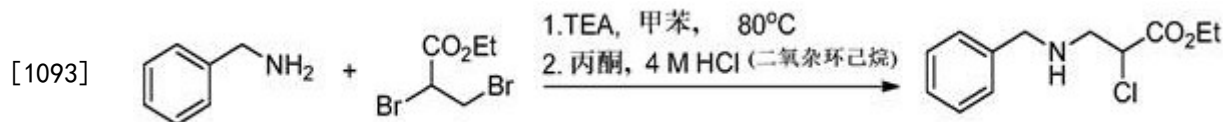
[1088] MS(ESI)  $m/z$ : 391.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.89 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.50 (d,  $J$ =2.38 Hz, 1 H) 7.39 (dd,  $J$ =8.50, 2.42 Hz, 1 H) 7.29 (t,  $J$ =7.87 Hz, 1 H) 7.24 (d,  $J$ =8.47 Hz, 1 H) 6.94 (dd,  $J$ =7.62, 0.72 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.12 (q,  $J$ =7.15 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.46 - 3.55 (m, 1 H) 3.11 (q,  $J$ =8.51 Hz, 1 H) 2.67 (q,  $J$ =7.47 Hz, 2 H) 1.51 (d,  $J$ =7.22 Hz, 3 H) 1.11 (t,  $J$ =7.50 Hz, 3 H); HPLC RT = 10.13 min (方法 A), 9.67 min (方法 B).

[1089] 实施例29

[1090] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-苄基-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯

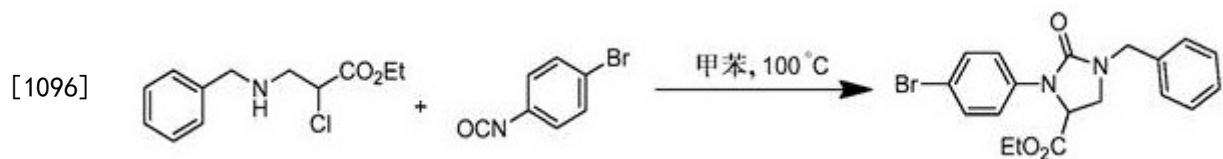


[1092] 实施例29A:3-(苄基氨基)-2-氯丙酸乙酯



[1094] 向苄胺(1.00 g, 9.33 mmol)于甲苯(15 mL)中的溶液中添加TEA (3.25 mL, 23.3 mmol)和2,3-二溴丙酸乙酯(1.36 mL, 9.33 mmol)/甲苯(10 mL)。将混合物在80℃下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物溶解于DCM (10 mL)中,然后用石油醚沉淀。过滤混合物并浓缩滤液,以得到黄色液体。将油状物溶解于丙酮(10 mL)中并冷却至0℃,然后用HCl (4 M, 于二氧杂环己烷中) (3.0 mL, 12 mmol)缓慢处理并升温至室温并在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物浓缩以得到黄色液体,其用10% NaHCO<sub>3</sub>碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过快速色谱(0-60% EtOAc/Hex)纯化,以得到600 mg作为黄色液体的实施例29A。MS (ESI) *m/z*: 244.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1095] 实施例29B:1-苄基-3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯

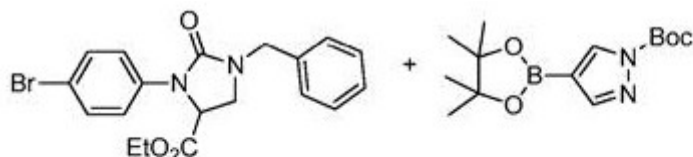


[1097] 向实施例29A (600 mg, 2.48 mmol)于甲苯(10 mL)中的溶液中添加1-溴-4-异氰酸酯基苯(541 mg, 2.73 mmol)。将混合物在100℃下加热过夜。将反应混合物浓缩并通过快速色谱(0-100% EtOAc/Hex)纯化产物,以得到700 mg作为白色固体的实施例29B。

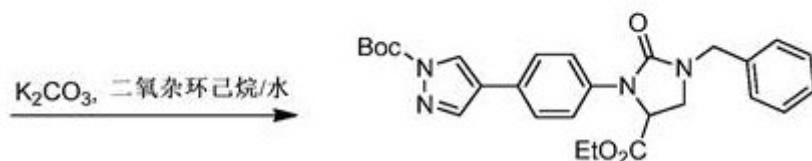
MS(ESI) *m/z*: 403.5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.44 - 7.53

[1098] (m, 4 H) 7.33 - 7.39 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 3 H) 5.08 (dd, *J*=10.04, 3.26 Hz, 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 2 H) 4.07 - 4.15 (m, 2 H) 3.68 (t, *J*=9.73 Hz, 1 H) 3.36 (dd, *J*=9.47, 3.26 Hz, 1 H) 1.11 (t, *J*=10.8 Hz, 3 H).

[1099] 实施例29C:4-(4-(3-苄基-5-(乙氧基羰基)-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

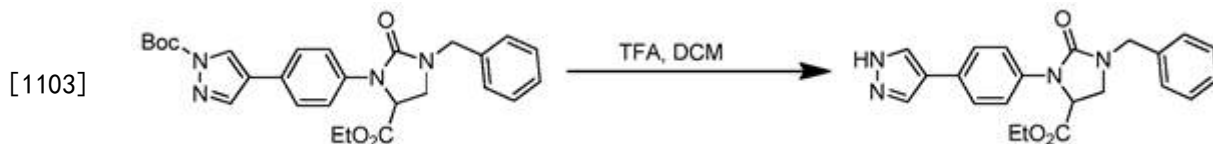


[1100]



[1101] 向实施例29B (50 mg, 0.124 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(54.7 mg, 0.186 mmol) 于二氧杂环己烷(5 mL) 和水(0.5 mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (42.8 mg, 0.310 mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟, 然后添加第2代XPhos预催化剂(5.9 mg, 7.4  $\mu$ mol)。将混合物在85℃下加热1.5小时。将反应物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ) 并浓缩, 以得到实施例29C。产物未经进一步纯化即原样用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 491.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1102] 实施例29



[1103]

[1104] 向实施例29C (85 mg, 0.173 mmol) 于DCM (5 mL) 中的溶液中添加TFA (0.25 mL, 3.24 mmol), 并将混合物在室温下搅拌3小时。蒸发混合物。残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到14 mg (20%产率) 实施例29。

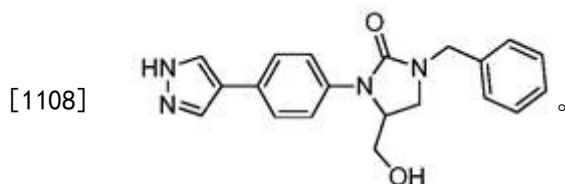
MS(ESI)  $m/z$ : 391.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm

12.98 (s, 1 H) 7.57 (s, 2 H) 7.52 - 7.58 (m, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.33 - 7.40 (m, 2 H)

[1105] 7.24 - 7.32 (m, 3 H) 5.07 (dd,  $J=10.04$ , 3.39 Hz, 1 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 4.31 - 4.39 (m, 1 H) 4.12 (q,  $J=7.09$  Hz, 2 H) 3.68 (t,  $J=9.73$  Hz, 1 H) 3.34 (dd,  $J=9.41$ , 3.39 Hz, 1 H) 1.12 (d,  $J=14.18$  Hz, 3 H); HPLC RT = 1.48 min (方法 E), 1.51 min (方法 F)。

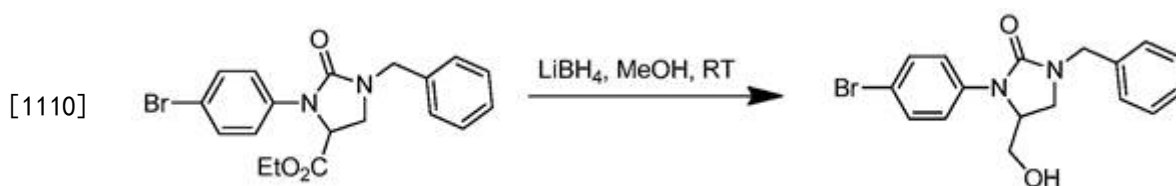
[1106] 实施例30

[1107] 3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-1-苄基-4-(羟基甲基) 咪唑烷-2-酮



[1108]

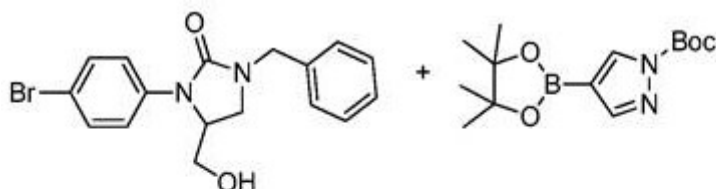
[1109] 实施例30A: 1-苄基-3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基) 咪唑烷-2-酮



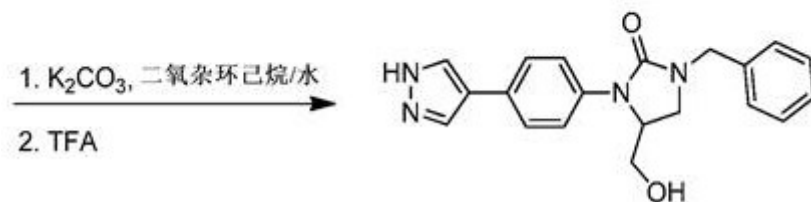
[1110]

[1111] 在室温下,向实施例29B (100 mg, 0.248 mmol) 于甲醇 (5 mL) 中的溶液中添加  $\text{LiBH}_4$  (13.5 mg, 0.620 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后蒸发溶剂。将残余物用水稀释并用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。残余物通过快速色谱 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化,以得到实施例30A,其未经进一步纯化即原样使用。MS (ESI)  $m/z$ : 361.5 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[1112] 实施例30



[1113]



[1114] 向实施例30A (100 mg, 0.277 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (122 mg, 0.415 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中的溶液中添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (96 mg, 0.692 mmol)。将混合物脱气,然后添加第2代XPhos预催化剂 (13 mg, 0.017 mmol)。将混合物在85℃下加热2小时。将反应物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤并浓缩。将残余物溶解于TFA中并搅拌3小时。将混合物浓缩并通过制备型HPLC纯化产物,以得到4 mg实施例30。

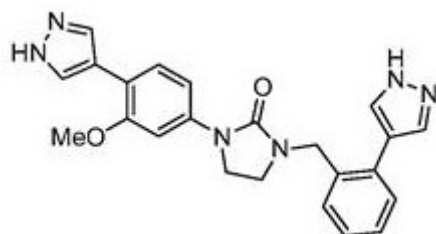
MS(ESI)  $m/z$ :

349.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.87 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.88

[1115] (s, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.27 - 7.34 (m, 3 H) 4.93 (t,  $J=5.40$  Hz, 1 H) 4.32 - 4.46 (m, 3 H) 3.46 - 3.52 (m, 1 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 3.26 - 3.31 (m, 1 H); HPLC RT = 1.06 min (方法 E), 1.10 min (方法 F)。

[1116] 实施例31

[1117] 1-(2-(1H-吡唑-4-基)苄基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮, TFA



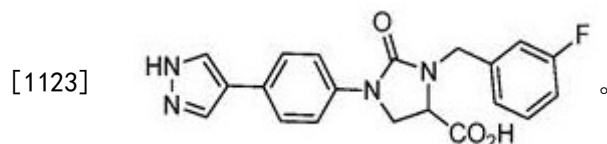
[1118]

[1119] 根据制备实施例15的程序,用(2-氯苯基)甲胺取代(2-氟-5-甲氧基苯基)甲胺得到实施例31。

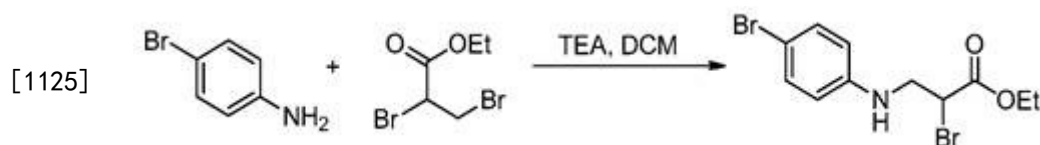
MS(ESI)  $m/z$ : 415.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 13.00 (br s, 1 H), 12.80 (br s, 1 H), 7.97 (br s, 3 H), 7.72 (br s, 1 H), 7.56 (d,  $J=8.47$  Hz, 1 H), 7.54 (d,  $J=2.13$  Hz, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 3 H), 7.03 (dd,  $J=8.50$ , 2.16 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.83 - 3.89 (m, 5 H), 3.33 - 3.38 (m, 2 H); HPLC RT = 1.21 min (方法 E), 1.29 min (方法 F).

[1121] 实施例32

[1122] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸



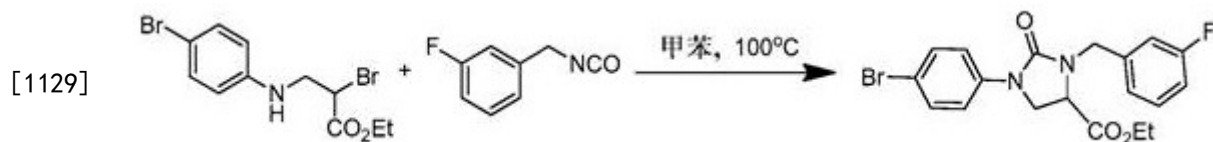
[1124] 实施例32A: 2-溴-3-((4-溴苯基)氨基)丙酸乙酯



[1126] 向4-溴苯胺(1.0 g, 5.8 mmol)于甲苯(15 mL)中的溶液中添加TEA (2.43 mL, 17.4 mmol)。将混合物加热至50℃,然后逐滴添加2,3-二溴丙酸乙酯(0.845 mL, 5.81 mmol)于甲苯(4 mL)中的溶液。将混合物在100℃下加热2天。将混合物浓缩并通过快速色谱(0-4% EtOAc/Hex)纯化产物,以得到350 mg作为棕色液体的实施例32A。

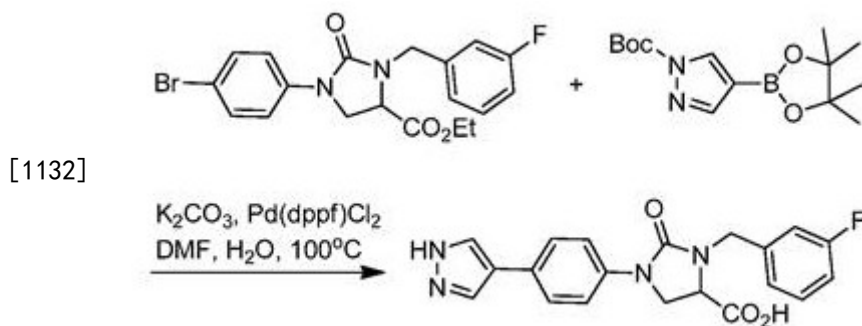
MS(ESI)  $m/z$ : 350.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿 - $d$ )  $\delta$  7.30 (d,  $J=8.9$  Hz, 2H), 6.60 - 6.50 (m, 2H), 4.40 (dd,  $J=8.1$ , 6.0 Hz, 1H), 4.26 (dtt,  $J=10.7$ , 7.1, 3.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 1.31 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H).

[1128] 实施例32B: 1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯



[1130] 向实施例32A (350 mg, 0.997 mmol)于甲苯(5 mL)中的溶液中添加1-氟-3-(异氰酸酯基甲基)苯(226 mg, 1.50 mmol)。将混合物在100℃下加热过夜。将混合物浓缩并通过快速色谱(0-40% EtOAc/Hex)纯化残余物,以得到200 mg作为黄色固体且作为区域异构体的混合物的实施例32B。MS(ESI)  $m/z$ : 421.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1131] 实施例32



[1133] 向实施例32B (200 mg, 0.475 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(279 mg, 0.950 mmol)于DMF (5 mL)和水(0.5 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (197 mg, 1.42 mmol)。将混合物脱气,然后用第2代XPhos预催化剂(22 mg, 0.028 mmol)处理并再次脱气。将混合物在100℃下加热过夜。将反应物用乙酸乙酯稀释,经由CELITE®过滤,用乙酸乙酯冲洗。浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化残余物,以得到18 mg作为白色固体的实施例32。

MS(ESI) *m/z*: 381.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

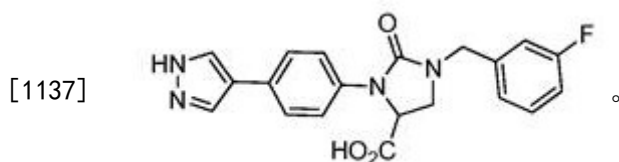
(400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13.00 (br.s, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.57 (s, 1 H) 7.56 (s, 4 H)

[1134] 7.33 - 7.43 (m, 1 H) 7.05 - 7.16 (m, 3 H) 4.79 (d, *J*=15.86 Hz, 1 H) 4.26 (d, *J*=15.58 Hz, 1 H) 3.93 - 4.11 (m, 2 H) 3.79 (dd, *J*=8.71, 4.32 Hz, 1 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz,

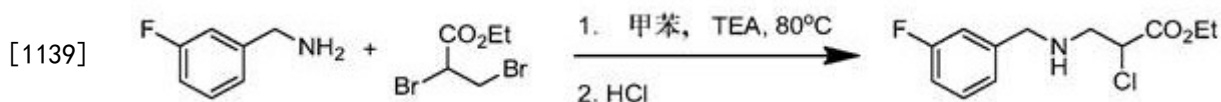
甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ ppm -113.321; HPLC RT = 7.98 min (方法 A), 7.66 min (方法 B)。

[1135] 实施例33

[1136] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸



[1138] 实施例33A:2-氯-3-((3-氟苄基)氨基)丙酸乙酯



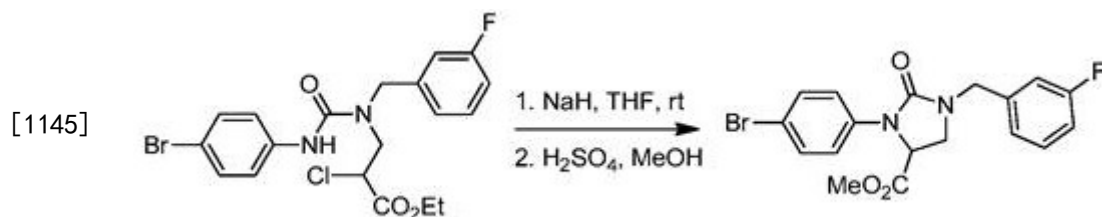
[1140] 向(3-氟苄基)甲胺(1.00 g, 7.99 mmol)于甲苯(15 mL)中的溶液中添加TEA(4.46 mL, 32.0 mmol)和2,3-二溴丙酸乙酯(2.08 g, 7.99 mmol)/甲苯(10 mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。将残余物溶解于DCM (10 mL)中并通过添加石油醚沉淀。通过过滤收集固体,然后溶解于丙酮(15 mL)中并冷却至0℃。向该溶液中添加4 M HCl/二氧杂环己烷,然后使混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到黄色液体,其用10% NaHCO<sub>3</sub>碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。残余物通过快速色谱(0-60% EtOAc/Hex)纯化,以得到850 mg作为黄色油状物的实施例33A。MS(ESI) *m/z*: 260.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1141] 实施例33B:3-(3-(4-溴苯基)-1-(3-氟苄基)脲基)-2-氯丙酸乙酯



[1143] 向2-氯-3-((3-氟苄基)氨基)丙酸乙酯(850 mg, 3.27 mmol)于甲苯(10 mL)中的溶液中添加1-溴-4-异氰酸酯基苯(713 mg, 3.60 mmol)。将混合物在100℃下加热过夜。将混合物浓缩,以得到1.80 g黄色固体,其原样用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 457.5 (M+H)<sup>+</sup>。

[1144] 实施例33C:3-(4-溴苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸甲酯

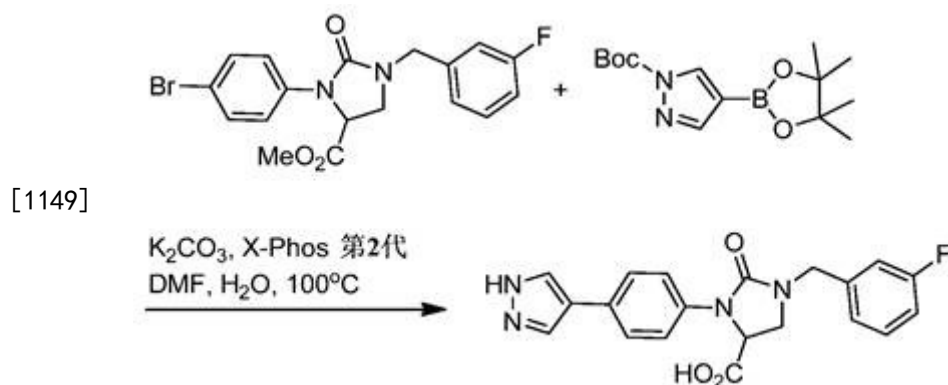


[1146] 在0℃下,向实施例33B (1.80 g, 3.93 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加NaH (0.199 g, 7.87 mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后将反应物用冰水淬灭并浓缩,以得到黄色胶质固体。将残余物溶解于甲醇(25 mL)中,然后将溶液用H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.868 mL, 16.28 mmol)处理并在室温下搅拌6小时。蒸发甲醇,然后将残余物用10% NaHCO<sub>3</sub> (水溶液)碱化,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。残余物通过快速色谱(0-100% EtOAc/Hex)纯化,以得到1.00 g作为灰白色固体的实施例33C。

MS(ESI)  $m/z$ : 407.5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

[1147] DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.45 - 7.53 (m, 4 H) 7.34 - 7.44 (m, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 3 H) 5.12 (dd,  $J$ =10.04, 3.26 Hz, 1 H) 4.36 - 4.48 (m, 2 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 3.66 (s, 3 H) 3.42 (dd,  $J$ =9.51, 3.29 Hz, 1 H)。

[1148] 实施例33



[1150] 向实施例33C (75 mg, 0.184 mmol)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(108 mg, 0.368 mmol)于DMF (3 mL)和水(0.5 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (76 mg, 0.55 mmol)。将混合物脱气,然后添加第2代XPhos预催化剂(8.7 mg, 0.011 mmol)。将混合物在85℃下加热3.5小时。将反应物用水(15 mL)稀释并经由

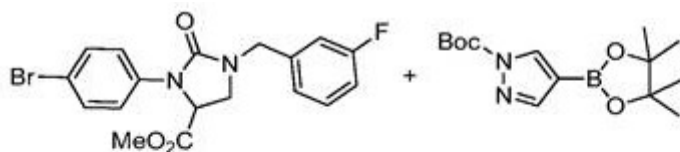
CELITE® 过滤。将滤液用乙酸乙酯 (2 × 20 mL) 洗涤。将水溶液酸化至 pH 3 并通过过滤收集所得固体。将固体用水和石油醚洗涤, 以得到 44.0 mg 作为灰白色固体的实施例 33。

MS(ESI)  $m/z$ : 381.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

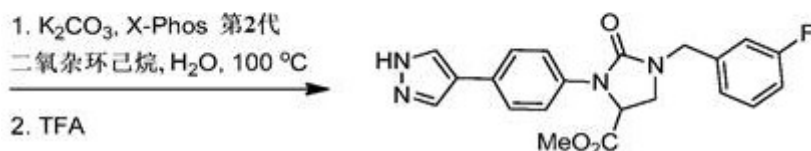
13.08 (s, 2 H) 8.00 (s, 2 H) 7.51-7.58 (m, 2 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 1 H)  
[1151] 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 4.96 (dd,  $J=10.04$ , 3.39 Hz, 1 H) 4.34 - 4.53 (m, 2 H) 3.72 (t,  $J=9.66$   
Hz, 1 H) 3.39 (dd,  $J=9.35$ , 3.39 Hz, 1 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -  
113.072; HPLC RT = 7.93 min (方法 A), 7.69 min (方法 B)。

[1152] 实施例 34

[1153] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-氟苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸甲酯



[1154]



[1155] 向实施例 33A (200 mg, 0.491 mmol) 和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (289 mg, 0.982 mmol) 于二氧杂环己烷 (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (204 mg, 1.47 mmol)。将混合物脱气, 然后添加第 2 代 XPhos 预催化剂 (23 mg, 0.029 mmol)。将混合物在 85°C 下加热 3.5 小时。将反应物用水 (15 mL) 稀释并经由 CELITE® 过滤。将滤液用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。将残余物溶解于 DCM (5 mL) 中并用 TFA (0.1 mL) 处理并在室温下搅拌 3 小时。将混合物浓缩并通过制备型 HPLC 纯化残余物, 以得到 32 mg 实施例 34。

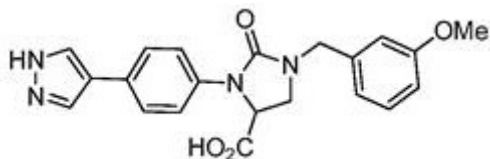
MS(ESI)  $m/z$ : 395.2

(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.87 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.44 - 7.50 (m, 2 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.06 - 7.16 (m, 3 H) 5.12  
[1156] (dd,  $J=10.01$ , 3.42 Hz, 1 H) 4.36 - 4.49 (m, 2 H) 3.71 (t,  $J=9.73$  Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H)  
3.41 (dd,  $J=9.44$ , 3.42 Hz, 1 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -113.080; HPLC  
RT = 1.43 min (方法 E), 1.43 min (方法 F)。

[1157] 实施例 35

[1158] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸

[1159]



[1160] 根据制备实施例 33 的程序, 用 (3-甲氧基苄基) 甲胺取代 (3-氟苄基) 甲胺得到实施

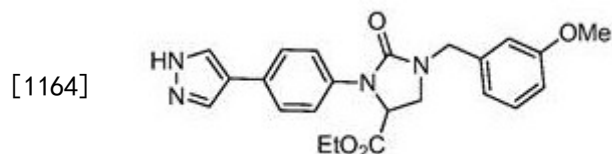


例35。

[1161] MS(ESI)  $m/z$ : 393.6 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13.06 (s, 1 H) 12.96 (s, 1 H) 7.98 (s, 2 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 6.82 - 6.87 (m, 3 H) 4.94 (dd,  $J=9.98$ , 3.39 Hz, 1 H) 4.42 - 4.49 (m, 1 H) 4.26 - 4.33 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.67 (t,  $J=9.66$  Hz, 1 H) 3.32 - 3.37 (m, 1 H); HPLC RT = 7.78 min (方法 A), 7.54 min (方法 B).

[1162] 实施例36

[1163] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯

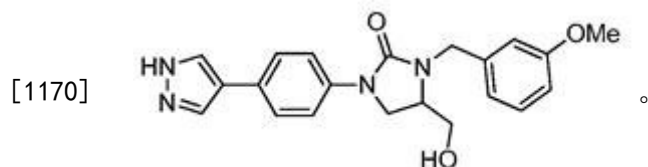


[1165] 根据制备实施例34的程序,用(3-甲氧基苄基)甲胺取代(3-氟苄基)甲胺得到实施例36。

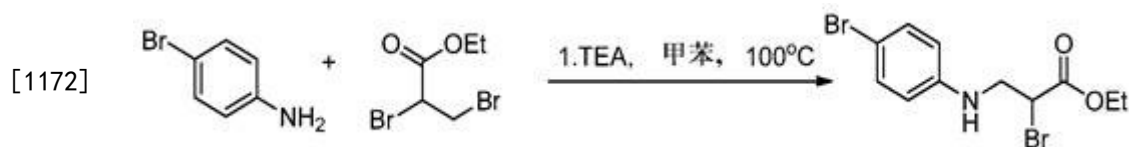
[1166] MS(ESI)  $m/z$ : 421.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.53 - 7.58 (m, 2 H) 7.45 - 7.49 (m, 2 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 6.82 - 6.88 (m, 3 H) 5.07 (dd,  $J=10.04$ , 3.33 Hz, 1 H) 4.41 - 4.48 (m, 1 H) 4.28 - 4.34 (m, 1 H) 4.12 (q,  $J=7.03$  Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.68 (t,  $J=9.69$  Hz, 1 H) 3.34 - 3.37 (m, 1 H) 1.12 (t,  $J=7.09$  Hz, 3 H); HPLC RT = 1.52 min (方法 E), 1.52 min (方法 F).

[1168] 实施例37

[1169] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1171] 实施例37A:2-溴-3-((4-溴苯基)氨基)丙酸乙酯

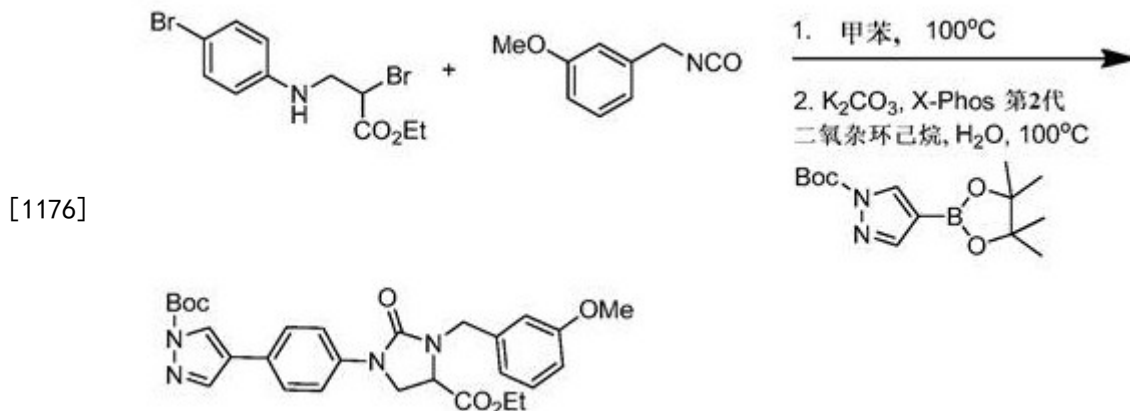


[1173] 向4-溴苯胺(4.00 g, 23.3 mmol)于甲苯(25 mL)中的溶液中添加TEA (9.72 mL, 69.8 mmol)。将混合物加热至50℃,然后逐滴添加2,3-二溴丙酸乙酯(3.38 mL, 23.3 mmol)/甲苯(25 mL)。将反应混合物在100℃下加热50小时,然后浓缩。将残余物溶解于最少DCM中并通过添加石油醚沉淀。过滤混合物并浓缩滤液。残余物通过快速色谱(0-30% EtOAc/己烷)纯化,以得到700 mg棕色胶质固体。

MS(ESI)  $m/z$ : 350.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.18 - 7.25 (m, 2 H)

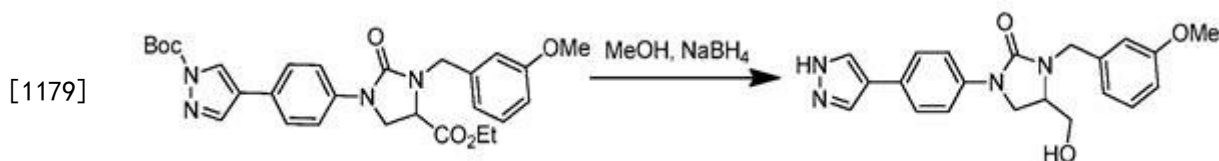
[1174] 6.58 - 6.64 (m, 2 H) 4.47 (dd,  $J=8.38$ , 6.16 Hz, 1 H) 4.11 - 4.19 (m, 2 H) 3.66 - 3.78 (m, 1 H) 3.48 (dd,  $J=14.31$ , 6.14 Hz, 1 H) 1.19 (t,  $J=7.08$  Hz, 3 H).

[1175] 实施例37B: 4-(4-(4-(乙氧基羰基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯



[1177] 向实施例37A (300 mg, 0.855 mmol) 于甲苯 (5 mL) 中的溶液中添加1-(异氰酸酯基甲基)-3-甲氧基苯 (209 mg, 1.28 mmol) 并在100°C下加热过夜。将混合物浓缩, 然后通过快速色谱 (0-60% EtOAc/Hex) 纯化, 以得到230 mg作为胶状固体的1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯。向该产物和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (312 mg, 1.06 mmol) 于DMF (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mg, 1.59 mmol)。将混合物脱气, 然后用第2代XPhos预催化剂 (25 mg, 0.032 mmol) 处理并再次脱气。将混合物在85°C下加热3.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 经由CELITE® 床过滤, 用乙酸乙酯冲洗。将滤液用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。残余物通过快速色谱 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 以得到150 mg实施例37B。MS (ESI)  $m/z$ : 521.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1178] 实施例37

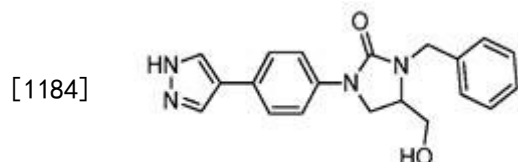


[1180] 向实施例37B (150 mg, 0.288 mmol) 于乙醇 (5 mL) 中的溶液中添加NaBH<sub>4</sub> (54.5 mg, 1.441 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。移除挥发物, 然后将残余物分配于水和乙酸乙酯之间。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到15 mg实施例37。

MS(ESI)  $m/z$ : 379.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 4 H) 7.23 - 7.29 (m, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 3 H) 4.98 (t,  $J=5.21$  Hz, 1 H) 4.68 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 4.19 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.54 - 3.65 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H); HPLC RT = 1.15 min (方法 E), 1.16 min (方法 F).

[1182] 实施例38

[1183] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苄基-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮

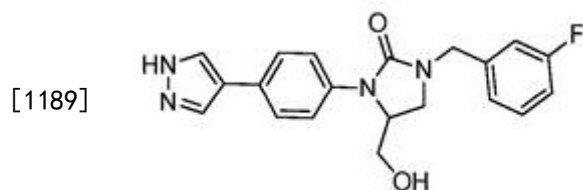


[1185] 根据制备实施例37的程序,用(异氰酸酯基甲基)苯取代1-(异氰酸酯基甲基)-3-甲氧基苯得到实施例38。

MS(ESI)  $m/z$ : 349.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 4 H) 7.25 - 7.38 (m, 5 H) 4.98 (s, 1 H) 4.72 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 4.22 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 3.54 - 3.64 (m, 3 H) 3.46 - 3.53 (m, 1 H); HPLC RT = 1.14 min (方法 E), 1.14 min (方法 F).

[1187] 实施例39

[1188] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-氟苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮



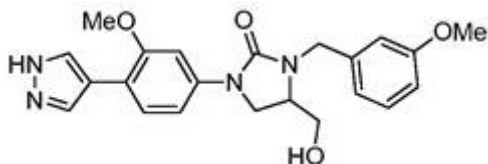
[1190] 根据制备实施例30的途径,用3-氟苄胺取代苄胺得到实施例39。

MS(ESI)  $m/z$ : 367.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.88 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 4 H) 7.41 (td,  $J=7.95, 5.99$  Hz, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 3 H) 4.95 (t,  $J=5.40$  Hz, 1 H) 4.44 - 4.50 (m, 1 H) 4.40 (dq,  $J=8.85, 4.50$  Hz, 1 H) 4.31 - 4.36 (m, 1 H) 3.43 - 3.50 (m, 3 H); <sup>19</sup>F NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm -113.407; HPLC RT = 1.12 min (方法 E), 1.11 min (方法 F).

[1192] 实施例40

[1193] 4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[1194]



[1195] 根据制备实施例37的程序,用4-溴-2-甲氧基苯胺取代4-溴苯胺得到实施例40。

MS(ESI)  $m/z$ : 409.3

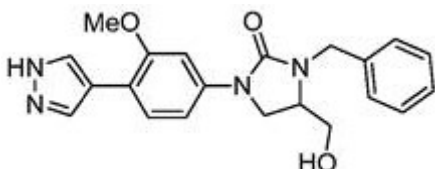
[1196]

( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.80 (br. s., 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.58 - 7.51 (m, 2 H), 7.27 (t,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.04 (dd,  $J=2.2, 8.5$  Hz, 1 H), 6.91 - 6.81 (m, 3 H), 5.00 (t,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 4.68 (d,  $J=15.5$  Hz, 1 H), 4.19 (d,  $J=15.6$  Hz, 1 H), 3.97 - 3.90 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.68 - 3.47 (m, 4 H); HPLC RT = 1.16 min (方法 E), 1.22 min (方法 F).

[1197] 实施例41

[1198] 3-苄基-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮

[1199]



[1200] 根据用于制备实施例37的通用途径制备实施例41。

MS(ESI)  $m/z$ : 379.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.79 (s, 1 H)

8.05 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.57 (m, 2 H) 7.25 - 7.39 (m, 5 H) 7.04 (dd,

[1201]

$J=8.53, 2.20$  Hz, 1 H) 5.00 (t,  $J=5.27$  Hz, 1 H) 4.72 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 4.22 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 3.93 (t,  $J=8.82$  Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.55 - 3.67 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H); HPLC RT = 1.14 min (方法 E), 1.20 min (方法 F).

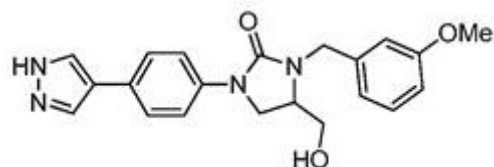
[1202] 实施例42

[1203] (+)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[1204] 实施例43

[1205] (-)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[1206]



[1207] 将外消旋实施例37经由超临界流体色谱[柱:CHIRALPAK® 0J-H (250 × 4.6 mm), 5 $\mu$ m, 共溶剂为4% (0.25% DEA/MeOH)]分成其对映异构体,以得到实施例42,随后为实施例43。

[1208] 实施例42的数据:

[1209] MS(ESI)  $m/z$ : 379.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (s, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.53 - 7.61 (m, 4 H) 7.27 (t,  $J=8.00$  Hz, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 3 H) 4.99 (br. s., 1 H) 4.68 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 4.18 (d,  $J=15.56$  Hz, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.54 - 3.64 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H); HPLC RT = 7.56

[1210] min (方法 A), 7.46 min (方法 B)。

[1211] 实施例43的数据:

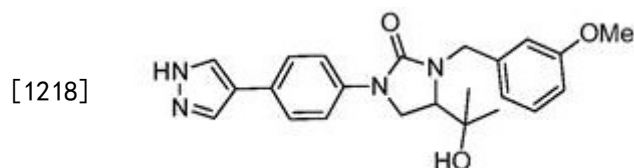
[1212] MS(ESI)  $m/z$ : 379.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.86 (s, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.53 - 7.61 (m, 4 H) 7.27 (t,  $J=7.94$  Hz, 1 H) 6.82 - 6.91 (m, 3 H) 4.99 (t,  $J=5.15$  Hz, 1 H) 4.68 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 4.19 (d,  $J=15.50$  Hz, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.55 - 3.65 (m, 3 H) 3.47 - 3.54 (m, 1 H); HPLC RT = 7.56 min (方法 A), 7.34 min (方法 B)。

[1214] 实施例44

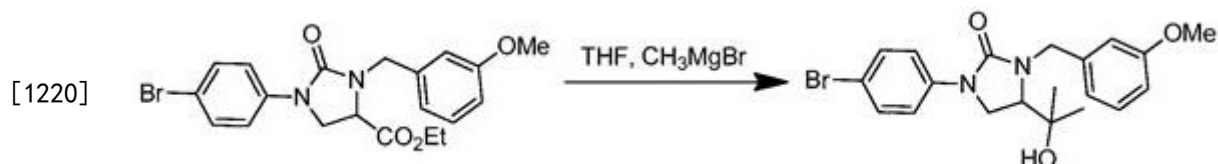
[1215] (-)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[1216] 实施例45

[1217] (+)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

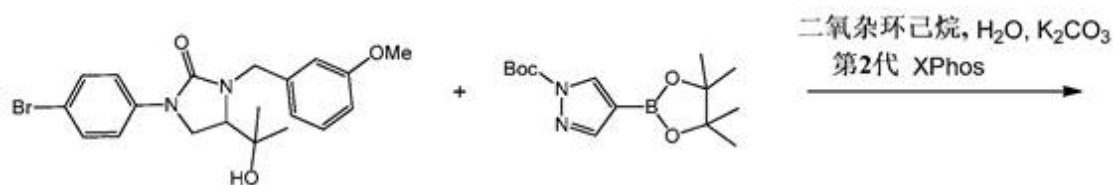


[1219] 实施例44A: 1-(4-溴苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

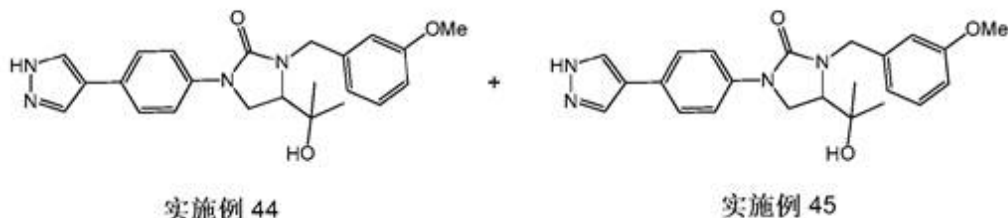


[1221] 在-20℃下,向1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯(其作为实施例37中的中间体来制备)(270 mg, 0.623 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加溴化甲基镁(3 M, 于乙醚中)(1.04 mL, 3.12 mmol)。将混合物经2小时缓慢升温至16℃。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以得到190 mg作为粘稠黄色油状物的实施例44A,其未经进一步纯化即使用。MS (ESI)  $m/z$ : 419.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1222] 实施例44和45



[1223]



[1224] 向实施例44A (190 mg, 0.453 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.5 mL) 中的溶液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (200 mg, 0.680 mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188 mg, 1.36 mmol)。将混合物脱气, 然后装入第2代XPhos预催化剂 (21 mg, 0.027 mmol)。将混合物脱气, 然后在90℃下加热过夜。将反应混合物过滤, 并将滤液用水稀释并用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。产物通过制备型HPLC纯化, 然后通过超临界流体色谱[柱: CHIRALPAK® IC (250 × 2.1 mm), 5 μm, 共溶剂为40% MeOH]分离对映异构体, 以得到实施例44, 随后为实施例45。

[1225] 实施例44的数据:

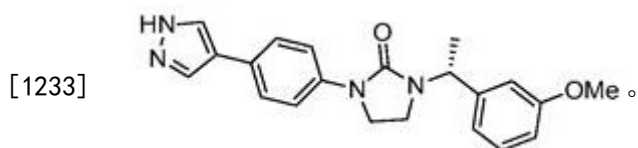
MS(ESI) *m/z*: 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-  
[1226] d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 4 H) 7.25 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H)  
6.80 - 6.89 (m, 3 H) 4.79 (d, *J*=15.20 Hz, 2 H) 4.48 (d, *J*=15.39 Hz, 1 H) 3.81 - 3.91 (m,  
1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.50 (q, *J*=5.63 Hz, 2 H) 1.11 (d, *J*=6.04 Hz, 6 H); HPLC RT = 8.17  
[1227] min (方法 A), 7.72 min (方法 B)。

[1228] 实施例45的数据:

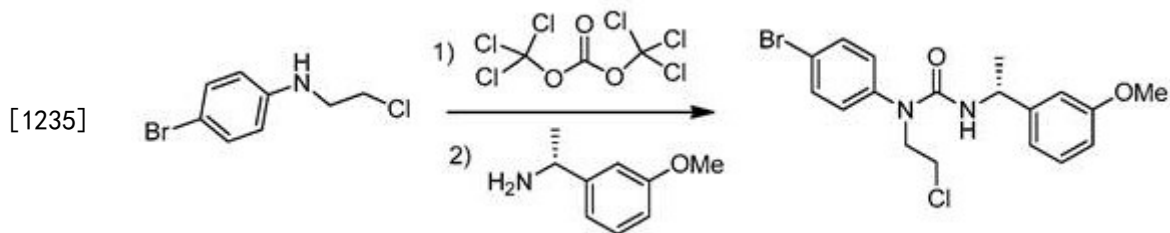
MS(ESI) *m/z*: 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-  
[1229] d<sub>6</sub>) δ ppm 12.74 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 4 H) 7.25 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H)  
6.80 - 6.89 (m, 3 H) 4.79 (d, *J*=15.30 Hz, 2 H) 4.48 (d, *J*=15.30 Hz, 1 H) 3.81 - 3.90 (m,  
1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 1.11 (d, *J*=6.04 Hz, 6 H); HPLC RT = 8.17 min  
[1230] (方法 A), 7.72 min (方法 B)。

[1231] 实施例46

[1232] (R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



[1234] 实施例46A: (R)-1-(4-溴苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)脲



[1236] 在0℃下,向中间体1 (0.35 g, 1.49 mmol) 和三乙胺 (0.624 mL, 4.48 mmol) 于氯仿 (10 mL) 中的混合物中添加三光气 (0.531 g, 1.79 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后将反应混合物冷却至0℃并向其中逐滴添加(R)-1-(3-甲氧基苄基)乙胺 (0.226 g, 1.492 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用0.5 N HCl酸化并用二氯甲烷 (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以得到实施例46A,其未经进一步纯化即使用。MS (ESI) *m/z*: 411.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1237] 实施例46

[1238] 根据制备实施例1的程序,将实施例46A转化成实施例46。

MS (ESI) *m/z*: 363.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

ppm 12.86 (br. s., 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 7.87 (br. s., 1 H), 7.55 (s, 4 H), 7.29 (t, J = 7.9

[1239] Hz, 1 H), 6.97 - 6.83 (m, 3 H), 5.18 - 5.07 (m, 1 H), 3.83 - 3.76 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H),

3.57 - 3.46 (m, 1 H), 3.17 - 3.06 (m, 1 H), 1.51 (d, J = 7.2 Hz, 3 H); HPLC RT = 1.44 min

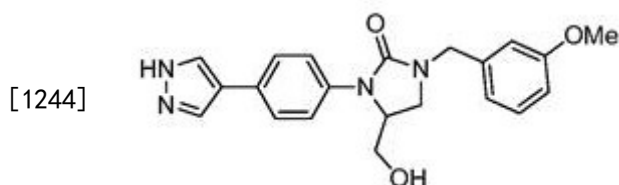
(方法 E), 1.47 min (方法 F)。

[1240] 实施例47

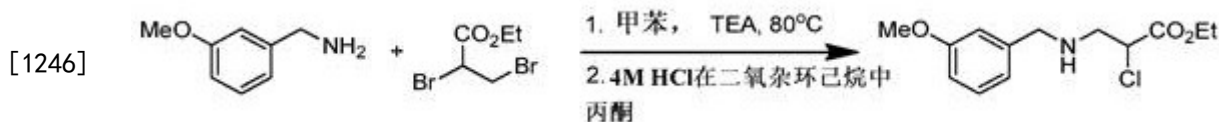
[1241] (-)-3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

[1242] 实施例48

[1243] (+)-3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



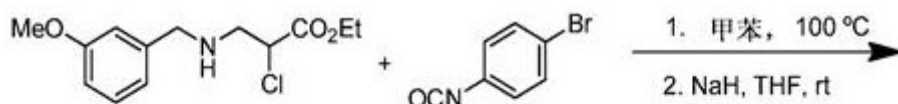
[1245] 实施例47A: 2-氯-3-((3-甲氧基苄基)氨基)丙酸乙酯



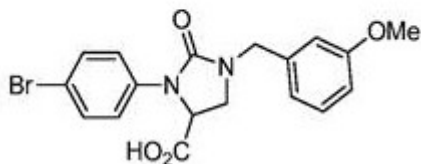
[1247] 向(3-甲氧基苄基)甲胺 (2.00 g, 14.6 mmol) 于甲苯 (30 mL) 中的溶液中添加TEA (8.13 mL, 58.3 mmol) 和2,3-二溴丙酸乙酯 (3.79 g, 14.6 mmol)/甲苯 (10 mL)。将混合物在85℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并过滤沉淀的固体。将滤液浓缩以得到黄色油状物。将油状物溶解于丙酮 (45 mL) 中,冷却至0℃并用4 M HCl/二氧杂环己烷 (13.4 mL, 53.6 mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到黄色液体,其用10% NaHCO<sub>3</sub>碱化并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。产物通过快速色谱 (0-60% EtOAc/Hex) 纯化,以得到390 mg作为黄色液体的实施例47A。

MS (ESI)  $m/z$ : 272.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1248] 实施例47B: 3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸

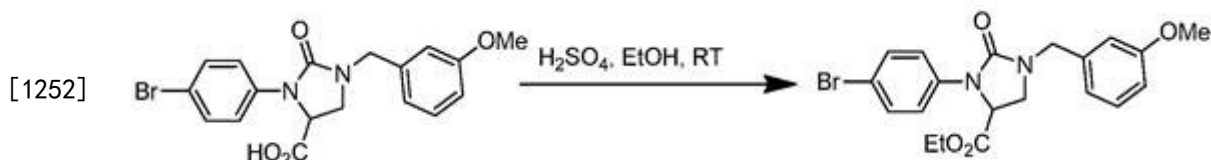


[1249]



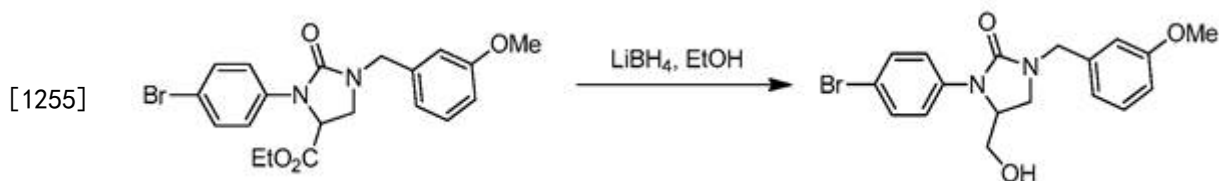
[1250] 向实施例47A (390 mg, 1.44 mmol) 于甲苯 (10 mL) 中的溶液中添加1-溴-4-异氰酸酯基苯 (313 mg, 1.58 mmol)。将混合物在100℃下加热16小时, 然后浓缩。将残余物溶解于THF (10 mL) 中并冷却至0℃, 然后用NaH (69.9 mg, 2.77 mmol) 处理。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应物用冰冷的水淬灭并用1.5 N HCl酸化至pH 2, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 以得到550 mg作为棕色胶状固体的实施例47B, 其未经进一步纯化即用于以下步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 405.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1251] 实施例47C: 3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯



[1253] 向实施例47B (550 mg, 1.36 mmol) 于乙醇 (15 mL) 中的溶液中添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.289 mL, 5.43 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物用10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。残余物通过快速色谱 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 以得到180 mg作为胶质黄色固体的实施例47C。MS (ESI)  $m/z$ : 435.1 (M+H)<sup>+</sup>。

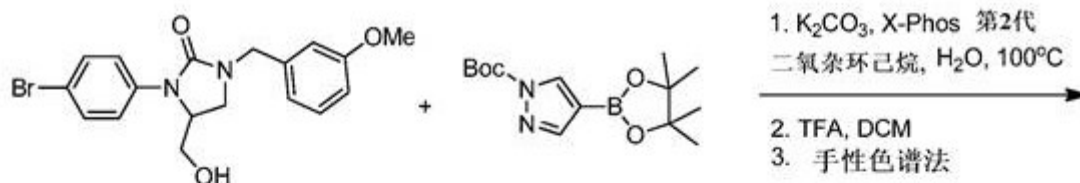
[1254] 实施例47D: 3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



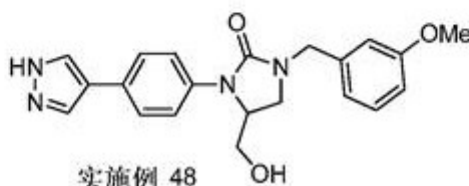
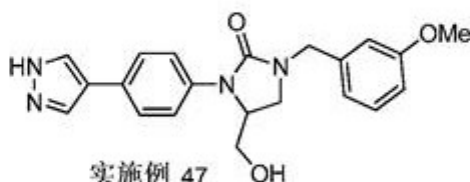
[1256] 在0℃下, 向实施例47C (180 mg, 0.415 mmol) 于乙醇 (10 mL) 中的溶液中添加LiBH<sub>4</sub> (36.2 mg, 1.662 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。将产物分配于EtOAc和水之间。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩, 以得到140 mg作为黄色胶质固体的实施例47D。MS (ESI)  $m/z$ : 391.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1257] 实施例47和48





[1258]



[1259] 向实施例47D (140 mg, 0.358 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(137 mg, 0.465 mmol) 于DMF (3 mL) 和水(0.5 mL) 中的溶液中添加 $K_2CO_3$  (148 mg, 1.07 mmol)。将混合物脱气, 然后装入第2代XPhos预催化剂(16.9 mg, 0.021 mmol), 脱气, 然后在 $95^\circ C$ 下加热过夜。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ) 并浓缩。将残余物溶解于DCM (5 mL) 中, 然后用TFA (0.20 mL) 处理。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后浓缩。产物通过制备型HPLC纯化, 然后通过超临界流体色谱[柱: CHIRALPAK® AS-H ( $250 \times 4.6$  mm),  $5\mu$ , 共溶剂为45% (0.25% DEA/甲醇)] 分离对映异构体, 以得到19 mg实施例47和18 mg实施例48, 两者都作为白色固体。

[1260] 实施例47的数据:

MS(ESI)  $m/z$ : 379.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-

[1261]  $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.76 (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 4 H) 7.28 (t,  $J=7.97$  Hz, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 3 H) 4.95 (br. s., 1 H) 4.25 - 4.45 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.26

[1262] - 3.30 (m, 1 H); HPLC RT = 7.35 min (方法 A), 7.35 min (方法 B)。

[1263] 实施例48的数据:

MS(ESI)  $m/z$ : 379.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO-

[1264]  $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.83 (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 4 H) 7.28 (t,  $J=7.97$  Hz, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 3 H) 4.95 (br. s., 1 H) 4.26 - 4.45 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.38 - 3.51 (m, 3 H) 3.29

[1265] (d,  $J=4.27$  Hz, 1 H); HPLC RT = 7.36 min (方法 B)。

[1266] 表2中的以下实施例以与实施例1类似的方式制备。适当异氰酸酯和硼酸用于各实施例。

[1267]

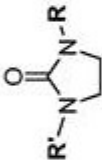
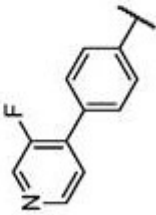
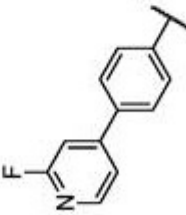


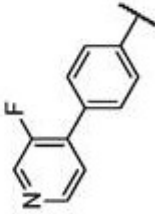
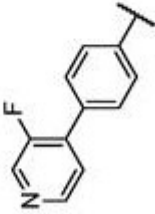
表2

| 实<br>施<br>例 | R     | R'  | 名<br>称                               | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|-------|---|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|--|
| 49          | 3-氟苄基 |  | 1-(3-氟苄基)-3-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 366.2                      | C: 2.16<br>D: 2.51       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.63 (d, J=2.89 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=4.99, 1.04 Hz, 1 H), 7.76 - 7.80 (m, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=7.12, 4.99 Hz, 1 H), 7.43 (td, J=7.98, 5.80 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.112, -133.645 |

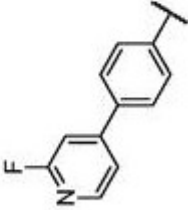
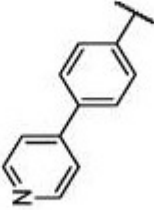
[1268]

| 实施<br>例 | R       | R'   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|---------|---------|--|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 50      | 3-甲氧基苄基 |   | 1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苄基)<br>-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷<br>-2-酮 | 378.2                      | C: 2.11<br>D: 2.47       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.63 (d, J=2.95 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=5.02, 1.00 Hz, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 7.68 - 7.72 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=7.15, 5.02 Hz, 1 H), 7.27 - 7.33 (m, 1 H), 6.85 - 6.92 (m, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 3.89 (dd, J=9.00, 7.00 Hz, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41 (dd, J=8.00, 6.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -133.646 |
| 51      | 3-氟苄基   |  | 1-(3-氟苄基)-3-(4-(2-氟吡<br>啶-4-基)苄基)咪唑烷-2-酮       | 366.2                      | C: 2.67<br>D: 2.68       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.27 (d, J=5.33 Hz, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 2 H), 7.77 (d, J=9.04 Hz, 2 H), 7.71 (dt, J=5.24, 1.90 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.43 (td, J=8.00, 6.02 Hz, 1 H), 7.11 - 7.20 (m, 3 H), 4.45 (s, 2 H), 3.91 (dd, J=8.97, 6.96 Hz, 2 H), 3.44 (dd, J=10.00, 8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -69.267, -133.358         |

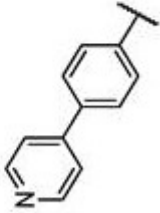
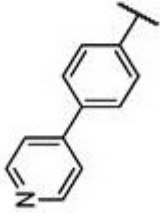
[1269]

| 实施<br>例 | R   | R'   | 名称                               | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|---------|-----|--|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|---|
| 52      | 苄基  |   | 1-苄基-3-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮  | 348.2                      | C: 2.09<br>D: 2.45       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.63 (d, J=2.95 Hz, 1 H), 8.48 (dd, J=4.96, 1.07 Hz, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.65 (dd, J=7.15, 5.02 Hz, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 2 H), 7.29 - 7.35 (m, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 3.89 (dd, J=10.00, 8.40 Hz, 2 H), 3.41 (dd, J=10.00, 8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -133.887 |
| 53      | 苯乙基 |  | 1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)-3-苯乙基咪唑烷-2-酮 | 362.2                      | C: 2.21<br>D: 2.58       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.62 (d, J=2.89 Hz, 1 H), 8.47 (dd, J=4.96, 0.94 Hz, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.26 - 7.34 (m, 4 H), 7.19 - 7.25 (m, 1 H), 3.83 (dd, J=9.10, 6.90 Hz, 2 H), 3.43 - 3.52 (m, 4 H), 2.85 (t, J=7.44 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -133.667                                    |

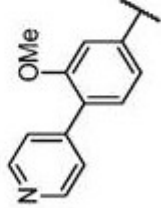
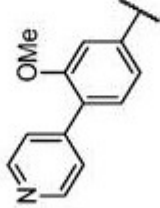
[1270]

| 实<br>施<br>例 | R       | R'   | 名<br>称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|---------|--|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 54          | 3-甲氧基苄基 |   | 1-(4-(2-氟吡啶-4-基)苄基)<br>-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷<br>-2-酮 | 378.2                      | C: 2.57<br>D: 2.63       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.26 (d, J=5.33 Hz, 1 H), 7.87 - 7.93 (m, 2 H), 7.74 - 7.79 (m, 2 H), 7.71 (dt, J=5.30, 1.87 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 6.84 - 6.92 (m, 3 H), 4.40 (s, 2 H), 3.89 (dd, J=9.00, 7.00 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.40 (dd, J=9.60, 8.40 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) -69.003 |
| 55          | 苄基      |  | 1-苄基-3-(4-(吡啶-4-基)苄基)咪唑烷-2-酮, TFA              | 330.2                      | E: 1.08<br>F: 1.61       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.80 (d, J=6.46 Hz, 2 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.00 - 8.06 (m, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.20 - 7.32 (m, 3 H) 4.50 (s, 2 H) 3.92 (dd, J=9.07, 7.00 Hz, 2 H) 3.42 (dd, J=10.00, 8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.290   |

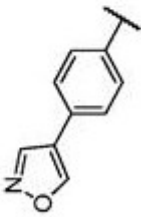
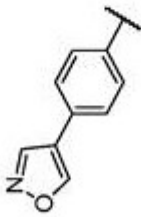
[1271]

| 实<br>施<br>例 | R     | R'   | 名<br>称                                  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------|--|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 56          | 3-氟苄基 |   | 1-(3-氟苄基)-3-(4-(吡啶-4-基)苯基) 咪唑烷-2-酮, TFA | 348.2                      | E: 1.11<br>F: 1.65       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.80 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.00 - 8.07 (m, 2 H) 7.81 - 7.87 (m, 2 H) 7.44 (td, J=7.98, 5.87 Hz, 1 H) 7.11 - 7.22 (m, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 3.91 - 3.98 (m, 2 H) 3.45 (dd, J=10.00, 8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.296, -113.334 |
| 57          | 2-氟苄基 |  | 1-(2-氟苄基)-3-(4-(吡啶-4-基)苯基) 咪唑烷-2-酮, TFA | 348.2                      | E: 1.11<br>F: 1.64       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.80 (d, J=6.46 Hz, 2 H) 8.17 - 8.22 (m, 2 H) 8.00 - 8.06 (m, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 2 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 3.92 (dd, J=9.07, 7.00 Hz, 2 H) 3.45 (t, J=8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.294, -118.881         |

[1272]

| 实<br>施<br>例 | R           | R'   | 名<br>称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 58          | 2-氟-5-甲氧基苄基 |   | 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮, TFA | 408.3                      | E: 1.22<br>F: 1.72       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.77 (br. s., 2 H) 8.05 (br. s., 2 H) 7.67 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=8.66, 1.88 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21 (m, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 4.46 (s, 2 H) 3.93 (dd, J=9.13, 6.87 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.46 (t, J=8.0 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.217, -129.774        |
| 59          | 3-氟苄基       |  | 1-(3-氟苄基)-3-(3-甲氧基-4-(吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮, TFA       | 378.2                      | E: 1.18<br>F: 1.70       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.77 (d, J=6.15 Hz, 2 H) 8.07 (d, J=6.65 Hz, 2 H) 7.69 (d, J=2.07 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H) 7.26 (dd, J=8.66, 2.07 Hz, 1 H) 7.12 - 7.20 (m, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 3.95 (dd, J=9.07, 7.00 Hz, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 3.45 (dd, J=10.00, 8.00 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.237, -113.322 |

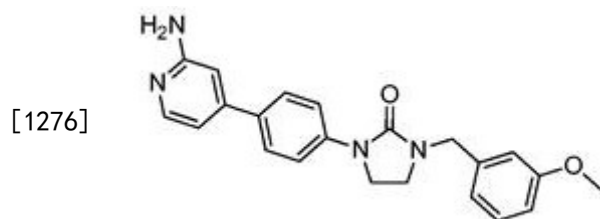
[1273]

| 实施例 | R     | R'  | 名称                                 | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-----|-------|---|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---|
| 60  | 苄基    |  | 1-苄基-3-(4-(异噁唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮      | 320.2                      | E: 1.09<br>F: 1.48       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.90 (br s, 1H) 7.94 (s, 1 H) 7.57- 7.65 (m, 3H) 7.29 - 7.39 (m, 6 H) 4.39 (s, 2 H) 3.79 - 3.83 (m, 2 H) 3.26 - 3.38 (m, 2 H)   |
| 61  | 3-氟苄基 |  | 1-(3-氟苄基)-3-(4-(异噁唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 338.2                      | E: 1.51<br>F: 1.12       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.82 (br s, 1H) 7.93 (s, 1 H) 7.55 - 7.60 (m, 3 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.11 - 7.18 (m, 3 H) 4.41 (s, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 3.36 - 3.42 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.144 |

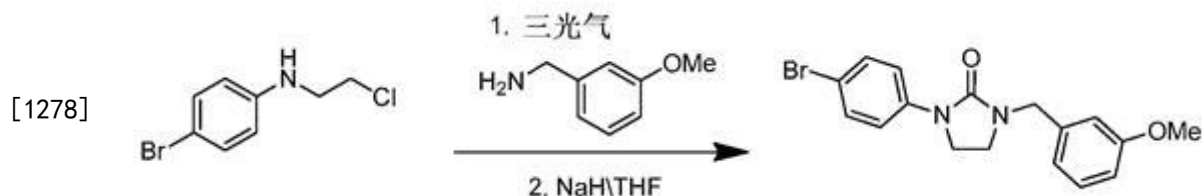
[1274] 实施例62

[1275] 1-(4-(2-氨基吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮, TFA



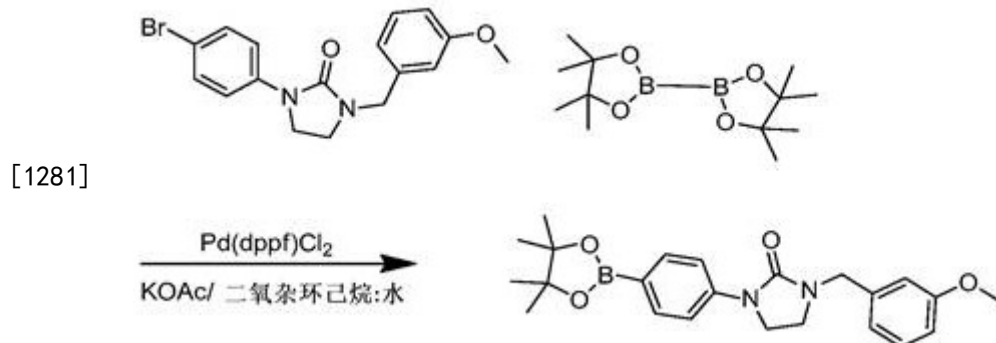


[1277] 实施例62A: 1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1279] 在0℃下,向中间体1 (1.00 g, 4.26 mmol)于CHCl<sub>3</sub> (10 mL)中的溶液中添加TEA (1.78 mL, 12.8 mmol),随后添加碳酸双(三氯甲基)酯(1.52 g, 5.12 mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,然后添加(3-甲氧基苄基)甲胺(0.828 mL, 6.40 mmol)并在室温下将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(10 mL)稀释并通过5% HCl酸化。将混合物通过DCM萃取。将有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发以获得黄色油状物。将产物溶解于THF (15 mL)中并冷却至0℃并用NaH (0.203 g, 8.05 mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后冷却至0℃并用水处理。通过过滤收集所得沉淀物。MS (ESI) m/z: 361.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1280] 实施例62B: 1-(3-甲氧基苄基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)咪唑烷-2-酮

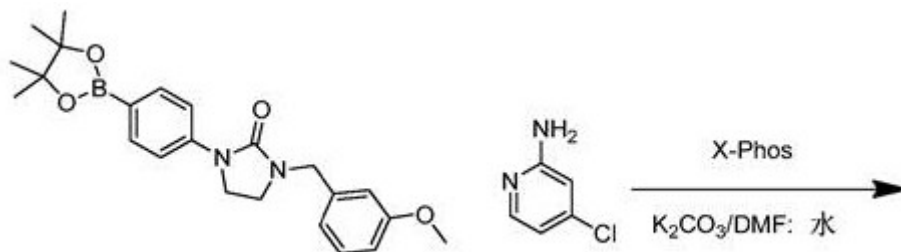


[1282] 向实施例62B (0.800 g, 2.22 mmol)和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (0.675 g, 2.66 mmol)于二氧杂环己烷(10 mL)中的溶液中添加乙酸钾(0.652 g, 6.64 mmol),并将所得反应混合物脱气。添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>络合物(0.181 g, 0.221 mmol),并将混合物再次脱气,然后加热至90℃持续6小时。经由CELITE<sup>®</sup>过滤混合物,然后浓缩滤液。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过快速色谱(0-20% EtOAc/Hex)纯化物质,以获得0.850 g作为白色固体的实施例62B。

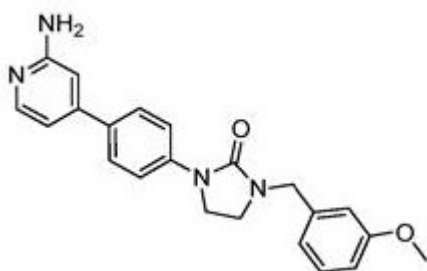
MS(ESI)  $m/z$ : 409.3

[1283] (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.58 - 7.64 (m, 4 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 6.83 - 6.89 (m, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 3.79 - 3.86 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 1.28 (s, 12 H).

[1284] 实施例62



[1285]



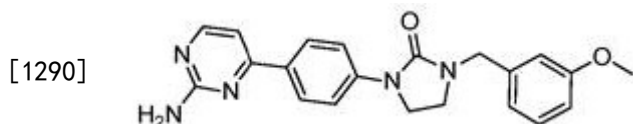
[1286] 向实施例62B (0.080 g, 0.196 mmol)、4-氯吡啶-2-胺 (0.025 g, 0.196 mmol) 于 DMF (2 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.081 g, 0.588 mmol)。将混合物使用 N<sub>2</sub> 脱气, 然后装入第2代 XPhos 预催化剂 (0.031 g, 0.039 mmol), 并将反应物再次脱气。然后将混合物在 90°C 下加热过夜。将反应混合物经由 CELITE<sup>®</sup> 过滤, 用 MeOH 冲洗并蒸发滤液。产物通过制备型 HPLC 纯化, 以得到 1 mg 实施例62。

MS(ESI)  $m/z$ : 375.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H

[1287] NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.93(d,  $J$ =9.60 Hz, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.64 - 7.69 (m, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 4 H) 6.79 (s, 1 H) 4.38 (s, 2 H) 3.86 (dd,  $J$ =9.07, 7.00 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.39 - 3.43 (m, 2 H); HPLC RT = 1.18 min (方法 E), 1.50 min (方法 F)。

[1288] 实施例63

[1289] 1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

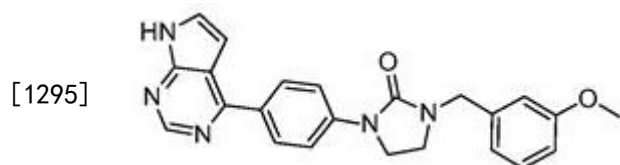


[1291] 根据制备实施例62的程序, 制备实施例63。

[1292] MS(ESI)  $m/z$ : 376.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.25 (d,  $J=5.27$  Hz, 1 H) 8.04 - 8.09 (m, 2 H) 7.72 (d,  $J=9.04$  Hz, 2 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 7.09 (d,  $J=5.33$  Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 3 H) 6.58 (s, 2 H) 4.39 (s, 2 H) 3.88 (dd,  $J=9.07, 7.00$  Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.36 - 3.43 (m, 2 H); HPLC RT = 1.14 min (方法 E), 1.41 min (方法 F).

[1293] 实施例64

[1294] 1-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

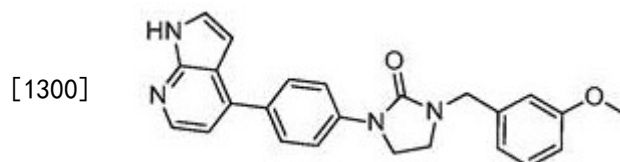


[1296] 根据制备实施例62的程序,制备实施例64。

[1297] MS(ESI)  $m/z$ : 400.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.54 (br. s., 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.19 (d,  $J=8.91$  Hz, 2 H) 7.86 (d,  $J=8.91$  Hz, 2 H) 7.73 - 7.77 (m, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.01 (d,  $J=1.95$  Hz, 1 H) 6.85 - 6.93 (m, 3 H) 4.41 (s, 2 H) 3.93 (dd,  $J=9.16, 6.78$  Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.39 - 3.46 (m, 2 H); HPLC RT = 1.14 min (方法 E), 1.48 min (方法 F).

[1298] 实施例65

[1299] 1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

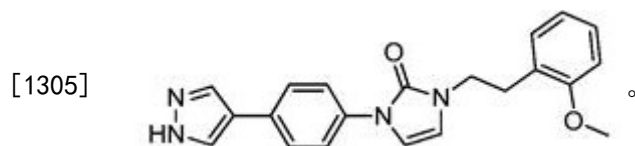


[1301] 根据制备实施例62的程序,制备实施例65。

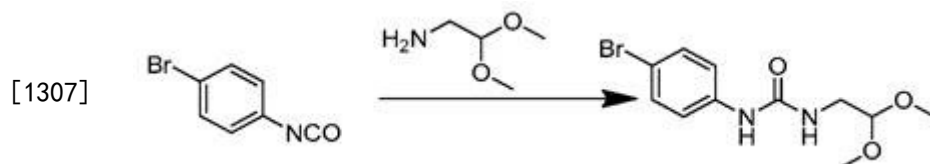
[1302] MS(ESI)  $m/z$ : 399.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11.91 (br. s., 1 H) 8.30 (d,  $J=5.15$  Hz, 1 H) 7.80 (s, 4 H) 7.55 - 7.60 (m, 1 H) 7.23 - 7.34 (m, 2 H) 6.84 - 6.92 (m, 3 H) 6.70 (dd,  $J=3.45, 1.82$  Hz, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 3.90 (dd,  $J=9.07, 6.93$  Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.38 - 3.45 (m, 2 H); HPLC RT = 1.69 min (方法 E), 1.28 min (方法 F).

[1303] 实施例66

[1304] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1306] 实施例66A:1-(4-溴苯基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲

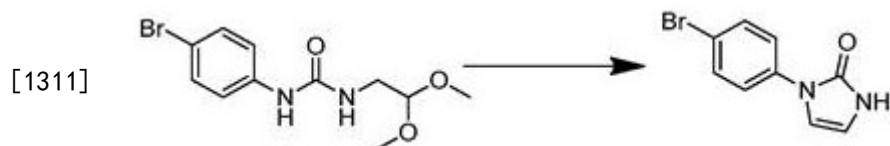


[1308] 在0℃下,向2,2-二甲氧基乙胺(1.64 mL,15.2 mmol)于二氯甲烷(50 mL)中的混合物中逐滴添加1-溴-4-异氰酸酯基苯(3.00 g,15.2 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌16小时,然后在真空中浓缩。将粗产物用石油醚研磨,以得到作为灰白色固体的实施例66A(4.50 g,96%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 271.0 (M-OMe)<sup>+</sup>;

[1309] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 4H), 6.18 (t,  $J$ =5.9 Hz, 1H), 4.38 (t,  $J$ =5.3 Hz, 1H), 3.29 (s, 6H), 3.20 (t,  $J$ =5.5 Hz, 2H).

[1310] 实施例66B:1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮

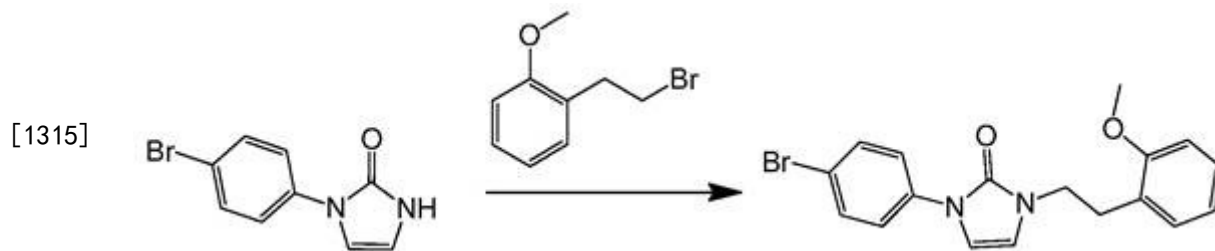


[1312] 向1.5 M HCl (49.5 mL,74.2 mmol)中添加1-(4-溴苯基)-3-(2,2-二甲氧基乙基)脲(4.50 g,14.8 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌20小时,然后将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化。将产物用DCM萃取并将合并的萃取物用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以得到作为灰白色固体的实施例66B (3.00 g,79%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 238.9 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.37

[1313] (br. s., 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J$ =3.0, 2.3 Hz, 1H), 6.66 - 6.57 (m, 1H).

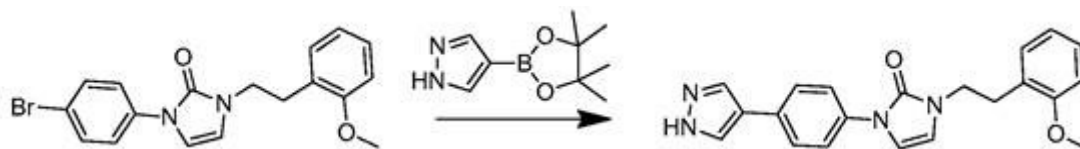
[1314] 实施例66C:1-(4-溴苯基)-3-(2-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1316] 向实施例66B (0.10 g,0.42 mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.116 g,0.837 mmol)于乙腈(5 mL)中的混合物中添加1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯(0.135 g,0.627 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌16小时,然后将反应混合物经由CELITE®过滤并浓缩滤液。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用水和盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以得到作为黄色油状物的实施例66C,其未经进一步纯化即用于以下步骤。MS(ESI)  $m/z$ : 373.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1317] 实施例66

[1318]



[1319] 将实施例66C (0.45 g, 0.615 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 (0.239 g, 1.23 mmol) 和  $K_2CO_3$  (0.255 g, 1.85 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (1 mL) 中的混合物用  $N_2$  脱气。添加第2代XPhos预催化剂 (0.073 g, 0.092 mmol) 并将混合物在  $100^\circ C$  下加热16小时。将反应混合物经由CELITE® 过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤, 然后浓缩。产物通过制备型HPLC纯化, 以得到5 mg作为淡黄色固体的实施例66。

MS(ESI)  $m/z$ : 361.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J=1.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 1H), 6.63 - 6.57 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.10 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H); HPLC RT = 1.37 min (方法 E), 1.40 min (方法 F)。

[1321] 遵循用于制备实施例66的途径制备表3中的实施例。

[1322]

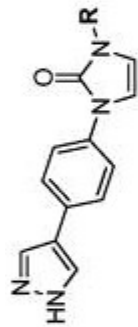


表 3

| 实<br>施<br>例 | R        | 名<br>称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|----------|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 67          | 4-氟苄基    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 335.2                      | E: 1.24<br>F: 1.28       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (br. s, 1H), 8.28 - 7.82 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 4.79 (s, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -114.65 (s, 1F)                          |
| 68          | 2,6-二氟苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,6-二氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 353.2                      | E: 1.24<br>F: 1.28       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (br. s, 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.46 (五重峰, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -114.10 (s, 1F) |
| 69          | 2-氟苄基    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 335.2                      | E: 1.25<br>F: 1.29       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (br. s, 1H), 8.30 - 7.79 (m, 2H), 7.73 - 7.65 (m, 4H), 7.42 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.36 (s, 1F)                          |

[1323]

| 实<br>施<br>例 | R      | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|--------|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 70          | 3-氟苄基  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮      | 335.2                      | A: 8.43<br>B: 8.14       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 6.85 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.03 (s, 1F)  |
| 71          | 2-氟苯乙基 | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(2-氟苯乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮     | 349.2                      | A: 8.69<br>B: 8.32       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.03 - 12.88 (m, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.0 Hz, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.80 (s, 1F) |
| 72          | 1-苯基乙基 | (+)-1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 331.2                      | A: 5.94<br>B: 8.47       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (br. s., 1H), 8.07 (s, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.11 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H)  |
| 73          | 1-苯基乙基 | (-)-1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 331.2                      | A: 5.93<br>B: 8.47       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H)   |

[1324]

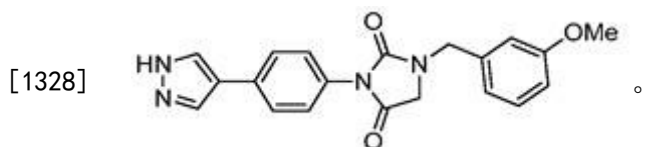
| 实<br>施<br>例 | R                | 名<br>称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|------------------|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 74          | 3-(二氟甲氧基) 苯<br>基 | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-<br>(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-咪<br>唑-2(3H)-酮 | 383.2                      | A: 8.86<br>B: 8.54       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 6.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -81.82 (s, 2F)     |
| 75          | 3-甲氧基苯基          | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-<br>(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮     | 347.2                      | A: 8.26<br>B: 7.99       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.69 (q, J=8.5 Hz, 4H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.81 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 3H)                                 |
| 76          | 苯乙基              | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-苯<br>乙基-1H-咪唑-2(3H)-酮               | 331.2                      | G: 13.12<br>H: 12.25     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13.02 (s, 1H), 8.06 (br. s., 2H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 7.01 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.4 Hz, 2H)   |
| 77          | 3-氟-5-甲氧基苯基      | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-<br>(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑<br>-2(3H)-酮 | 365.2                      | A: 8.68<br>B: 8.38       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.95 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.09 (br. s., 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.80 - 6.65 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -111.35 (s, F) |



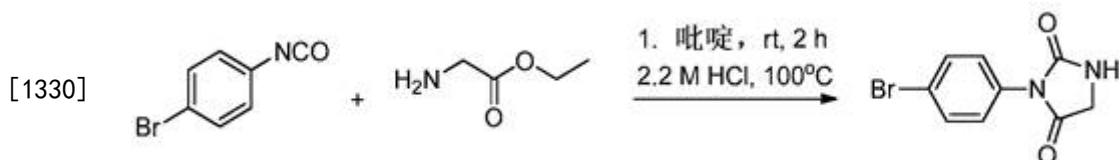
[1325]

| 实施<br>例 | R           | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|---------|-------------|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 78      | 2-氟-3-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.2                      | G: 12.63<br>H: 11.81     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.77 - 7.60 (m, 4H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 6.75 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -141.12 (s, F)                                       |
| 79      | 2-氟-5-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.2                      | G: 13.19<br>H: 12.32     | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.98 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 2H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.17 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, J=3.0, 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -129.21 (s, F) |

- [1326] 实施例80
- [1327] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

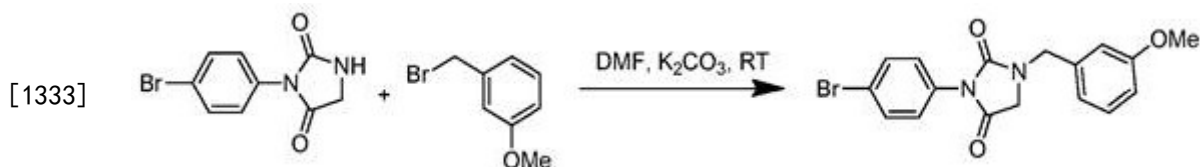


[1329] 实施例80A: 3-(4-溴苯基)咪唑烷-2,4-二酮



[1331] 向1-溴-4-异氰酸酯基苯 (500 mg, 2.53 mmol) 于吡啶 (9 mL) 中的溶液中添加2-氨基乙酸乙酯, HCl (352 mg, 2.53 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时, 然后浓缩成黄色胶质固体。将固体在100℃下于2M HCl水溶液 (10 mL) 中加热过夜, 然后冷却至室温。将混合物用水稀释, 然后通过过滤收集所得沉淀物, 用水和石油醚洗涤并干燥, 以得到500 mg作为白色固体的实施例80A, 其未经进一步纯化即使用。MS (ESI)  $m/z$ : 255.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[1332] 实施例80B: 3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

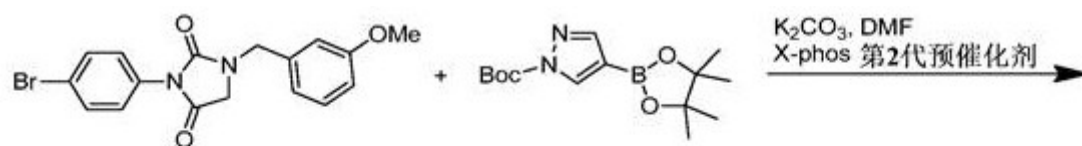


[1334] 向实施例80A (150 mg, 0.588 mmol) 于DMF (3 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 mg, 0.882 mmol) 和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯 (118 mg, 0.588 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用水稀释, 然后通过过滤收集所得沉淀物。将固体用水和石油醚洗涤并干燥, 以得到170 mg作为灰白色固体的实施例80B, 其未经进一步纯化即使用。

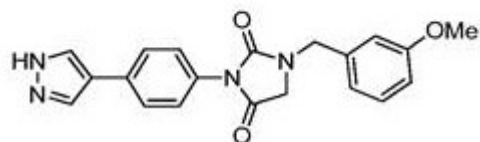
MS (ESI)  $m/z$ : 375.5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

[1335] DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.70 (d,  $J=9.0$  Hz, 2H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 6.96 - 6.85 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

[1336] 实施例80



[1337]



[1338] 向实施例80B (100 mg, 0.267 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (118 mg, 0.400 mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (111 mg, 0.800 mmol)。将混合物用N<sub>2</sub>脱气, 然后添加第2代XPhos预催化剂 (12.6 mg, 0.016 mmol) 并将混合物再次脱气。将混合物在100℃下加热过夜, 然后冷却

至室温并过滤。滤液通过制备型HPLC纯化,以得到18 mg实施例80。

[1339] MS(ESI)  $m/z$ : 363.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13.00 (br. s., 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.69 - 7.75 (m, 2 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 6.92 - 6.97 (m, 2 H) 6.87 - 6.91 (m, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H); HPLC RT = 1.22 min (方法 E), 1.25 min (方法 F).

[1340] 表4中的以下实施例以类似于实施例80的方式制备。

[1341]

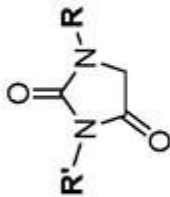
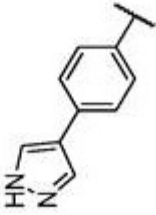
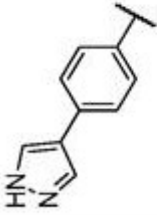
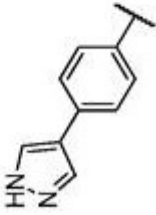


表 4

| 实<br>施<br>例 | R     | R' | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------|----|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 81          | 3-氟苯基 |    | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-(3-氟苯基)咪唑烷-2,4-<br>二酮 | 351.2                      | E: 1.23<br>F: 1.26       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 7.43 (td, J=7.89, 6.12 Hz, 1 H) 7.37 (q, J=4.20 Hz, 2 H) 7.19 - 7.27 (m, 2 H) 7.11 - 7.17 (m, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H);<br><sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -112.99 |
| 82          | 2-氯苯基 |    | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-<br>二酮 | 367.2                      | E: 1.35<br>F: 1.38       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.11 (br. s., 2 H) 7.70 - 7.75 (m, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 4 H) 4.68 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H)  |

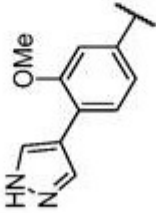
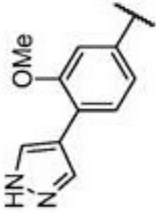
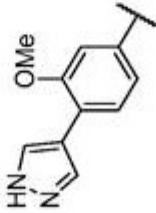
[1342]

| 实<br>施<br>例 | R           | R'   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------------|--|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 83          | 2,5-二氟苯基    |   | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-(2,5-二氟苯基)咪唑烷-<br>2,4-二酮    | 369.2                      | E: 1.27<br>F: 1.29       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (s, 1 H) 8.10 (s, 2 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 3 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 4.62 (s, 2 H) 4.11 (s, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.326, -124.026.           |
| 84          | 3-氟-5-甲氧基苯基 |   | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-(3-氟-5-甲氧基苯基)咪<br>唑烷-2,4-二酮 | 381.2                      | E: 1.31<br>F: 1.33       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 6.73 - 6.85 (m, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 3.79 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -101.44 |
| 85          | 苯乙基         |  | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮               | 347.2                      | E: 1.26<br>F: 1.29       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.67 - 7.72 (m, 2 H) 7.21 - 7.37 (m, 7 H) 4.11 (s, 2 H) 3.61 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.90 (t, J=7.44 Hz, 2 H)  |

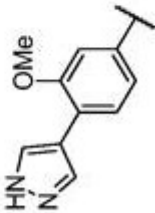
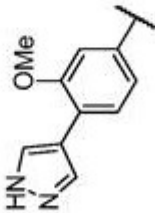
[1343]

| 实<br>施<br>例 | R     | R' | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|-------|----|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 86          | 2-氟苄基 |    | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-(2-氟苄基)咪唑烷-2,4-<br>二酮  | 351.2                      | E: 1.21<br>F: 1.24       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.99 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.68 - 7.73 (m, 2 H) 7.48 (td, J=7.73, 1.66 Hz, 1 H) 7.33 - 7.43 (m, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.54 |
| 87          | 苄基    |    | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>1-苄基咪唑烷-2,4-二酮           | 333.2                      | E: 1.19<br>F: 1.23       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, methanol-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.09 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.39 - 7.45 (m, 5 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 4.67 (s, 2 H) 4.02 (s, 2 H)  |
| 88          | 苄基    |    | 1-苄基-3-(3-甲氧基-4-<br>(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑<br>烷-2,4-二酮 | 363.2                      | E: 1.23<br>F: 1.26       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.29 - 7.43 (m, 5 H) 7.10 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.19, 1.91 Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H)  |

[1344]

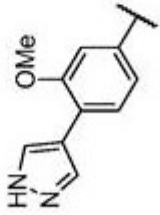
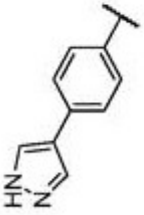
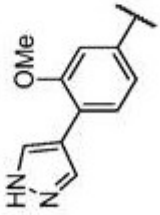
| 实<br>施<br>例 | R     | R'  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|-------|---|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 89          | 2-氯苄基 |    | 1-(2-氯苄基)-3-(3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪<br>唑烷-2,4-二酮      | 397.2                      | E: 1.38<br>F: 1.42       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.09 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.49 - 7.56 (m, 2 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.11 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.22, 1.95 Hz, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H)   |
| 90          | 3-氟苄基 |    | 1-(3-氟苄基)-3-(3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪<br>唑烷-2,4-二酮      | 381.2                      | E: 1.27<br>F: 1.31       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.43 (td, J=7.87, 6.09 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 2 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 6.99 (dd, J=8.19, 1.91 Hz, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.21                                    |
| 91          | 2-氟苄基 |  | 1-(2-氟苄基)-3-(3-甲氧基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪<br>唑烷-2,4-二酮, TFA | 381.2                      | E: 1.25<br>F: 1.29       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.70 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.49 (td, J=7.73, 1.54 Hz, 1 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.09 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=8.22, 1.94 Hz, 1 H) 4.64 (s, 2 H) 4.08 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.797, -118.487 |

[1345]

| 实<br>施<br>例 | R        | R'   | 名 称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|----------|--|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 92          | 2,5-二氟苯基 |   | 1-(2,5-二氟苯基)-3-(3-甲<br>氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)咪唑烷-2,4-二酮, TFA | 399.2                      | E: 1.28<br>F: 1.32       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.41 (ddd, J=8.94, 5.84, 3.17 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.18 - 7.26 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.94 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.22, 1.95 Hz, 1 H) 4.63 (s, 2 H) 4.12 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -75.068, -118.543, -124.225. |
| 93          | 3-甲氧基苯基  |  | 3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苯基)-1-(3-甲氧基苯<br>基)咪唑烷-2,4-二酮, TFA  | 393.2                      | E: 1.25<br>F: 1.29       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.28 - 7.34 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.22, 1.94 Hz, 1 H) 6.91 - 6.96 (m, 2 H) 6.86 - 6.91 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.04 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H)  |



[1346]

| 实施<br>例 | R               | R'  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|---------|-----------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 94      | 3-氟-5-<br>甲氧基苄基 |    | 1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-<br>(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮,<br>TFA | 399.2                      | E: 1.34<br>F: 1.38       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.71 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=1.95 Hz, 1 H) 6.99 (dd, J=8.19, 1.98 Hz, 1 H) 6.74 - 6.85 (m, 3 H) 4.55 (s, 2 H) 4.07 (s, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 3.79 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -74.886, -111.653            |
| 95      | 1-苄基乙基          |    | 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-<br>1-(1-苄基乙基)咪唑烷-<br>2,4-二酮                    | 347.2                      | E: 1.30<br>F: 1.32       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.09 (s, 2 H) 7.66 - 7.72 (m, 2 H) 7.37 - 7.44 (m, 4 H) 7.27 - 7.36 (m, 3 H) 5.30 (q, J=7.09 Hz, 1 H) 4.24 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 3.85 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 1.58 (d, J=7.15 Hz, 3 H)  |
| 96      | 1-苄基乙基          |  | 3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苄基)-1-(1-苄基乙基)<br>咪唑烷-2,4-二酮              | 377.2                      | E: 1.35<br>F: 1.36       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.09 (s, 2 H) 7.70 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 4 H) 7.30 - 7.35 (m, 1 H) 7.10 (d, J=1.88 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.22, 1.95 Hz, 1 H) 5.32 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=17.57 Hz, 1 H) 3.97 (s, 1 H) 3.88 (s, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 1.60 (d, J=7.15 Hz, 3 H) |

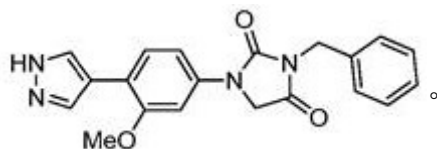
[1347]

| 实 施 例 | R    | R'  | 名 称                                       | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------|------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 97    | 苯基乙基 |  | 3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮 | 377.2                      | E: 1.31<br>F: 1.30       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.08 (s, 2 H) 7.69 (d, J=8.16 Hz, 1 H) 7.29 - 7.38 (m, 3 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 6.91 (dd, J=8.16, 1.95 Hz, 1 H) 4.12 (s, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.61 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.91 (t, J=7.47 Hz, 2 H). |

[1348] 实施例98

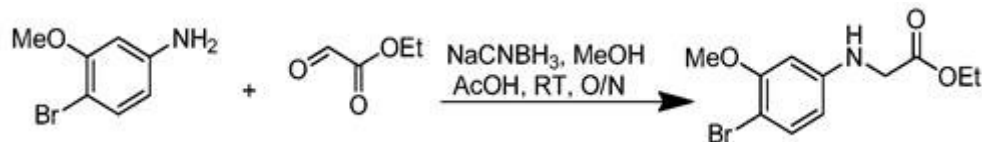
[1349] 3-苄基-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) 咪唑烷-2,4-二酮

[1350]



[1351] 实施例98A:2-((4-溴-3-甲氧基苯基)氨基)乙酸乙酯

[1352]



[1353] 向4-溴-3-甲氧基苯胺 (2.50 g, 12.4 mmol) 和2-氧代乙酸乙酯 (2.94 mL, 14.9 mmol) 于甲醇 (30 mL) 中的溶液中添加氰基硼氢化钠 (1.17 g, 18.6 mmol) 和乙酸 (0.708 mL, 12.4 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩以移除甲醇。将产物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和, 然后通过过滤收集所得沉淀物并用水和石油醚洗涤。产物通过快速色谱 (0-100% EtOAc/Hex) 纯化, 以得到2.00 g作为白色固体的实施例98A。

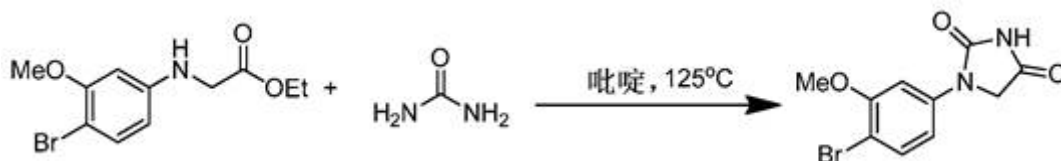
MS(ESI) *m/z*: 288.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

[1354]

7.18 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H) 6.34 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H) 6.18 - 6.20 (m, 1H) 6.08 (dd, *J* = 11.5, 3.6 Hz, 1 H) 4.12 (q, *J* = 9.5 Hz, 2 H) 3.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3H) 1.20 (t, *J* = 9.5 Hz, 3 H).

[1355] 实施例98B:1-(4-溴-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[1356]



[1357] 向实施例98A (2.00 g, 6.94 mmol) 于吡啶 (10 mL) 中的溶液中添加脲 (1.04 g, 17.4 mmol)。将混合物在125°C下加热50小时, 然后冷却至室温并用石油醚处理。通过过滤收集所得沉淀物。将固体再溶解于DCM中并用石油醚处理以得到沉淀物, 沉淀物通过过滤收集, 以得到1.90 g作为白色固体的实施例98B。

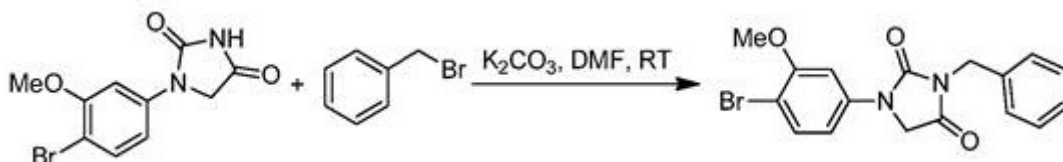
MS(ESI) *m/z*: 285.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.53

[1358]

(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84 (s, 3H).

[1359] 实施例98C:3-苄基-1-(4-溴-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮

[1360]



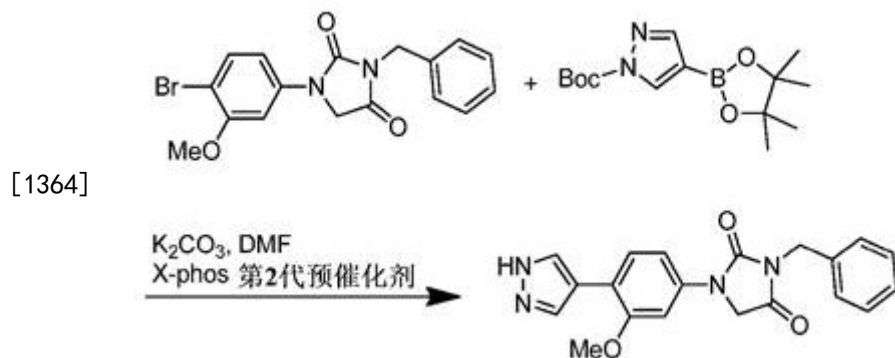
[1361] 向实施例98B (200 mg, 0.702 mmol) 于DMF (2 mL) 中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg, 1.052 mmol) 和苄基溴 (120 mg, 0.702 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时, 然后用水稀释, 以得到沉淀物, 收集沉淀物。将固体用水和石油醚洗涤并干燥, 以得到120 mg作为黄

色固体的实施例98C。

MS(ESI)  $m/z$ : 375.5 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

[1362] (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.57 (d,  $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.48 (d,  $J$ =2.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 5H), 7.12 (dd,  $J$ =9.0, 2.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[1363] 实施例98



[1365] 向实施例98A (120 mg, 0.32 mmol) 于DMF (3 mL) 和水 (0.3 mL) 中的溶液中添加 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (113 mg, 0.384 mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 mg, 0.959 mmol)。将混合物用N<sub>2</sub>脱气, 然后添加第2代XPhos预催化剂 (15.1 mg, 0.019 mmol)。将混合物再次脱气, 然后在100℃下过夜。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯相用水和盐水溶液洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到4 mg实施例98。

MS(ESI)  $m/z$ : 363.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.09 (br. s., 1 H)

[1366] 7.93 (br. s., 1 H) 7.63 (d,  $J$ =8.41 Hz, 1 H) 7.48 (d,  $J$ =2.20 Hz, 1 H) 7.37 (d,  $J$ =4.45 Hz, 4 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.15 (dd,  $J$ =8.47, 2.26 Hz, 1 H) 4.67 (s, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 3.89 (s, 3 H); HPLC RT = 1.44 min (方法 E), 1.45 min (方法 F).

[1367] 表5中的以下实施例以类似于实施例98的方式制备。

[1368]

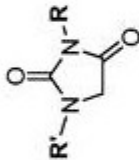
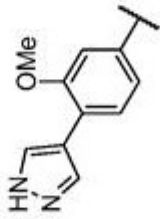
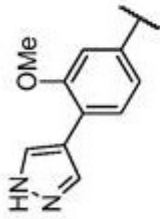
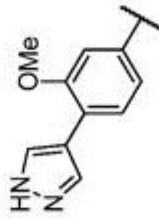


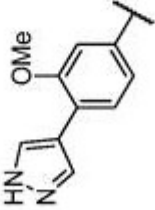
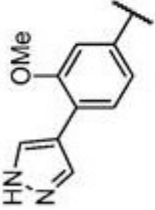
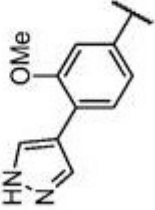
表 5

| 实<br>施<br>例 | R     | R' | 名<br>称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------|----|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 99          | 2-氟苄基 |    | 3-(2-氟苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苄基)咪唑烷-2,4-二酮 | 381.2                      | E: 1.45<br>F: 1.46       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.64 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.47 (d, J=2.13 Hz, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 2 H) 7.13 - 7.26 (m, 3 H) 4.72 (s, 2 H) 4.64 (s, 2 H) 3.89 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.21                      |
| 100         | 3-氟苄基 |    | 3-(3-氟苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苄基)咪唑烷-2,4-二酮 | 381.2                      | E: 1.49<br>F: 1.49       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.64 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.36 - 7.45 (m, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 2 H) 7.10 - 7.17 (m, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 4.63 (s, 2 H) 3.89 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.16 |

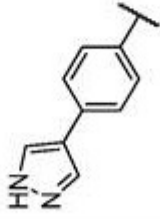
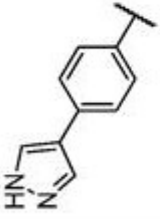
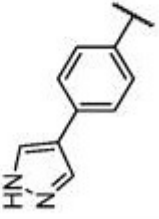
[1369]

| 实<br>施<br>例 | R               | R'  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|-----------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 101         | 3-氟-5-<br>甲氧基苄基 |    | 3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-1-<br>(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯基)咪唑烷-2,4-二酮 | 411.2                      | E: 1.53<br>F: 1.54       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84<br>(br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.64 (d,<br>J=8.47 Hz, 1 H) 7.48 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.15<br>(dd, J=8.47, 2.20 Hz, 1 H) 6.74 - 6.79 (m, 3 H)<br>4.64 (s, 4 H) 3.89 (s, 3 H) 3.78 (s, 3 H); <sup>19</sup> F<br>NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -111.53 |
| 102         | 2,6-二氟苄基        |    | 3-(2,6-二氟苄基)-1-(3-甲氧<br>基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)<br>咪唑烷-2,4-二酮    | 399.2                      | E: 1.43<br>F: 1.44       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83<br>(br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.62 (d,<br>J=8.47 Hz, 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.09 -<br>7.15 (m, 3 H) 4.74 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H) 3.88<br>(s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -<br>113.79                                    |
| 103         | 苯乙基             |  | 1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-<br>基)苯基)-3-苯乙基咪唑烷-<br>2,4-二酮           | 377.2                      | E: 1.51<br>F: 1.52       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84<br>(br. s., 1 H) 8.09 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.63 (d,<br>J=8.47 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.30<br>- 7.35 (m, 2 H) 7.23 - 7.28 (m, 3 H) 7.14 (dd,<br>J=8.47, 2.26 Hz, 1 H) 4.52 (s, 2 H) 3.89 (s, 3<br>H) 3.67 - 3.72 (m, 2 H) 2.89 - 2.94 (m, 2 H)              |

[1370]

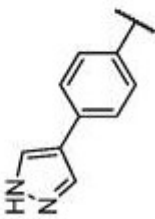
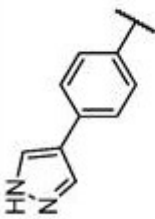
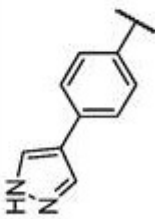
| 实<br>施<br>例 | R       | R'  | 名<br>称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|---------|---|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 104         | 2-氯苄基   |    | 3-(2-氯苄基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苄基)咪唑烷-2,4-二酮      | 397.2                      | E: 1.56<br>F: 1.58       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (s, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.65 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.33 - 7.41 (m, 3 H) 7.17 (dd, J=8.50, 2.23 Hz, 1 H) 4.74 (s, 2 H) 4.68 (s, 2 H) 3.89 (s, 3 H)   |
| 105         | 3-甲氧基苄基 |    | 1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-3-(3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮 | 393.2                      | E: 1.45<br>F: 1.46       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.47 (s, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.15 (dd, J=8.47, 2.20 Hz, 1 H) 6.90 - 6.95 (m, 2 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 4.64 (s, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H)                    |
| 106         | 1-苯基乙基  |  | 1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-3-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-二酮     | 377.2                      | E: 1.56<br>F: 1.57       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.62 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 3 H) 7.34 - 7.40 (m, 2 H) 7.26 - 7.32 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=8.50, 2.23 Hz, 1 H) 5.34 (q, J=7.40 Hz, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 1.82 (d, J=7.20 Hz, 3 H) |

[1371]

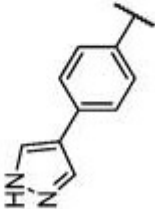
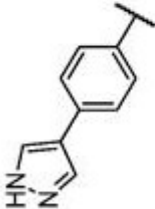
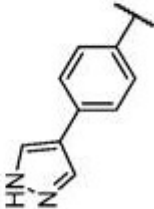
| 实施<br>例 | R               | R'  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|---------|-----------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 107     | 3-氟-5-<br>甲氧基苄基 |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪<br>唑烷-2,4-二酮 | 381.2                      | E: 1.37<br>F: 1.51       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.92 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 4 H) 6.73 - 6.79 (m, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 3.76 - 3.78 (m, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -111.54            |
| 108     | 2,6-二氟苄基        |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(2,6-二氟苄基)咪唑烷-<br>2,4-二酮    | 369.2                      | E: 1.26<br>F: 1.41       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.92 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.56 - 7.65 (m, 4 H) 7.43 (tt, J=8.43, 6.60 Hz, 1 H) 7.07 - 7.15 (m, 2 H) 4.73 (s, 2 H) 4.55 (s, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.77 |
| 109     | 1-苯基乙基          |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(1-苯基乙基)咪唑烷-2,4-<br>二酮      | 347.2                      | E: 1.40<br>F: 1.54       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.91 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 4 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 5.33 (q, J=7.22 Hz, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 2 H) 1.80 (d, J=7.34 Hz, 3 H).         |



[1372]

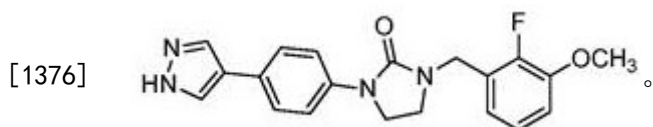
| 实<br>施<br>例 | R       | R'   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR  |
|-------------|---------|--|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 110         | 苯基      |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-苯基咪唑烷-2,4-二酮            | 333.2                      | E: 1.27<br>F: 1.42       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.91 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 4 H) 7.41 - 7.45 (m, 2 H) 7.33 - 7.38 (m, 2 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 5.33 (q, J=7.22 Hz, 1 H) 4.48 - 4.58 (m, 2 H) 1.80 (d, J=7.34 Hz, 3 H) |
| 111         | 2-氯苯基   |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(2-氯苯基)咪唑烷-2,4-二<br>酮   | 367.1                      | E: 1.46<br>F: 1.55       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.05 (s, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 4 H) 7.48 - 7.51 (m, 1 H) 7.31 - 7.39 (m, 3 H) 4.72 (s, 2 H) 4.64 (s, 2 H)  |
| 112         | 3-甲氧基苯基 |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-<br>2,4-二酮 | 363.2                      | E: 1.32<br>F: 1.43       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.04 (br. s., 2 H) 7.58 - 7.66 (m, 4 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 3 H) 4.62 (s, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H)   |

[1373]

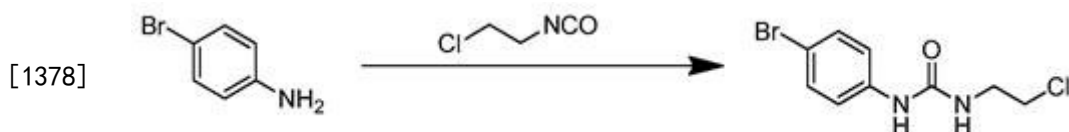
| 实施<br>例 | R        | R'   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|---------|----------|--|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 113     | 苯乙基      |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-苯乙基咪唑烷-2,4-二酮            | 347.2                      | E: 1.39<br>F: 1.49       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.95 (br.s, 1 H) 8.22 (s, 2 H) 7.56 - 7.65 (m, 4 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 7.20 - 7.26 (m, 3 H) 4.48 (s, 2 H) 3.68 (dd, J=8.38, 6.81 Hz, 2 H) 2.90 (t, J=7.56 Hz, 2 H)  |
| 114     | 3-氟苯基    |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(3-氟苯基)咪唑烷-2,4-二酮        | 351.2                      | E: 1.36<br>F: 1.46       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.92 (s, 1 H) 8.04 (s, 2 H) 7.59 - 7.66 (m, 4 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.16 - 7.21 (m, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 4.68 (s, 2 H) 4.60 (s, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -113.17   |
| 115     | 2,5-二氟苯基 |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-<br>3-(2,5-二氟苯基)咪唑烷-<br>2,4-二酮 | 369.2                      | E: 1.36<br>F: 1.46       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.93 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.59 - 7.66 (m, 4 H) 7.24 - 7.32 (m, 2 H) 7.16 - 7.23 (m, 1 H) 4.69 (s, 2 H) 4.59 (s, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -118.54, -123.68 |

[1374] 实施例116

[1375] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1377] 实施例116A:1-(4-溴苯基)-3-(2-氯乙基)脲



[1379] 在0℃下,向4-溴苯胺(5.00 g,29.1 mmol)于二氯甲烷(80 mL)中的混合物中缓慢添加1-氯-2-异氰酸酯基乙烷(2.98 mL,34.9 mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩。将粗产物混合物通过用石油醚研磨来纯化,以得到6.00 g作为灰白色固体的实施例116A (74%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 277.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

[1380] (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 4H), 6.44 (t, *J*=5.8 Hz, 1H), 3.65 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.41 (q, *J*=6.0 Hz, 2H).

[1381] 实施例116B:1-(4-溴苯基)咪唑烷-2-酮

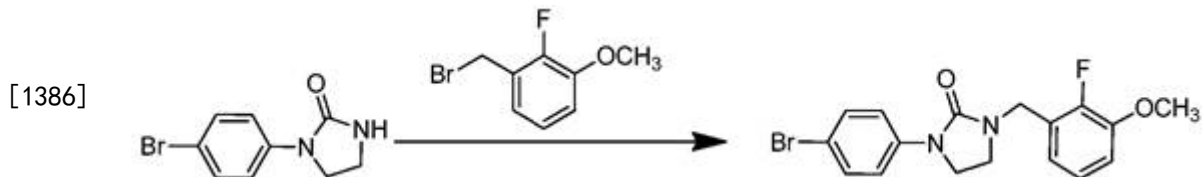


[1383] 向实施例116A (8.00 g, 28.8 mmol) 于THF (100 mL) 中的冰冷的混合物中经30分钟分数份添加氢化钠 (2.08 g, 860 mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时, 然后用冰淬灭并稀释于乙酸乙酯中。将有机层分离并用水和盐水洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并浓缩。该粗产物通过用石油醚研磨来纯化, 以得到作为灰白色固体的实施例116B (5.00 g, 72%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 241.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

[1384] (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.61 - 7.35 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.82 (dd, *J*=9.1, 6.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.35 (m, 2H).

[1385] 实施例116C: 1-(4-溴苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

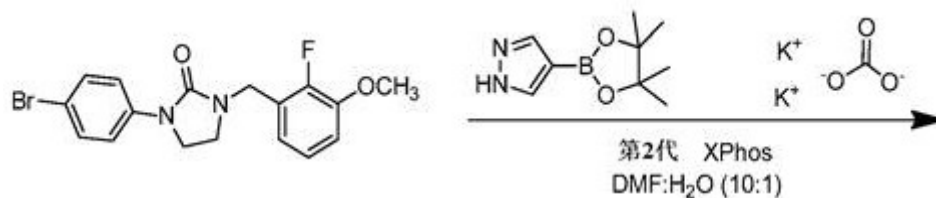


[1387] 在0℃下,向实施例116B (0.200 g,0.830 mmol)于THF (10 mL)中的混合物中添加氢化钠(0.050 g,2.07 mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后冷却至0℃并用1-(溴甲基)-2-氟-3-甲氧基苯(0.363 g,1.66 mmol)处理。将混合物在70℃下加热4小时。将反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离并用水和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )并浓缩。将该粗产物通过用乙醚研磨来纯化,以得到0.180 g (55%产率)作为灰白色固体的实施例116C。

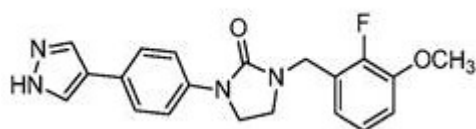
MS(ESI)  $m/z$ : 379.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7.58

[1388] - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.38 (dd,  $J=7.3, 8.8$  Hz, 2H).

[1389] 实施例116



[1390]



[1391] 根据制备实施例98的程序, 实施例116C (100 mg, 0.264 mmol) 得到20 mg (20%产率) 作为灰白色固体的实施例116。

MS(ESI)  $m/z$ : 367.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J=8.8, 4.8$  Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 5H), 3.43 - 3.35 (m, 2H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -141.10 (s, 1F); HPLC RT = 8.87 min (方法 A), 8.64 min (方法 B).

[1392]

[1393] 表6中的以下实施例以类似于实施例116的方式制备。

[1394]

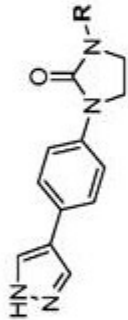


表 6

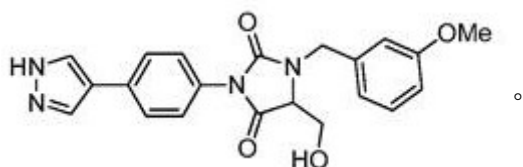
| 实<br>施<br>例 | R           | 名<br>称                                     | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------------|-------------|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 117         | 3-氟-4-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 367.0                      | A: 8.80<br>B: 8.56       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.87 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 5H), 3.37 (s, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -135.24                                |
| 118         | 3-氟-5-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 367.0                      | A: 9.33<br>B: 9.00       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 6.79 - 6.67 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (d, J=8.0 Hz, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -111.56 |
| 119         | 5-氟-2-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 367.0                      | A: 9.33<br>B: 9.04       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 6.79 - 6.67 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (d, J=8.0 Hz, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -123.80 |

[1395]

| 实 施 例 | R           | 名 称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.) | NMR   |
|-------|-------------|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 120   | 2-氟-5-甲氧基苄基 | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 367.0                      | A: 9.08<br>B: 8.76       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.87 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (dd, J=9.5, 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (376MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -129.64 |

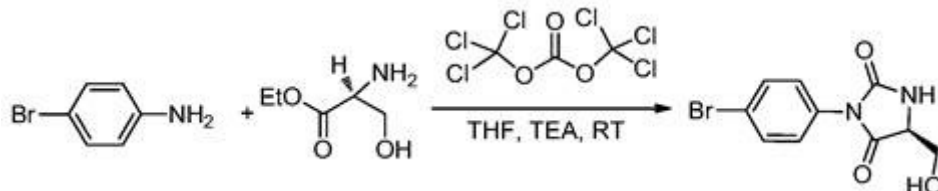
[1396] 实施例121:3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

[1397]



[1398] 实施例121A: (S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)咪唑烷-2,4-二酮

[1399]



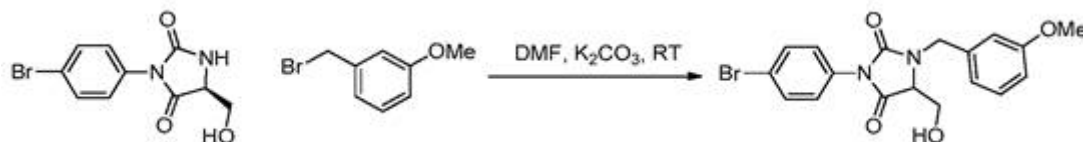
[1400] 在0℃下,向4-溴苯胺(500 mg,2.91 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加三光气(431 mg,1.45 mmol),随后逐滴添加TEA (1.22 mL,8.72 mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-2-氨基-3-羟基丙酸乙酯(387 mg,2.91 mmol)和TEA (1.22 mL,8.72 mmol)于THF (10 mL)中的悬浮液。将混合物在室温下搅拌2.5小时,然后浓缩。将残余物用水处理并过滤所得悬浮液。将滤液用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩,以得到300 mg (21%产率)作为灰白色固体的实施例121A。

MS(ESI) *m/z*: 285.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.46

[1401] (s, 1H), 7.73 - 7.60 (m, 2H), 7.32 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.20 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.23 (t, *J*=2.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H).

[1402] 实施例121B: 3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

[1403]

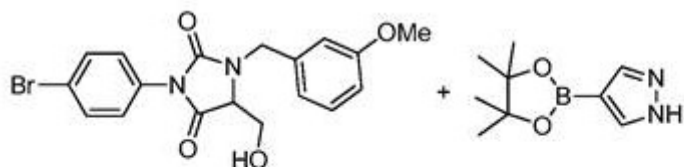


[1404] 向实施例121A (200 mg,0.702 mmol)于DMF (5 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg,1.05 mmol)和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(141 mg,0.702 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并浓缩。产物通过快速色谱(0-100% EtOAc/Hex)纯化,以得到150 mg (46%产率)作为白色固体的实施例121B。

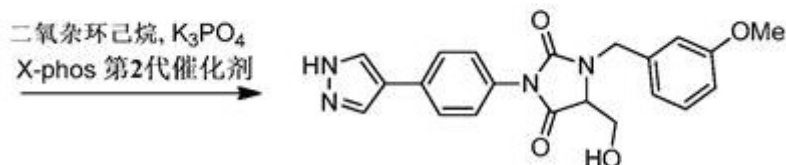
MS(ESI) *m/z*: 405.1 (M+H)<sup>+</sup>;

[1405] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.70 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.28 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 6.87 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.28 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

[1406] 实施例121



[1407]



[1408] 根据制备实施例98的程序,实施例121B (150 mg, 0.370 mmol) 得到25 mg (17%产率) 作为黄色固体的实施例121。

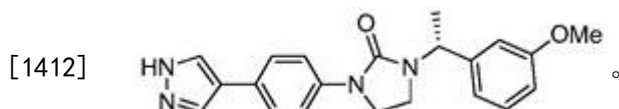
MS(ESI)  $m/z$ : 367.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.92 (br. s., 1 H)

8.25 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.34 (d,  $J$ =8.60 Hz, 2 H) 7.29 (t,  $J$ =8.06

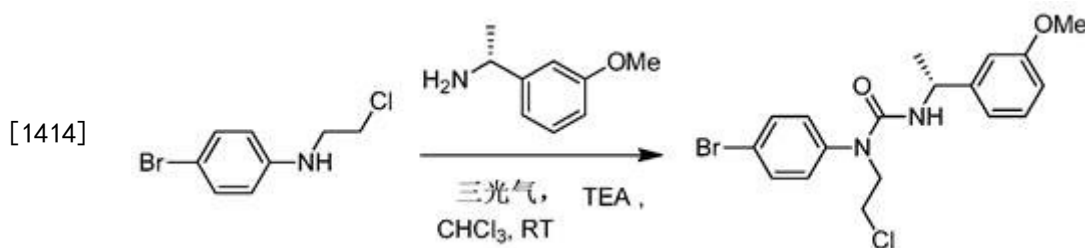
[1409] Hz, 1 H) 6.94 - 6.98 (m, 2 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 5.29 (t,  $J$ =5.24 Hz, 1 H) 4.89 (d,  $J$ =15.81 Hz, 1 H) 4.31 (d,  $J$ =15.81 Hz, 1 H) 4.09 (t,  $J$ =2.23 Hz, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H); HPLC RT = 7.46 min (方法 A), 7.22 min (方法 B)。

[1410] 实施例122

[1411] (R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



[1413] 实施例122A: 制备 (R)-1-(4-溴苯基)-1-(2-氯乙基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)脲



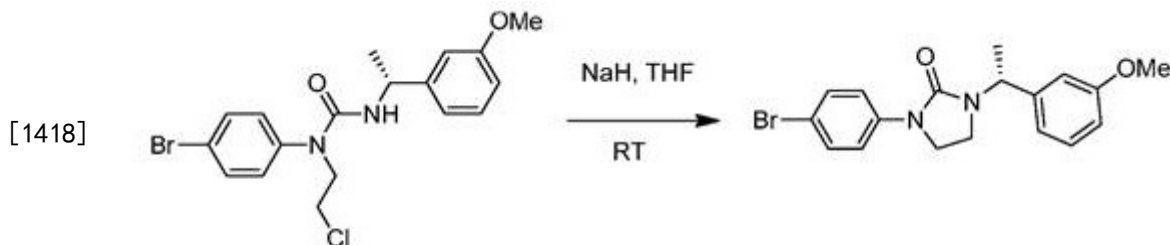
[1415] 在0℃下,在氮气气氛下,向4-溴-N-(2-氯乙基)苯胺(3 g, 12.8 mmol)和TEA(5.35 mL, 38.4 mmol)于氯仿(100 mL)中的搅拌溶液中添加三光气(4.18 g, 14.1 mmol),并使反应混合物在室温下搅拌。在2小时之后,将反应混合物再次冷却至0℃并逐滴添加(R)-1-(3-甲氧基苯基)乙胺(1.93 g, 12.8 mmol),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(100 mL)稀释,用0.1M HCl(50 mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>、盐水溶液洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并浓缩。粗产物通过CombiFlash色谱(40 g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,用20-30% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到实施例122A(2.8 g, 55%产率)白色固体。



MS(ESI)  $m/z$ : 413.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

[1416] NMR (300MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 6.82 - 6.73 (m, 3H), 4.97 (quin,  $J=7.1$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (td,  $J=6.5, 2.1$  Hz, 2H), 1.37 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

[1417] 实施例122B: 制备 (R)-1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮

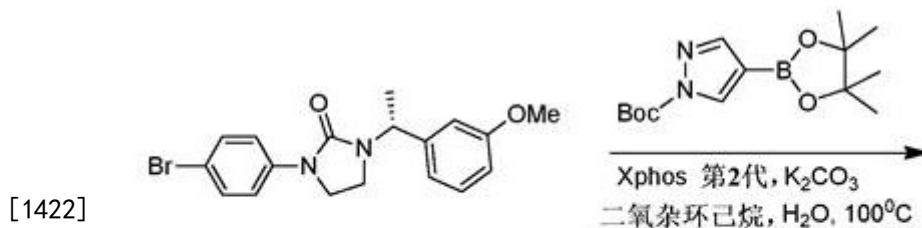


[1419] 在0℃下,向实施例122A (2.8 g, 6.80 mmol) 于THF (50 mL) 中的溶液中添加NaH (0.544 g, 13.6 mmol, 60%, 于矿物油中), 使反应混合物在室温下搅拌16小时, 用10% NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (100 mL) 淬灭并用EtOAc (2 × 50 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (1 × 50 mL) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱 (40 g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱, 用30% EtOAc/己烷洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的实施例122B (2.4 g, 71.5%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ :

[1420] 375.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿 -d)  $\delta$  ppm 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.85 (dd,  $J=8.1, 1.7$  Hz, 1H), 5.37 (q,  $J=7.4$  Hz, 1H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.46 (td,  $J=9.2, 6.2$  Hz, 1H), 3.14 (td,  $J=9.1, 6.4$  Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).

[1421] 制备 (R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



[1423] 实施例122B (400 mg, 1.066 mmol)、磷酸氢二钾 (464 mg, 2.66 mmol) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (376 mg, 1.279 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (20 mL) 和水 (0.2 mL) 的混合物中的溶液用氮气吹扫10分钟且随后装入第2代XPhos预催化剂 (25.2 mg, 0.032 mmol) 并在90℃下加热至回流2小时。将二氧杂环己烷浓缩, 将残余物用EtOAc (100 mL) 稀释, 用水、盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过制备型HPLC (方法信息: 柱: Gemini NX-C18 (100mm × 21.2mm × 5μ), 流动相A: 10 mM乙酸铵/水, 流动相B: 乙腈, 流速: 16 mL/min, 时间 (min) /%B: 0/30, 10/65) 纯

化,以得到作为白色固体的实施例122 (180 mg,45.3%产率)。

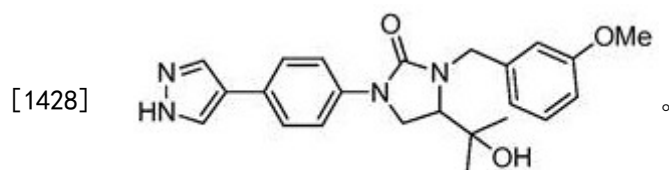
MS(ESI)  $m/z$ : 363.2 (M+H)<sup>+</sup>, 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d

[1424] ppm 12.86 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 2 H) 5.10 (q, J=7.2 Hz, 1 H) 3.76-3.79 (m, 5 H) 3.48-3.54 (m, 1 H) 3.08-3.14 (m, 1 H) 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H).

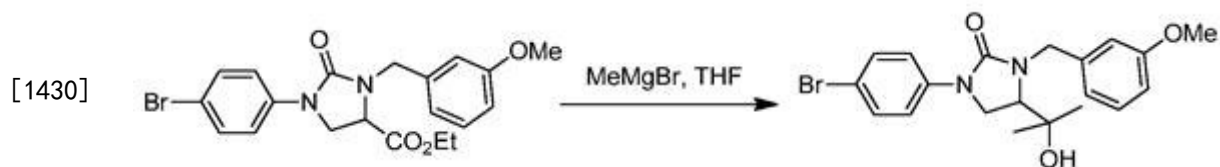
[1425] HPLC RT-14.82纯度96.99%和13.69纯度98.6%和97.6% ee,手性HPLC RT = 15.64 min,  $[\alpha]^{24.7}_D = 174.00$  (c 0.1, MeOH)。

[1426] 实施例123和124 (对映异构体1和2)

[1427] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

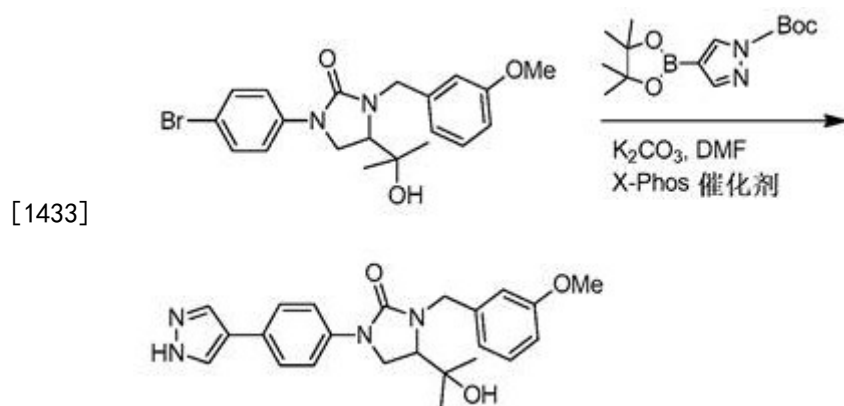


[1429] 实施例123A:制备1-(4-溴苯基)-4-(2-羟基丙-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1431] 在-20℃下,向1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯(270 mg,0.623 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加溴化甲基镁(3 M,于乙醚中)(1.039 mL, 3.12 mmol)并将反应混合物在相同温度下搅拌2小时。将反应物用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液淬灭,用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以得到作为粘稠黄色液体的实施例123A (190 mg,58%产率)。MS(ESI)  $m/z$ : 419.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[1432] 实施例123和124



[1434] 向实施例123A (190 mg,0.453 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (188 mg,1.359 mmol)和水(0.5 mL),将反应混合物用氮气吹扫10分钟且随后装入4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(200 mg,0.680 mmol)和

第2代XPhos预催化剂 (21.39 mg, 0.027 mmol), 并再次用氮气吹扫10分钟并在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却, 用水稀释, 用EtOAc (2 × 25 mL) 萃取, 将合并的有机层用水、盐水溶液洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过制备型HPLC (柱: SunFire C18 (150 × 19mm, 5μ), 溶剂A (90%水、10% ACN、0.1% HCOOH) 和溶剂B (10%水、90% ACN、0.1% HCOOH, UV 220 nm) 纯化。粗品进行SFC纯化以分离对映异构体。将级分浓缩, 以得到作为白色固体的实施例123 (对映异构体1, 38 mg, 19.5%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

[1435] ppm 12.84 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 4 H) 7.25 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 3 H) 4.79 (d, *J*=15.20 Hz, 2 H) 4.48 (d, *J*=15.39 Hz, 1 H) 3.81 - 3.91 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.50 (q, *J*=5.63 Hz, 2 H) 1.11 (d, *J*=6.04 Hz, 6 H).

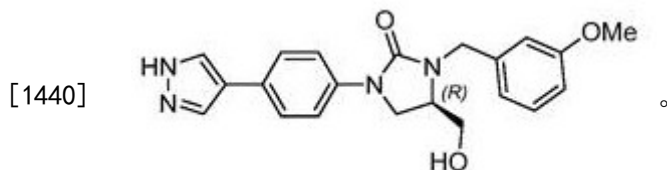
[1436] 作为白色固体的实施例124 (对映异构体2, 37 mg, 19.1%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H

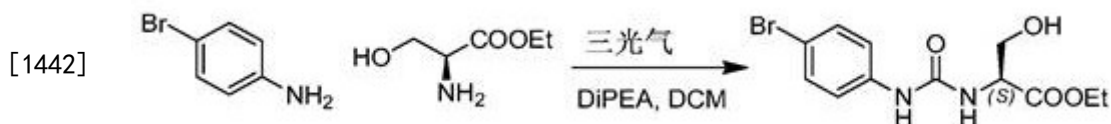
[1437] NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.74 (br. s., 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 4 H) 7.25 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 3 H) 4.79 (d, *J*=15.30 Hz, 2 H) 4.48 (d, *J*=15.30 Hz, 1 H) 3.81 - 3.90 (m, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 1.11 (d, *J*=6.04 Hz, 6 H).

[1438] 实施例125

[1439] (R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1441] 实施例125A: 制备 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-羟基丙酸乙酯



[1443] 在室温下, 在氮气下, 经10分钟时间向三光气 (3.19 g, 10.75 mmol) 于DCM (100 mL) 中的溶液中缓慢添加4-溴苯胺 (5.0 g, 29.1 mmol) 和DIPEA (5.58 mL, 32.0 mmol) 于DCM (50 mL) 中的混合物, 然后在室温下搅拌30分钟。添加 (S)-2-氨基-3-羟基丙酸乙酯、HCl (4.93 g, 29.1 mmol) 和DIPEA (10.66 mL, 61.0 mmol) 于DCM (75 mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌2.5小时。将反应混合物浓缩, 并将残余物溶解于EtOAc中并用水、盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将残余物溶解于DCM中并通过添加己烷来沉淀。将固体过滤并用己烷洗涤并干燥, 以得到作为白色固体的 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-羟基丙酸乙酯 (9.0 g, 94%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 331.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

[1444] NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.00 (s, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 5H), 6.56 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 5.18 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.80 (ddd,  $J=10.8$ , 5.0, 3.8 Hz, 1H), 3.65 (ddd,  $J=10.8$ , 5.3, 4.0 Hz, 1H), 1.21 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

[1445] 实施例125B: 制备 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯



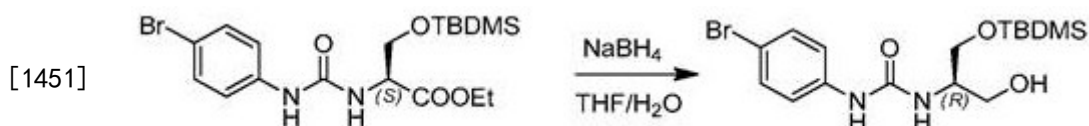
[1447] 在0℃下,向 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-羟基丙酸乙酯 (12 g, 36.2 mmol) 于 THF (250 mL) 中的溶液中添加咪唑 (4.93 g, 72.5 mmol)、TBDMS-Cl (8.19 g, 54.4 mmol) 和 DMAP (1.328 g, 10.87 mmol)。将反应物缓慢升温至室温并搅拌16小时。将反应物用 EtOAc (100 mL) 稀释,用水 (2 × 100 mL)、盐水溶液洗涤,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物通过快速色谱 (120g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,用40% EtOAc/正己烷洗脱) 纯化,以得到作为白色固体的 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯 (13.5 g, 84%产率)。

MS(ESI)

[1448]  $m/z$ : 447.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.08 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 6.47 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 4.41 (dt,  $J=8.4$ , 3.4 Hz, 1H), 4.13 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.00

[1449] (dd,  $J=10.2$ , 3.4 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J=10.2$ , 3.8 Hz, 1H), 1.21 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 9H), 0.03 (d,  $J=3.4$  Hz, 6H).

[1450] 实施例125C: 制备 (R)-1-(4-溴苯基)-3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基丙-2-基)脲

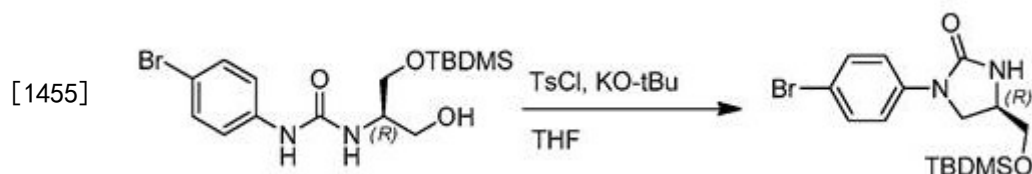


[1452] 在0℃下,向 (S)-2-(3-(4-溴苯基)脲基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯 (8.75 g, 19.64 mmol) 于 THF (100 mL) 中的溶液中添加 NaBH<sub>4</sub> (2.230 g, 58.9 mmol) 和水 (50 mL)。使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应物缓慢用水 (100 mL) 淬灭,用 EtOAc (2 × 100 mL) 萃取。将有机相用盐水洗涤,经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。粗产物通过快速色谱 (120g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,用40% EtOAc/正己烷洗脱) 纯化,以得到作为白色胶质固体的 (R)-1-(4-溴苯基)-3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基丙-2-基)脲 (6.0 g, 76%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 405.1

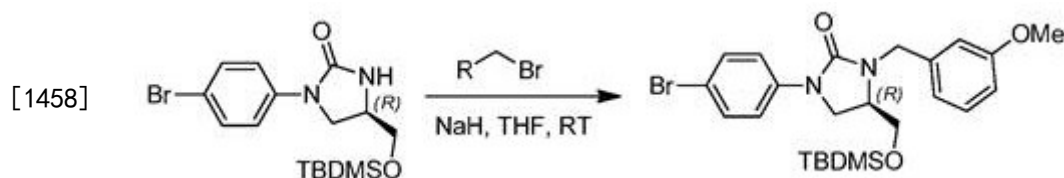
[1453] (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.78 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 6.01 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 4.79 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H), 3.66 - 3.36 (m, 5H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[1454] 实施例125D:制备(R)-1-(4-溴苯基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)咪唑烷-2-酮



[1456] 在0℃下,向(R)-1-(4-溴苯基)-3-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-羟基丙-2-基)脲(1.0 g, 2.479 mmol)于THF (60 mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(0.668 g, 5.95 mmol),随后添加对甲苯磺酰氯(0.567 g, 2.97 mmol)。将混合物在0℃下搅拌40分钟。将反应物升温至室温并经由CELITE® 垫过滤,用THF冲洗CELITE® 垫。浓缩滤液。粗产物通过快速色谱(40g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,用100% EtOAc/正己烷洗脱)纯化,以得到作为白色固体的(R)-1-(4-溴苯基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)咪唑烷-2-酮(500 mg, 52.3% 产率)。MS (ESI) *m/z*: 385.6 (M+H)<sup>+</sup>。

[1457] 实施例125E:制备(R)-1-(4-溴苯基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1459] 在0℃下,经10分钟向实施例125D (520 mg, 1.349 mmol)于THF (20 mL)中的溶液中逐份添加NaH (108 mg, 2.70 mmol, 60%, 于矿物油中)。然后添加1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(353 mg, 1.754 mmol)并将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物用甲醇淬灭,在减压下浓缩。粗产物通过快速色谱(40g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,用100%己烷持续3 min; 0-100% EtOAc/己烷持续30 min进行洗脱)纯化,以得到作为白色胶质固体的实施例125E (580 mg, 85%产率)。

MS (ESI) *m/z*: 507.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.56

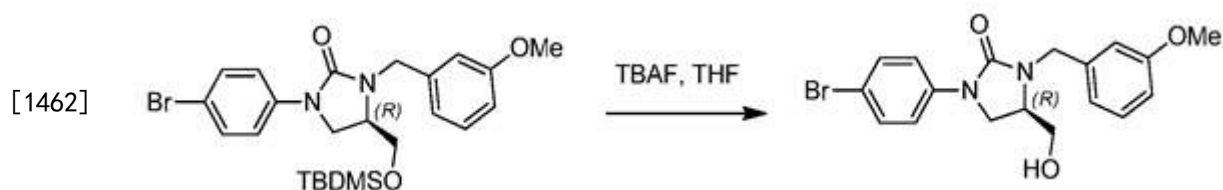
- 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.88 - 6.85

[1460] (m, 1H), 4.75 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.84 -

3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 1H),

0.85 (s, 9H), 0.05 (d, *J*=5.5 Hz, 6H).

[1461] 实施例125F:制备(R)-1-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

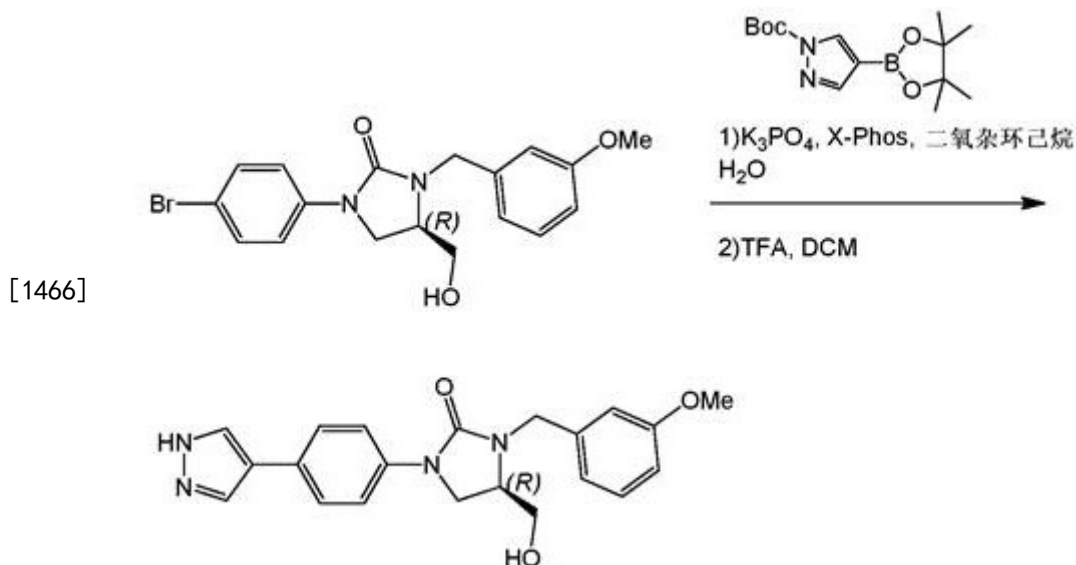


[1463] 在室温下,向实施例125E (580 mg, 1.147 mmol)于THF (15 mL)中的溶液中添加

TBAF (1 M, 于THF中) (1.61 mL, 1.61 mmol) 并搅拌3小时。将反应混合物用EtOAc稀释, 用10% NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将粗产物用DCM/己烷再结晶, 以得到作为白色固体的实施例125F (280 mg, 62.5%产率)。

[1464] MS(ESI) *m/z*: 393.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 6.90 - 6.83 (m, 3H), 4.99 (t, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 3H), 3.52 - 3.46 (m, 1H).

[1465] 实施例125



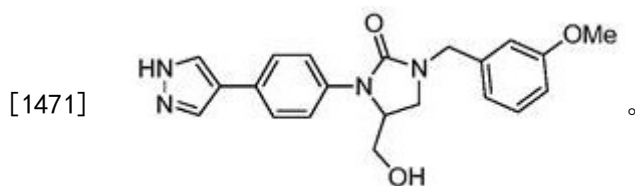
[1467] 向实施例125F (100 mg, 0.256 mmol) 于二氧杂环己烷 (8 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (113 mg, 0.383 mmol)、磷酸三钾 (109 mg, 0.511 mmol) 和水 (1 mL)。将反应混合物用氮气吹扫10分钟且然后添加第2代XPhos预催化剂 (12.07 mg, 0.015 mmol) 并用氮气再次吹扫10分钟。将混合物在80℃下加热3小时。将反应物冷却至室温并用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将粗产物溶解于DCM (8 mL) 中并添加TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物浓缩至干燥并通过制备型HPLC纯化来纯化, 以得到作为白色固体的实施例125 (26 mg, 27%产率)。

[1468] MS(ESI) *m/z*: 379.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.11 (br. s., 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 4 H) 7.49 - 7.58 (m, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 3 H) 5.24 (t, *J*=5.26 Hz, 1 H) 4.94 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 4.45 (d, *J*=15.65 Hz, 1 H) 4.11 - 4.21 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.81 - 3.91 (m, 3 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H). HPLC RT = 7.74 min, 99.89% (方法 A), HPLC RT = 7.42 min, 99.93% (方法 B). 100% ee, 手性 HPLC RT = 8.81 min. [α]<sub>D</sub><sup>25.2</sup> = -128.00 (c 0.1, MeOH).

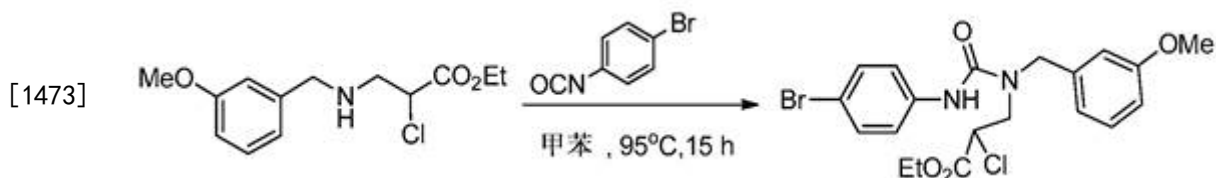
[1469] 实施例126和127

[1470] 3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(对

映异构体1和2)

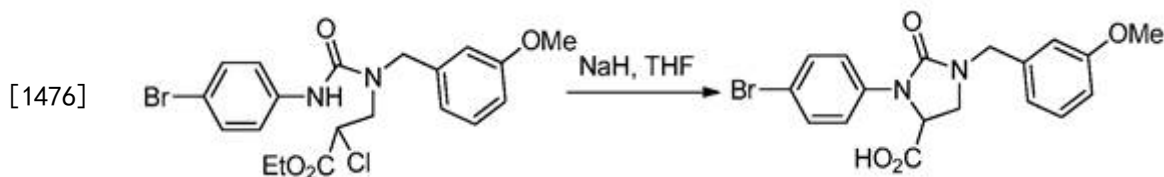


[1472] 实施例126A:制备3-(3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)脲基)-2-氯丙酸乙酯



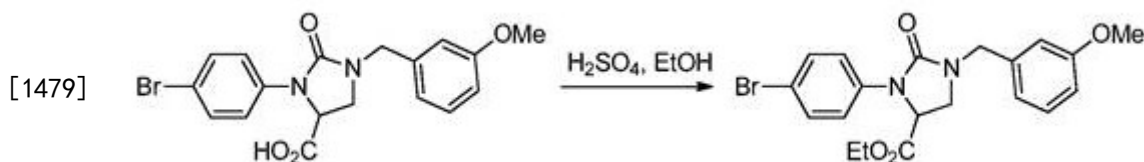
[1474] 向2-氯-3-((3-甲氧基苄基)氨基)丙酸乙酯(390 mg, 1.435 mmol)于甲苯(10 mL)中的溶液中添加1-溴-4-异氰酸酯基苯(313 mg, 1.579 mmol)。将反应混合物在100℃下加热16小时。将混合物浓缩至干燥,以得到作为棕色胶状固体的3-(3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)脲基)-2-氯丙酸乙酯(0.65 g, 13.5%产率)。粗产物未经纯化即进一步使用。MS (ESI)  $m/z$ : 471.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1475] 实施例126B:3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸



[1477] 在0℃下,向3-(3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)脲基)-2-氯丙酸乙酯(650 mg, 1.384 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加NaH (69.9 mg, 2.77 mmol, 60%, 于矿物油中)。将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物缓慢用冰水(25 mL)淬灭,然后用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以得到作为黄色胶质固体的3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸(0.55 g, 34%产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 405.1 (M+H)<sup>+</sup>。

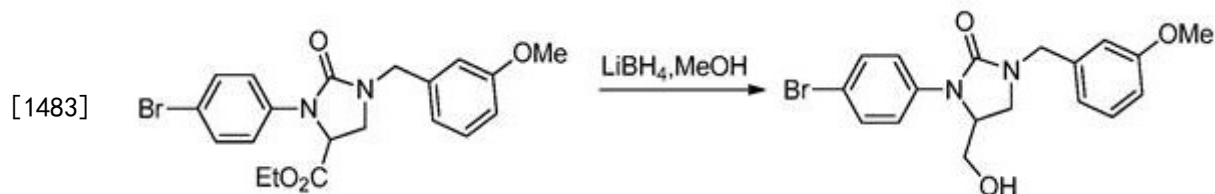
[1478] 实施例126C:制备3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯



[1480] 向3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸(550 mg, 1.357 mmol)于乙醇(15 mL)中的溶液中添加H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.289 mL, 5.43 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)缓慢淬灭,然后用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗产物通过快速色谱(24g REDISEP® SiO<sub>2</sub>梯度洗脱;100% Hex持续5 min;0-100% EtOAc/Hex持续30 min)纯化,以得到作为黄色胶质固体的3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯(0.18 g, 14.3%产率)。

[1481] MS(ESI)  $m/z$ : 435.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.53 - 7.41 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 6.91 - 6.80 (m, 3H), 5.09 (dd,  $J=10.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.47 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.68 (t,  $J=9.8$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J=9.5, 3.0$  Hz, 1H), 1.11 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

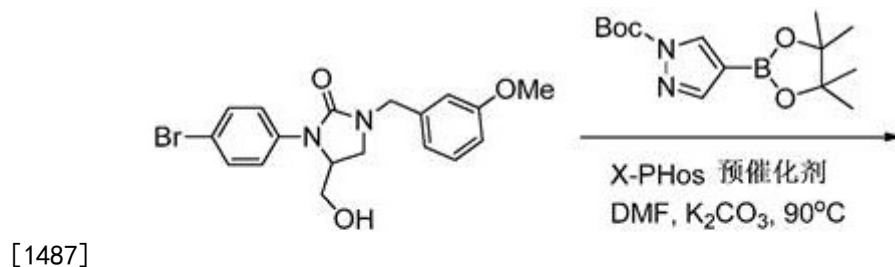
[1482] 实施例126D: 制备3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1484] 在0℃下,向3-(4-溴苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-4-甲酸乙酯(180 mg, 0.415 mmol)于乙醇(10 mL)中的溶液中添加LiBH<sub>4</sub> (36.2 mg, 1.662 mmol)。使混合物在室温下搅拌16小时。浓缩乙醇。将残余物用水(50 mL)稀释,然后用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以得到作为淡黄色胶质固体的3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(140 mg, 52%产率)。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。

[1485] MS(ESI)  $m/z$ : 393.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.59 - 7.42 (m, 4H), 7.28 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 6.86 (br. s., 2H), 4.97 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.28 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H).

[1486] 实施例126E: 制备4-(4-(5-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

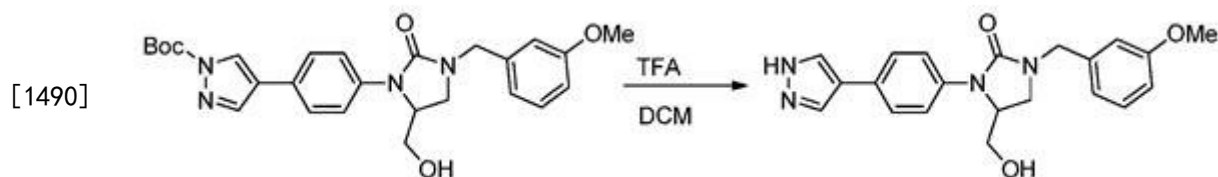


[1488] 向3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(140 mg, 0.358 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(137 mg, 0.465 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (148 mg, 1.073 mmol)和水(0.5 mL)。将混合物用氮气吹扫10分钟且然后添加第2代XPhos预催化剂(16.89 mg, 0.021 mmol)并将反应混合物在95℃下加热16小时。将反应混合物用水(25 mL)稀释,然后用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以得到作为



棕色胶状固体的3-(4-溴苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(250 mg, 51%产率)。粗产物未经进一步纯化即用于下一步骤。MS (ESI)  $m/z$ : 479.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[1489] 制备3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1491] 在室温下,向4-(4-(5-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(250 mg, 0.522 mmol)于DCM (5 mL)中的溶液中添加TFA (0.201 mL, 2.61 mmol)。将反应混合物搅拌3小时,然后浓缩。将残余物用己烷和乙醚洗涤,然后通过制备型HPLC纯化残余物。对映异构体通过超临界流体色谱[CHIRALPAK® AS-H (250 × 4.6) mm, 5μ, 共溶剂为45% (0.25% DEA/甲醇)]分离,以得到作为白色固体的实施例126,对映异构体1 (19 mg, 9.4%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 379.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.76

[1492] (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 4 H) 7.28 (t,  $J$ =7.97 Hz, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 3 H) 4.95 (br. s., 1 H) 4.25 - 4.45 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.38 - 3.50 (m, 3 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H). 99.44% 手性 HPLC RT = 2.4 min.  $[\alpha]^{24.9}_D = -20$  (c 0.1, MeOH).

[1493] 较慢洗脱峰为对映异构体2,即实施例127 (18 mg, 9.0%产率),白色固体。

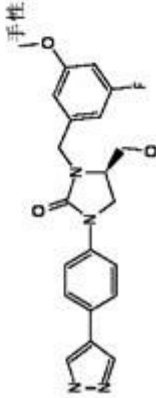
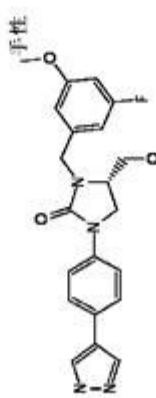
MS(ESI)  $m/z$ :

[1494] 379.4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (s, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.50 - 7.58 (m, 4 H) 7.28 (t,  $J$ =7.97 Hz, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 3 H) 4.95 (br. s., 1 H) 4.26 - 4.45 (m, 3 H) 3.75 (s, 3 H) 3.38 - 3.51 (m, 3 H) 3.29 (d,  $J$ =4.27 Hz, 1 H). 98.1% 手性 HPLC RT = 3.25 min. (方法 X);  $[\alpha]^{24.9}_D = 18.4$  (c 0.1, MeOH).

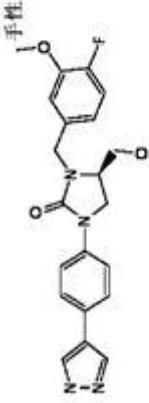
[1495] 表7中的以下实施例通过使用与实施例122至127中所示相同的程序制备。

[1496]

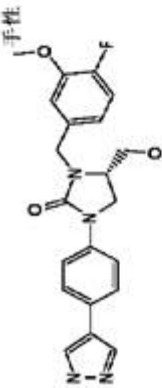
表 7

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|---|
| 128         |    | (R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 397.2                      | I: 8.13, 99.3%<br>J: 7.80, 99.9% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.86 (br. s., 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.53 - 7.63 (m, 4 H) 6.70 - 6.79 (m, 3 H) 5.00 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 3.89 - 3.99 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.56 - 3.67 (m, 3 H) 3.47 - 3.55 (m, 1 H). |
| 129         |  | (S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮           | 397.2                      | I: 8.12, 99.8%<br>J: 7.82, 99.7% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.86 (br. s., 1 H) 8.09 (br. s., 2 H) 7.53 - 7.62 (m, 4 H) 6.69 - 6.78 (m, 3 H) 5.00 (t, J=5.02 Hz, 1 H) 4.63 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 4.25 (d, J=16.06 Hz, 1 H) 3.87 - 3.98 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, 3 H) 3.50 - 3.55 (m, 1 H).          |

[1497]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|---|
| 130         |  | (R)-1-(4-(4-溴苯基)-4-(羟甲基)-3-(3-(3-甲氧基苯基)咪唑啉-2-基)-2-酮 (对映异构体 1)) | 397.2                      | I: 7.86, 99.5%<br>J: 7.61, 99.5% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 4 H) 7.08 - 7.22 (m, 2 H) 6.88 (ddd, J=8.28, 4.27, 2.01 Hz, 1 H) 4.99 (t, J=5.27 Hz, 1 H) 4.64 (d, J=15.56 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=15.06 Hz, 1 H) 3.86 - 3.95 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.55 - 3.68 (m, 3 H) 3.46 - 3.54 (m, 1 H). |

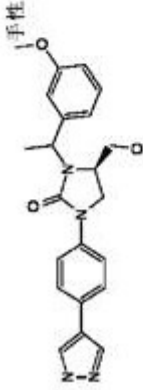
[1498]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|---|
| 131         |  | (S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 397.2                      | I: 7.85, 99.5%<br>J: 7.58, 99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.49 - 7.65 (m, 4 H) 7.07 - 7.23 (m, 2 H) 6.88 (ddd, J=8.16, 4.39, 2.01 Hz, 1 H) 4.95 - 5.04 (m, 1 H) 4.64 (d, J=15.56 Hz, 1 H) 4.22 (d, J=15.56 Hz, 1 H) 3.86 - 3.96 (m, 1 H) 3.78 - 3.85 (m, 3 H) 3.55 - 3.66 (m, 3 H) 3.45 - 3.54 (m, 1 H). |

[1499]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 132         |  | (4R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羧基甲基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-酮 (对映异构体 1)) | 393.2                      | E: 1.44, 100.0%<br>F: 1.59, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H) 7.26 (t, J=7.95 Hz, 1 H) 6.95 - 7.03 (m, 2 H) 6.84 (dd, J=7.83, 2.45 Hz, 1 H) 4.98 (q, J=6.68 Hz, 1 H) 4.85 (t, J=5.26 Hz, 1 H) 3.87 - 3.96 (m, 1 H) 3.83 (br.s., 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.64 (dd, J=8.93, 4.77 Hz, 1 H) 3.18 - 3.25 (m, 1 H) 3.12 (dt, J=11.00, 5.75 Hz, 1 H) 1.64 (d, J=7.34 Hz, 3 H). |

[1500]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|---|
| 133         |  | (4R)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-4-(羟基甲基)-3-(1-(3-甲氧基)-4-(羟基甲基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮(对映异构体 2) | 393.3                      | I: 8.14, 99.7%<br>J: 7.70, 99.9% | <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 7.99 (s, 2 H) 7.55 (s, 4 H)<br>7.24 - 7.35 (m, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 2 H) 6.86 (dd, J=7.93, 2.27 Hz, 1 H) 5.04 - 5.16 (m, 1 H)<br>3.78 - 3.88 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) -<br>3.39 - 3.65 (m, 4 H) 1.58 (d, J=7.18 Hz, 3 H). |



[1502]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                       | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 135         |  | 4-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 409.2                      | I: 5.34, 98.21%<br>J: 6.37, 96.80%<br>XIII: 19.90 98.46%<br>ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.80 (s, 1 H) 8.09 (d, J=2.00 Hz, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.56 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 1 H) 7.12 (dd, J=8.50, 2.16 Hz, 1 H) 6.99 - 7.03 (m, 2 H) 6.78 (dd, J=7.44, 2.16 Hz, 1 H) 5.17 (t, J=5.62 Hz, 1 H) 4.69 - 4.76 (m, 1 H) 4.48 (s, 2 H) 4.08 (t, J=8.60 Hz, 1 H) 3.86 (s, 3 H) 3.83 (dd, J=8.85, 6.84 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.68 - 3.73 (m, 1 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H). |

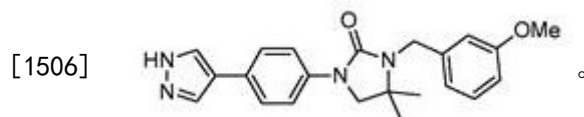


[1503]

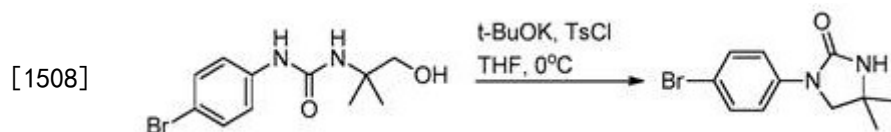
| 实 施 例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                | NMR  |
|-------|---|--|----------------------------|---|--|
| 136   |  | (R)-1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯基)-4-(4-碘苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 | 408.2                      | E: 1.57, 99.65%<br>F: 1.80, 99.73%<br>X: 25.55, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 8.62 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 8.47 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 7.73 - 7.84 (m, 2 H) 7.59 - 7.71 (m, 3 H) 7.27 (t, J=7.95 Hz, 1 H) 6.81 - 6.93 (m, 3 H) 5.00 (t, J=5.14 Hz, 1 H) 4.71 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 4.21 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.91 - 4.01 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.57 - 3.70 (m, 3 H) 3.46 - 3.55 (m, 1 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -133.649. [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -120 (c 0.05, DMSO). |

[1504] 实施例137

[1505] 1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基) -3-(3-甲氧基苄基) -4,4-二甲基咪唑烷-2-酮



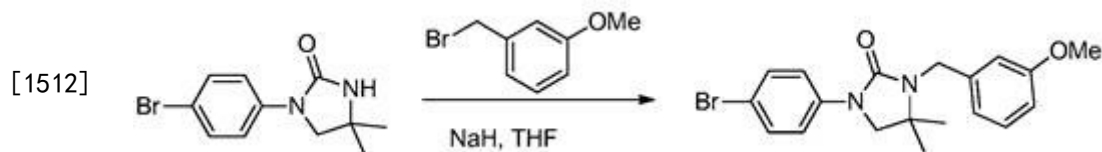
[1507] 实施例137A:制备1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮



[1509] 在0℃下,向1-(4-溴苯基)-3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)脲(700 mg, 2.438 mmol)和叔丁醇钾(657 mg, 5.85 mmol)于THF中的搅拌悬浮液中逐滴添加对甲苯磺酰氯(558 mg, 2.93 mmol)于THF (10 mL)中的溶液。将反应混合物在相同温度下搅拌2小时。将反应混合物用水(25 mL)缓慢淬灭,然后用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗产物1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮(0.4 g, 61%产率,白色固体)未经进一步纯化即使用。

[1510] MS(ESI) *m/z*: 271.4 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.53 - 7.43 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).

[1511] 实施例137B:制备1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮

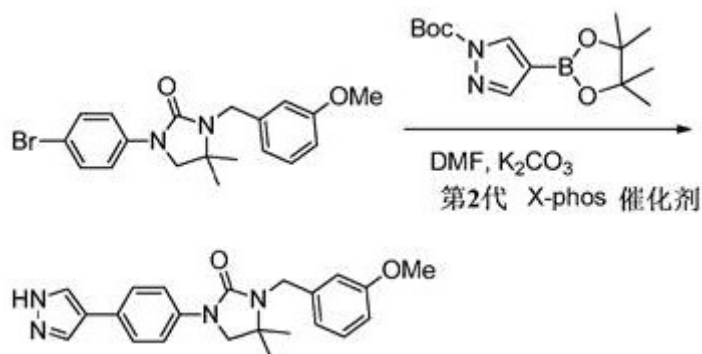


[1513] 向1-(4-溴苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮(200 mg, 0.743 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加NaH (59.4 mg, 1.486 mmol, 60%, 于矿物油中)和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(224 mg, 1.115 mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用冰水(25 mL)缓慢淬灭,然后用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱(12g REDISEP® SiO<sub>2</sub>柱,梯度洗脱;100% Hex持续5 min; 0-100% EtOAc/Hex持续20 min.)纯化,以得到作为白色固体的1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮(160 mg, 55%产率)。

[1514] MS(ESI) *m/z*: 391.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.86 - 8.75 (m, 4H), 8.51 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.25 - 8.17 (m, 2H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 5.01 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 1.28 (s, 5H).

[1515] 实施例137:制备1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮

[1516]



[1517] 向1-(4-溴苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮(160 mg, 0.411 mmol)于DMF (4 mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(169 mg, 0.575 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (170 mg, 1.233 mmol)和水(0.4 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂(19.4 mg, 0.025 mmol), 在90℃下将反应混合物搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温, 经由CELITE® 垫过滤, 浓缩滤液。粗产物通过基于LC-MS的制备型HPLC纯化, 以得到作为淡黄色固体的1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮(63 mg, 40.5%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 377.3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

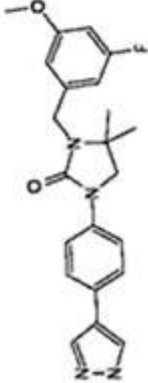
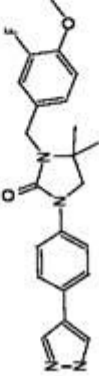
[1518]

12.86 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 4 H) 7.23 (t, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 6.78 - 6.83 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.64 (s, 2 H) 1.23 (s, 6 H).

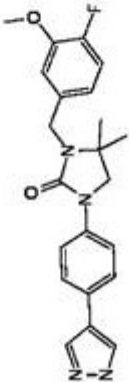
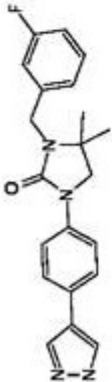
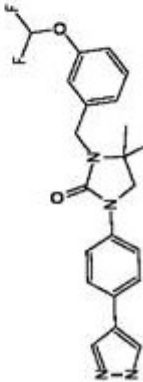
[1519] 表8中的以下实施例通过使用与实施例137中所示相同的程序制备。

[1520]

表 8

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 138         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯<br>基)-4,4-二甲基咪唑烷-<br>2-酮 | 395.3                      | E: 1.67, 94.2%<br>F: 1.71, 99.3% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm<br>12.86 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 7.88<br>(br. s., 1 H) 7.52 - 7.59 (m, 4 H) 6.73 -<br>6.82 (m, 2 H) 6.69 (dt, J=11.04, 2.26 Hz,<br>1 H) 4.34 (s, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.66 (s, 2<br>H) 1.24 (s, 6 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -111.972. |
| 139         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯<br>基)-4,4-二甲基咪唑烷-<br>2-酮 | 395.1                      | E: 1.84, 100%<br>F: 1.88, 100%   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm<br>12.87 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 7.87<br>(br. s., 1 H) 7.52-7.56 (m, 4 H) 7.09 -<br>7.19 (m, 2 H) 6.93 (td, J=5.27, 2.01 Hz,<br>1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.64 (s, 2<br>H) 1.24 (s, 6 H).   |

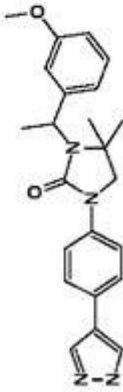
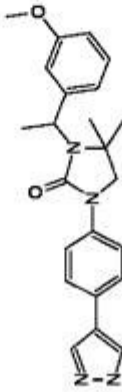
[1521]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 140         |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 | 395.1                      | E: 1.86, 100%<br>F: 1.90, 99.7%  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.85 (br. s., 1 H) 8.12 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.52-7.56 (m, 4 H) 7.06 - 7.23 (m, 3 H) 4.31 (s, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.63 (s, 2 H) 1.22 (s, 6 H).   |
| 141         |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(3-氟苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮    | 365.2                      | E: 1.88, 99.6%<br>F: 1.92, 99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.87 (br. s., 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H) 7.36 (td, J=8.03, 6.02 Hz, 1 H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.06 (td, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 3.66 (s, 2 H) 1.24 (s, 6 H). |
| 142         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(二氟甲氧基)苄基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 | 413.1                      | E: 1.94, 100%<br>F: 1.98, 99.6%  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.86 (br. s., 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 4 H) 7.35 - 7.42 (m, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.17 (s, 1 H) 7.02 - 7.07 (m, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 1.24 (s, 6 H).                   |

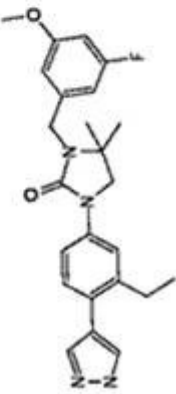
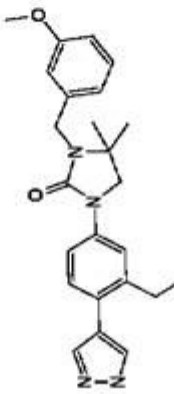
[1522]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 143         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮  | 395.1                      | E: 1.86, 100%<br>F: 1.92, 99.4%  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>8.01 (s, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H) 7.02 - 7.12 (m, 2 H) 6.93 - 7.01 (m, 1 H) 4.41 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.66 (s, 2 H) 1.25 (s, 6 H).  |
| 144         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 | 417.2                      | E: 2.21, 96.4%<br>F: 2.16, 99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.86 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.62 (m, 4 H) 7.16 - 7.25 (m, 1 H) 6.89 - 6.98 (m, 2 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 3.79 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.64 (s, 2 H) 1.13 - 1.29 (m, 7 H) 0.50 - 0.60 (m, 2 H) 0.27 - 0.35 (m, 2 H). |

[1523]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|-----------------------------------|--|
| 145         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 391.4                      | A: 10.46, 99.1%<br>B: 9.67, 99.1% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>7.96 (br. s., 2 H) 7.45 - 7.61 (m, 4 H)<br>7.24 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 6.81 (dd, J=7.78, 2.26 Hz, 1 H) 4.65 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 1.85 (d, J=7.53 Hz, 3 H) 1.394 (s, 3 H) 1.352 (s, 3 H).                 |
| 146         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 391.4                      | A: 10.45, 97.6%<br>B: 9.68, 98.2% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>7.92 (br. s., 2 H) 7.54 - 7.59 (m, 2 H)<br>7.48 - 7.53 (m, 2 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H)<br>7.05 - 7.14 (m, 2 H) 6.81 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 4.61 - 4.69 (m, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 3.69 (s, 2 H) 1.85 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.404 (s, 3 H) 1.362 (s, 3 H). |

[1524]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 147         |    | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-4,4-二甲<br>基咪唑烷-2-酮 | 423.2                      | E: 2.08, 99.27%<br>F: 2.17, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.93 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 2H), 7.48 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.19 (m, 1H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 6.71 - 6.65 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.69 (q, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.18 - 1.08 (t, J=7.2 Hz, 3H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm -111.990.                             |
| 148         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基咪唑<br>烷-2-酮        | 405.2                      | E: 2.03, 100.0%<br>F: 1.98, 99.65% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.49 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.31, 2.45 Hz, 1 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 6.90 - 6.97 (m, 2 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 4.35 (s, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.65 (s, 2 H) 3.18 (d, J=5.14 Hz, 1 H) 2.64 - 2.73 (q, J=7.58 Hz, 2 H) 1.24 (s, 6 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H). |

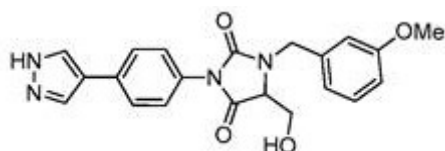


[1525]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 151         |   | 3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-<br>4,4-二甲基-1-(6-甲基-<br>5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 | 410.2                      | E: 1.49, 100.0%<br>F: 2.05, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm<br>7.97 (br. s., 1 H) 7.84 (s, 2 H) 7.80 (br.<br>s., 1 H) 6.81 (s, 1 H) 6.74 (d, J=9.04 Hz,<br>1 H) 6.60 (dt, J=10.79, 2.13 Hz, 1 H)<br>4.48 (s, 2 H) 3.93 (s, 2 H) 3.81 (s, 3 H)<br>2.59 (s, 3 H) 1.33 (s, 6 H).<br>在-77.028和-113.801的 <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )峰。                  |
| 152         |   | 3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-<br>4,4-二甲基-1-(6-甲基-<br>5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 | 410.2                      | E: 1.43, 100.0%<br>F: 2.03, 99.84% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm<br>8.12 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.92 (s, 2 H)<br>7.63 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.16 (dd,<br>J=8.03, 2.01 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 1<br>H) 6.94 - 7.00 (m, 1 H) 4.53 (s, 2 H)<br>3.92 (s, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 2.70 (s, 3 H)<br>1.37 (s, 6 H).<br>在-77.344和-139.066的 <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )峰。 |

- [1526] 实施例153
- [1527] 3-(4-(1H-吡唑-4-基) 苄基) -5-(羟基甲基) -1-(3-甲氧基苄基) 咪唑烷-2,4-二酮

[1528]



[1529] 实施例153A:制备 (S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)咪唑烷-2,4-二酮

[1530]



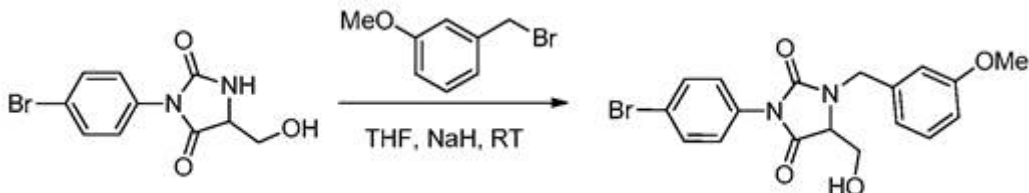
[1531] 在0℃下,向4-溴苯胺(500 mg,2.91 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中逐滴添加三光气(431 mg,1.453 mmol)和TEA (1.215 mL,8.72 mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加(S)-2-氨基-3-羟基丙酸乙酯(387 mg,2.91 mmol)和TEA (1.22 mL,8.72 mmol)于THF (10 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2.5小时。将THF蒸发并将残余物用水稀释。将所得固体过滤并在真空下干燥,以得到作为白色固体的(S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)咪唑烷-2,4-二酮(300 mg,20.5%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 285.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-

[1532]  $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.46 (s, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.27 - 5.17 (m, 1H), 4.23 (t,  $J=2.8$  Hz, 1H), 3.82 - 3.61 (m, 2H).

[1533] 实施例153B:制备 (S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

[1534]



[1535] 向(S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)咪唑烷-2,4-二酮(200 mg,0.702 mmol)于DMF (5 mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 mg,1.052 mmol)和1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(141 mg,0.702 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用水(25 mL)稀释,然后用EtOAc (2 × 25 mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速色谱(12g REDISEP® SiO<sub>2</sub>梯度洗脱;100% Hex持续5 min;0-100% EtOAc/Hex持续20 min)纯化,以得到作为白色固体的(S)-3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮(150 mg,46%产率)。

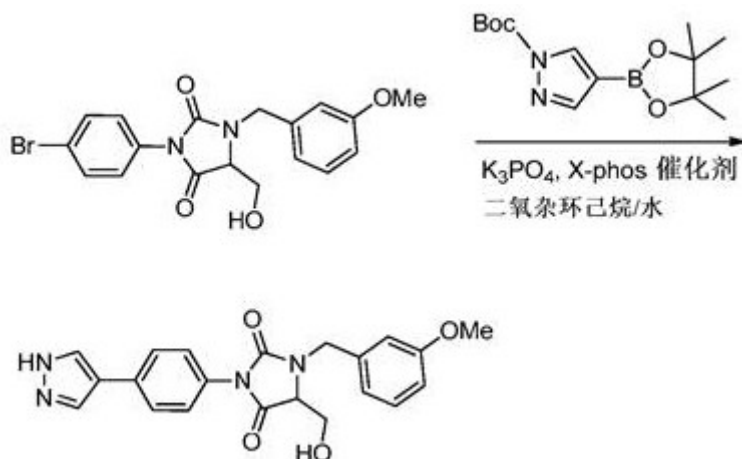
MS(ESI)  $m/z$ : 407.1 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.72 - 7.66 (m, 2H),

[1536]

7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 2H), 6.87 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 5.28 (t,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 4.31 (d,  $J=15.9$  Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H).

[1537] 实施例153:制备3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮

[1538]



[1539] 向3-(4-溴苯基)-5-(羟基甲基)-1-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2,4-二酮(150 mg, 0.370 mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(108 mg, 0.555 mmol)于二氧杂环己烷(5 mL)中的溶液中添加磷酸三钾(196 mg, 0.925 mmol)和水(0.5 mL)。将反应混合物用氮气吹扫10分钟,然后装入第2代XPhos预催化剂(17.47 mg, 0.022 mmol)并用氮气再次吹扫10分钟。将混合物在75℃下加热2.5小时。将反应混合物冷却,然后用乙酸乙酯稀释。将有机相用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将固体溶解于DCM(10 mL)中并用TFA(0.198 mL, 2.57 mmol)处理。将混合物在室温下搅拌3小时,然后浓缩。将残余物用己烷和乙醚洗涤,然后通过制备型HPLC纯化,以得到实施例153(25 mg, 17%)。

MS(ESI) *m/z*: 393.0 (M+H)<sup>+</sup>;

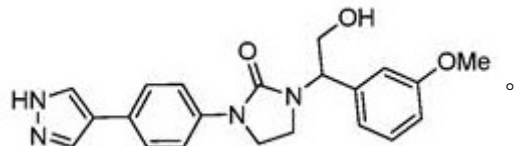
[1540]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12.92 (br. s., 1 H) 8.25 (s, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.69 - 7.74 (m, 2 H) 7.34 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H) 7.29 (t, *J*=8.06 Hz, 1 H) 6.94 - 6.98 (m, 2 H) 6.85 - 6.89 (m, 1 H) 5.29 (t, *J*=5.24 Hz, 1 H) 4.89 (d, *J*=15.81 Hz, 1 H) 4.31 (d, *J*=15.81 Hz, 1 H) 4.09 (t, *J*=2.23 Hz, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H). HPLC RT = 7.46 min, 98.5% (方法 A), HPLC RT = 7.21 min, 96.3% (方法 B)。

[1541] 实施例154和155

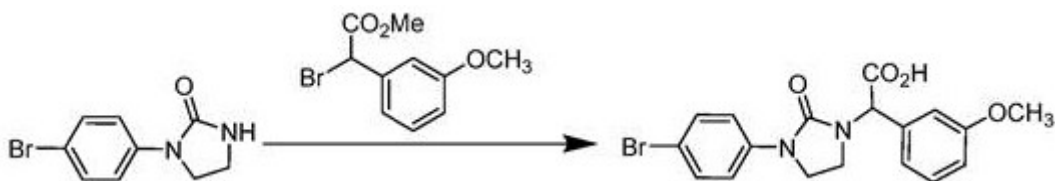
[1542] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苄基)乙基)咪唑烷-2-酮(对映异构体1和2)

[1543]



[1544] 实施例154A:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苄基)乙酸

[1545]

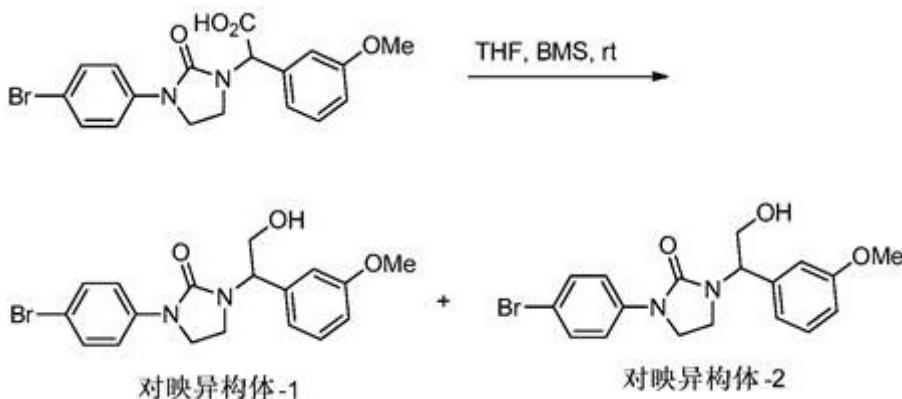


[1546] 在0℃下,向1-(4-溴苯基)咪唑烷-2-酮(2.5 g,10.37 mmol)于THF (10 mL)中的悬浮液中添加60% NaH (1.25 g,31.1 mmol)。在10分钟之后,添加2-溴-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯(3.76 g,14.52 mmol)并将混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应物用甲醇淬灭,然后浓缩。将残余物溶解于NaHCO<sub>3</sub>的饱和溶液中并用乙醚洗涤。将水相酸化至pH 2。用乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸(2.3 g,54.7%产率)。

MS(ESI) *m/z*:

[1547] 407.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.53 - 7.60 (m, 2 H) 7.47 - 7.53 (m, 2 H) 7.35 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 6.96 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.87 - 6.93 (m, 2 H) 5.51 (s, 1 H) 3.79 - 3.86 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 3.73 - 3.76 (m, 1 H) 3.66 - 3.73 (m, 2 H)。

[1548] 实施例154B和155A:制备1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮(对映异构体1和对映异构体2)



[1550] 在0℃下,向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸(700 mg,1.73 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加甲硼烷-甲硫醚络合物(0.984 mL,10.4 mmol)。在10分钟之后,将混合物升温至室温并在室温下搅拌16小时。将反应物用甲醇小心淬灭,然后浓缩。残余物通过快速色谱(装载于DCM中,梯度洗脱0-100% EtOAc/Hex持续30 min.)纯化,以得到胶质固体(600 mg)。对映异构体通过超临界流体色谱(SFC) [柱: CHIRALCEL® OD-H(250 × 21mm, 5μ),共溶剂20% (0.2% DEA/甲醇)分离,以得到较快洗脱的作为黄色固体的1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮(实施例154B,对映异构体1,0.170 g,25.2%产率)。

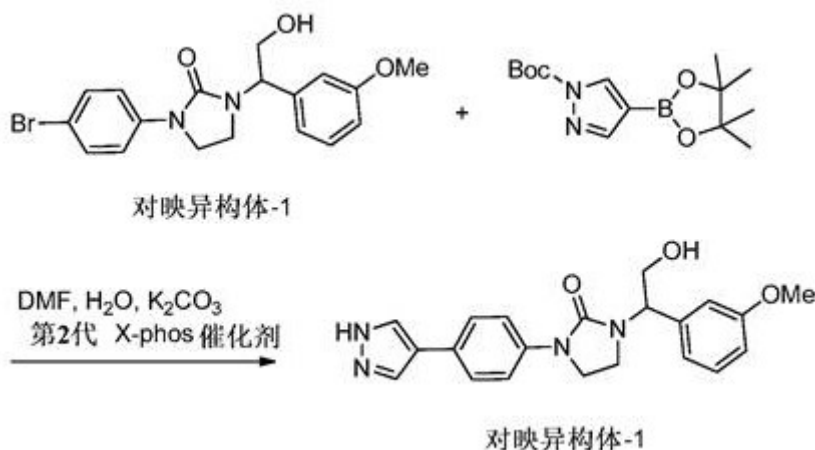
MS(ESI) *m/z*: 393.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 - 7.58 (m, 2 H) 7.44 - 7.51 (m, 2 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 6.90 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 6.83 - 6.88 (m, 2 H) 4.91 - 5.02 (m, 2 H) 3.87 - 3.92 (m, 1 H) 3.82 - 3.87 (m, 1 H) 3.79 (t, *J*=8.03 Hz, 2 H) 3.73 - 3.76 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H); 100% ee (RT = 7.45 min), [α]<sub>D</sub><sup>25.3</sup> = -102.400 (c 0.05, DMSO)

[1552] 和作为黄色固体的1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮(较慢洗脱的实施例155A,对映异构体2,0.140 g,20.7%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 393.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$

- [1553] ppm 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.91 (d,  $J=7.53$  Hz, 1 H) 6.82 - 6.89 (m, 2 H) 4.93 - 5.02 (m, 2 H) 3.88 - 3.94 (m, 1 H) 3.83 - 3.87 (m, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H); 100% ee (RT 9.16 min),  $[\alpha]^{25.3}_D = +96$  (c 0.05, DMSO).
- [1554]

[1555] 实施例154: 制备1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体1)



[1557] 向实施例154B (100 mg, 0.256 mmol) 于DMF (5 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (113 mg, 0.383 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (106 mg, 0.767 mmol) 和水 (0.5 mL)。将混合物用氮气吹扫10分钟, 然后装入第2代XPhos预催化剂 (12.1 mg, 0.015 mmol)。将混合物用氮气再次吹扫10分钟, 然后在90℃下在密封管中加热16小时。将反应混合物浓缩以得到灰白色固体 (250 mg), 其通过反相色谱纯化, 以得到作为白色固体的1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体1, 0.140 g, 20.7% 产率)。

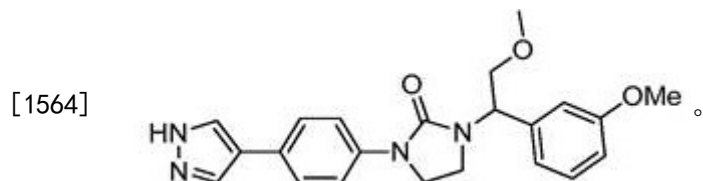
- MS(ESI)  $m/z$ : 379.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.51 - 7.60 (m, 4 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 6.92 (d,  $J=7.53$  Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 4.94 - 5.03 (m, 2 H) 3.80 - 3.95 (m, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H). HPLC RT = 6.22 min, 99.28% (方法 I), 7.51 min, 97.64% (方法 J), 100.0% ee (RT 9.83 min, VIII),  $[\alpha]^{25.3}_D = -132.8$  (c 0.05, DMSO).
- [1558]

[1559] 对映异构体2 实施例155 根据实施例154中所示的程序从实施例155A起始来制备。

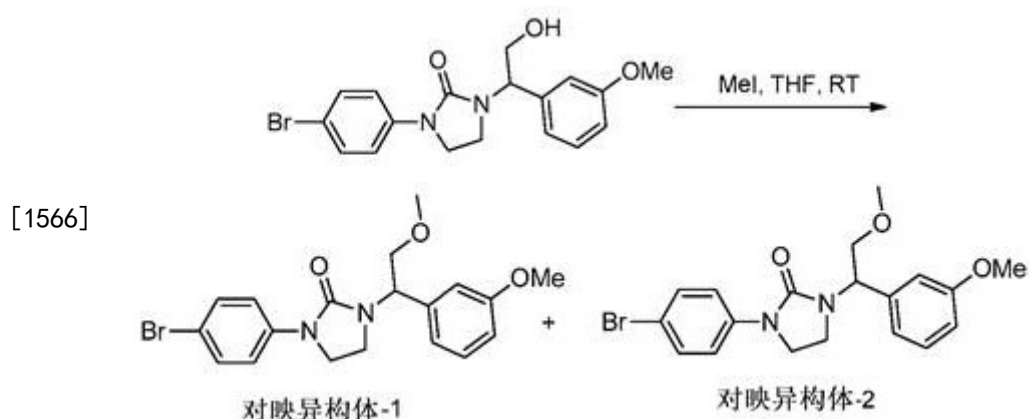
- MS(ESI)  $m/z$ : 379.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.50 - 7.60 (m, 4 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 6.92 (d,  $J=8.03$  Hz, 1 H) 6.83 - 6.90 (m, 2 H) 4.93 - 5.03 (m, 2 H) 3.79 - 3.95 (m, 4 H) 3.76 (s, 3 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H).  $[\alpha]^{25.3}_D = +100$  (c 0.05, DMSO); HPLC RT = 6.22 min, 98.82% (方法 I), 7.51 min, 99.50% (方法 J), 100.0% ee (RT 11 min, VIII).
- [1560]
- [1561]

[1562] 实施例156和157

[1563] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮  
(对映异构体1和2)



[1565] 实施例156A和157A:制备1-(4-溴苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体1和2)



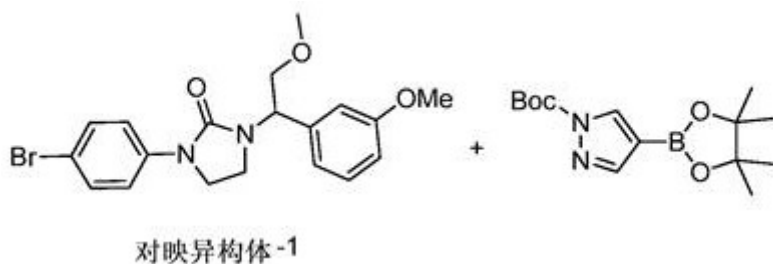
[1567] 向60% NaH (14.72 mg, 0.613 mmol)中添加外消旋1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮(80 mg, 0.204 mmol)于THF (5 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加甲基碘(0.051 mL, 0.818 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应物用甲醇淬灭,然后浓缩。残余物通过快速色谱(梯度洗脱;0-100% EtOAc/己烷)纯化,以得到外消旋产物。对映异构体通过SFC [柱:CHIRALCEL® OD-H (250 × 4.6 mm, 5μ), 共溶剂20%甲醇]分离,以得到作为黄色胶质固体的对映异构体1实施例156A (0.035 g, 42.2%产率)。

[1568] MS(ESI)  $m/z$ : 405.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 - 7.57 (m, 2 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.92 (d,  $J$ =8.53 Hz, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 2 H) 5.13 (dd,  $J$ =9.04, 5.52 Hz, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 3.74-3.76 (m, 4 H) 3.49 - 3.58 (m, 1 H) 3.34 - 3.38 (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H), 100.0% ee (RT 6.58 min).

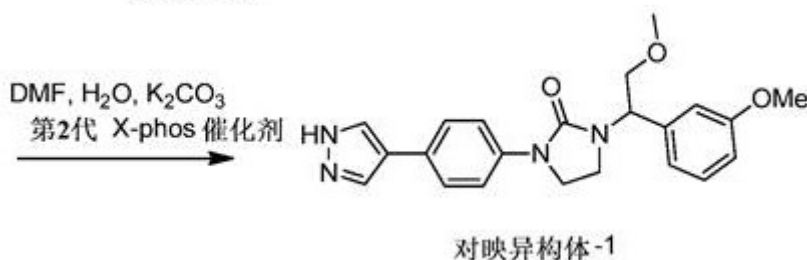
[1570] 作为黄色胶质固体的对映异构体2,实施例157A (0.035 g, 42.2%产率)。

[1571] MS(ESI)  $m/z$ : 405.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.45 - 7.51 (m, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.92 (d,  $J$ =8.53 Hz, 1 H) 6.85 - 6.90 (m, 2 H) 5.13 (dd,  $J$ =9.04, 5.52 Hz, 1 H) 3.85 - 3.93 (m, 1 H) 3.77 - 3.84 (m, 2 H) 3.72 - 3.77 (m, 4 H) 3.50 - 3.59 3.34 - 3.38 (m, 1 H) (m, 1 H) 3.33 (s, 3 H). 97.74% ee (RT = 7.90 min).

[1572] 实施例156:制备1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮



[1573]



[1574] 向实施例155A (35 mg, 0.086 mmol) 于DMF (5 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (30.5 mg, 0.104 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35.8 mg, 0.259 mmol) 和水 (0.5 mL)。将混合物用氮气吹扫10分钟,然后添加第2代XPhos预催化剂 (4.1 mg, 5.18 μmol)。将混合物用氮气再次吹扫10分钟,且然后在90℃下在密封管中加热16小时。将反应物冷却至室温并过滤。滤液经由制备型HPLC纯化,以得到作为白色固体的1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (0.010 g, 30.5%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 氯仿 -d)

[1575] δ ppm 7.83 (s, 2 H) 7.56 - 7.63 (m, 2 H) 7.43 - 7.50 (m, 2 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H) 6.93 - 6.99 (m, 2 H) 6.85 (dd, *J*=8.26, 2.00 Hz, 1 H) 5.37 (dd, *J*=7.88, 5.13 Hz, 1 H) 4.00 (dd, *J*=10.38, 8.13 Hz, 1 H) 3.73 - 3.89 (m, 6 H) 3.59 (td, *J*=9.13, 6.50 Hz, 1 H) 3.46 (s, 3 H)

[1576] 3.33 (td, *J*=9.01, 6.50 Hz, 1 H); HPLC RT = 1.63 min, 98.70% (方法 E), 1.61 min, 98.47% (方法 F), 100.0% ee (RT = 28.418 min).

[1577] 实施例157:制备1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-甲氧基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮

[1578] 使用实施例156中的类似程序以实施例157A开始来制备实施例157 (对映异构体 2) :

MS(ESI) *m/z*: 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

氯仿 -d) δ ppm 7.83 (s, 2 H) 7.60 (m, *J*=8.76 Hz, 2 H) 7.48 (m, *J*=9.01 Hz, 2 H)

[1579] 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 6.92 - 7.04 (m, 2 H) 6.82 - 6.88 (m, 1 H) 5.37 (dd, *J*=7.88, 5.63 Hz, 1 H) 4.00 (dd, *J*=10.51, 8.01 Hz, 1 H) 3.74 - 3.88 (m, 6 H) 3.55 - 3.65 (m, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.26 - 3.39 (m, 1 H). HPLC RT = 1.62 min, 98.25% (方法 E), 1.61 min, 99.62% (方法 F), 100.0% ee (RT 23.16 min, X).

[1580] 表9中的以下实施例以类似于实施例154和155的方式制备。

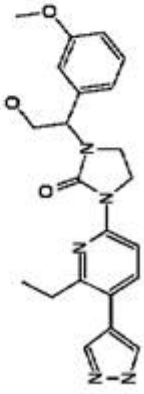
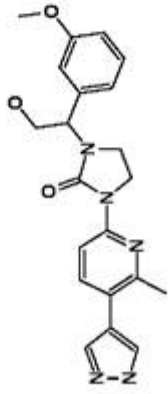
[1581]

表 9

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                    | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 158         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)吡啶-2-酮 (对映异构体 1) | 408.2                      | M: 7.93, 96.04%<br>N: 12.38, 95.78%<br>VI: 11.47, 97.08% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.96 (s, 1 H) 8.00 (d, J=8.53 Hz, 1 H)<br>7.79 (br. s., 2 H) 7.65 (d, J=9.04 Hz, 1 H)<br>7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.92 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.83 - 6.89 (m, 2 H) 4.99 (dd, J=8.78, 5.77 Hz, 2 H) 4.00 (t, J=8.78 Hz, 2 H) 3.81 - 3.94 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H)<br>3.58 - 3.67 (m, 1 H) 2.79 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=7.28 Hz, 3 H). |



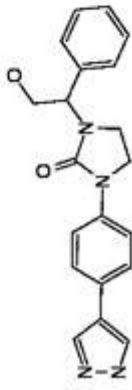
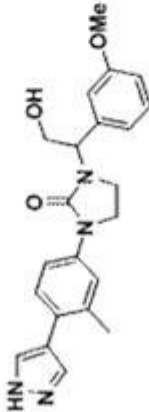
[1582]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                     | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 159         |    | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 408.2                      | M: 7.94, 94.96%<br>N: 12.39, 96.58%<br>VI: 14.72, 94.40% ee  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.99 (s, 1 H) 8.14 (br. s., 1 H) 8.00 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.65 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 6.92 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 2 H) 4.96 - 5.03 (m, 2 H) 4.00 (t, J=9.04 Hz, 2 H) 3.80 - 3.95 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.58 - 3.66 (m, 1 H) 2.79 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=7.28 Hz, 3 H). |
| 160         |  | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1)   | 394.2                      | I: 10.53, 99.32%<br>J: 11.32, 96.25%<br>VII: 5.21, 96.86% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>8.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 2 H) 7.68 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.94 - 6.99 (m, 2 H) 6.87 - 6.92 (m, 1 H) 5.14 (dd, J=9.04, 5.52 Hz, 1 H) 3.98 - 4.16 (m, 4 H) 3.82 (s, 3 H) 3.68 (td, J=9.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.36 - 3.42 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -44 (c 0.10, DMSO). |

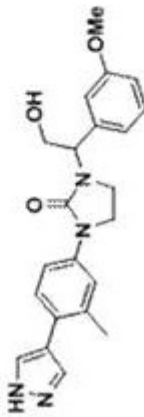
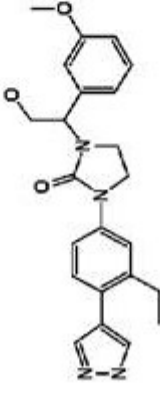
[ 1583 ]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                     | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 161         |   | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基<br>苯基)乙基)-3-(6-甲基-<br>5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 (对<br>映异构体 2) | 394.2                      | I: 10.55, 95.11%<br>J: 11.31, 95.44%<br>VII: 5.21, 96.82% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm<br>8.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 2<br>H) 7.68 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.31 (t,<br>J=7.78 Hz, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 2 H)<br>6.87 - 6.92 (m, 1 H) 5.14 (dd, J=9.04,<br>5.52 Hz, 1 H) 4.00 - 4.16 (m, 4 H) 3.80 -<br>3.85 (m, 3 H) 3.68 (td, J=9.29, 6.53 Hz,<br>1 H) 3.36 - 3.42 (m, 1 H) 2.54 (s, 3<br>H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> .1D= +54 (c 0.10, DMSO). |
| 162         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)-3-(2-羟基-1-苯基<br>乙基)咪唑烷-2-酮 (对<br>映异构体 1)                     | 349.2                      | E: 1.36, 98.51<br>J: 1.38, 98.46<br>IX: 9.92, 100% ee        | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.86<br>(br. s., 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.32 - 7.39 (m,<br>4 H) 7.26 - 7.31 (m, 1 H) 4.97 - 5.05 (m,<br>2 H) 3.78 - 3.95 (m, 4 H) 3.56 - 3.68 (m,<br>1 H) 3.27 - 3.30 (m, 1 H).  |

[1584]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|---|--|
| 163         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-苯基乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2)                 | 349.2                      | E: 1.36, 100.0%<br>J: 1.38, 100.0%<br>IX: 9.92, 100% ee   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.85 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.32 - 7.40 (m, 4 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 4.97 - 5.05 (m, 2 H) 3.79 - 3.95 (m, 4 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.26 - 3.30 (m, 1 H).   |
| 164         |  | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 393.2                      | O: 7.94, 99.76%<br>J: 7.57, 99.61%<br>VIII: 7.68, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.87 (br., s, 1 H) 7.79 (s, 2 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 6.92 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 2 H) 4.97 (dd, J=8.66, 5.77 Hz, 2H) 3.79 - 3.95 (m, 4 H) 3.74 - 3.77 (m, 3 H) 3.56 - 3.66 (m, 1 H) 2.36 (s, 3 H); [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> 3.0 (c 0.05, DMSO) |

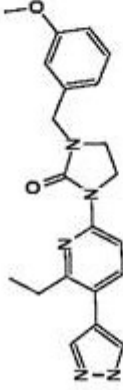
[1585]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度  | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|---|---|
| 165         |   | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基<br>苯基)乙基)-3-(3-甲基-<br>4-(1H-吡唑-4-基)苯基)<br>咪唑烷-2-酮 (对映异<br>构体 II) | 393.2                      | O: 7.94, 99.79%<br>J: 7.57, 99.63%<br>VIII: 11.52, 98.56%<br>ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.85 (br., s, 1 H) 7.78 (s, 2 H) 7.41 -<br>7.46 (m, 2 H) 7.25 - 7.34 (m, 2 H) 6.92<br>(d, J=7.78 Hz, 1 H) 6.84 - 6.89 (m, 2 H)<br>4.97 (dd, J=8.66, 5.77 Hz, 2H) 3.79 -<br>3.95 (m, 4 H) 3.74 - 3.77 (m, 3 H) 3.54 -<br>3.66 (m, 1 H) 2.35 (s, 3 H); [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> =<br>+84.00 (c 0.05, DMSO)               |
| 166         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苯基)-3-(2-羟基-<br>1-(3-甲氧基苯基)乙基)<br>咪唑烷-2-酮 (对映异<br>构体 II) | 407.2                      | I: 8.353, 99.3%<br>J: 8.003, 99.7%                              | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm =<br>12.90 (br. s., 1H), 7.83 (br. s., 1H), 7.60<br>(br. s., 1H), 7.51 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.38<br>(dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m,<br>2H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 5.03 - 4.93 (m,<br>2H), 3.94 - 3.79 (m, 4H), 3.75 (s, 3H),<br>3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H),<br>2.71 - 2.63 (m, 2H), 1.12 (t, J=7.3 Hz,<br>3H) |

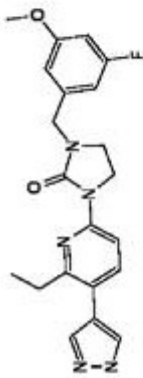
[1586]

表 10 中的以下实施例以类似于以上实施例的方式制备。

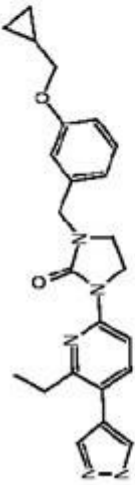
表 10

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 167         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮,<br>TFA | 378.2                      | E: 1.38, 100.0%<br>F: 1.97, 99.52% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 8.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 7.68 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 6.84 - 6.92 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 3.94 - 4.04 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.33 - 3.42 (m, 2 H) 2.80 (q, J=7.36 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -74.726. |

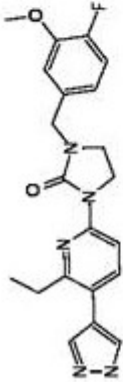
[1587]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                   | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 168         |  | <b>1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮),<br/>TFA</b> | <b>396.1</b>               | <b>E: 1.47, 100.0%<br/>F: 2.04, 99.52%</b> | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 8.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 7.69 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 6.68 - 6.82 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 4.02 (dd, J=9.04, 7.03 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 2.80 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.21 (t, J=7.53 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -74.707 和 -111.523. |

[1588]

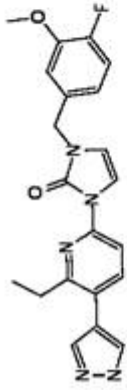
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 169         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基) 苯基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)咪唑烷-2-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 418.2                      | E: 1.67, 100.0%<br>F: 2.25, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 13.00 (br. s., 1 H) 8.04 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 7.67 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.19 - 7.31 (m, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 4.00 (dd, J=9.29, 7.28 Hz, 2 H) 3.81 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.32 - 3.42 (m, 2 H) 2.73 - 2.85 (m, 2 H) 1.20 (m, 4 H) 0.56 (dd, J=8.03, 1.51 Hz, 2 H) 0.32 (dd, J=4.52, 1.51 Hz, 2 H). |

[1589]

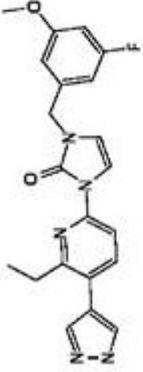
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 170         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-苯基)吡咯烷-2-酮, TFA | 396.1                      | E: 1.42, 100.0%<br>F: 1.99, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.29 (d, J=8.62 Hz, 1 H) 8.06 (s, 2 H) 7.94 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.41 - 7.50 (m, 1 H) 7.37 (dd, J=8.56, 1.77 Hz, 1 H) 7.14 (ddd, J=8.25, 4.34, 2.08 Hz, 1 H) 4.65 (s, 2 H) 4.21 - 4.30 (m, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 3.59 - 3.67 (m, 2 H) 3.06 (q, J=7.42 Hz, 2 H) 1.46 (t, J=7.46 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74.784 和 -137.405. |



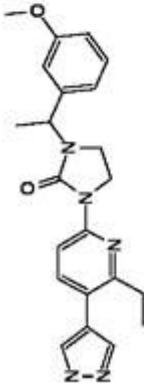
[1590]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 171         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 394.2                      | E: 1.73, 97.84%<br>F: 1.78, 99.23% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.33 (br. s., 1 H) 8.44 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.65 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 7.41 - 7.49 (m, 2 H) 7.08 - 7.15 (m, 2 H) 5.05 (s, 2 H) 4.10 (s, 3 H) 3.13 (q, J=7.66 Hz, 2 H) 1.49 (t, J=7.46 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.040. |

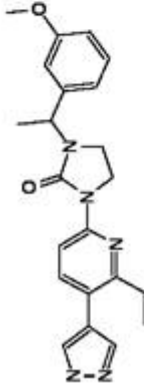
[1591]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 172         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 394.2                      | E: 1.79, 99.92%<br>F: 1.83, 99.69% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 13.34 (br. s., 1 H) 8.43 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.25 (br. s., 1 H) 8.12 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 8.02 (br. s., 1 H) 7.67 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=3.18 Hz, 1 H) 6.93 - 7.07 (m, 3 H) 5.06 (s, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 3.14 (q, J=7.50 Hz, 2 H) 1.50 (t, J=7.46 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -111.316. |

[1592]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 173         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 392.2                      | I: 7.08, 98.66%<br>J: 7.54, 99.3%<br>VII: 3.09, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.01 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 7.66 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.83 - 6.98 (m, 3 H) 5.15 (q, J=7.36 Hz, 1 H) 3.90 - 4.03 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.45 - 3.56 (m, 1 H) 3.07 - 3.19 (m, 1 H) 2.79 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.52 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.19 (t, J=7.28 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +80 (c 0.050, DMSO). |

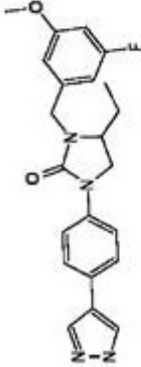
[1593]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 174         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 392.2                      | I: 7.11, 96.95%<br>J: 7.56, 99.08%<br>VII: 4.48, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.99 (br. s., 1 H) 8.01 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 7.66 (d, J=8.53 Hz, 2 H) 7.30 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.83 - 6.98 (m, 3 H) 5.15 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.92 - 4.03 (m, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.46 - 3.56 (m, 1 H) 3.08 - 3.18 (m, 1 H) 2.79 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.52 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.19 (t, J=7.28 Hz, 3 H).<br>[α] <sub>D</sub> 24.8D= -88 (c 0.050, DMSO). |

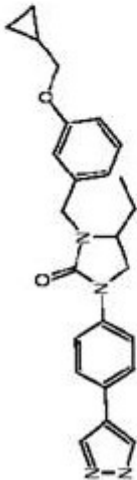
[1594]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 175         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-4-乙基-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 377.2                      | E: 1.42, 100.0%<br>F: 1.99, 100.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.12 (br. s., 1 H) 8.38 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.76 - 7.90 (m, 4 H) 7.53 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 7.04 - 7.21 (m, 3 H) 4.86 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.13 - 4.25 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H) 3.67 - 3.83 (m, 2 H) 1.91 - 2.06 (m, 1 H) 1.73 (dt, J=14.37, 7.12 Hz, 1 H) 1.08 (t, J=7.34 Hz, 3 H). |

[1595]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 176         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-4-乙基-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 395.1                      | E: 1.98, 95.63%<br>F: 2.02, 94.85% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 13.12 (br. s., 1 H) 8.38 (br. s., 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.77 - 7.91 (m, 4 H) 6.92 - 7.04 (m, 3 H) 4.80 (d, J=15.90 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 4.18 - 4.29 (m, 1 H) 4.02 (s, 3 H) 3.70 - 3.87 (m, 2 H) 1.91 - 2.05 (m, 1 H) 1.73 (两个五重峰, J=14.26, 7.26, 7.26, 7.26 Hz, 1 H) 1.09 (t, J=7.34 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -11.591. |

[1596]

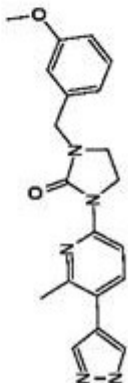
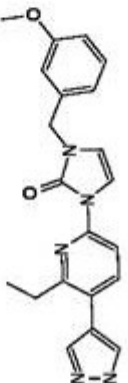
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 177         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苄基)-4-乙基咪唑烷-2-酮 | 417.2                      | E: 2.17, 98.65%<br>F: 2.20, 98.86% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.12 (br. s., 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 7.78 - 7.90 (m, 4 H) 7.50 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 7.05 - 7.17 (m, 3 H) 4.85 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.41 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.16 - 4.25 (m, 1 H) 4.05 (d, J=6.85 Hz, 2 H) 3.69 - 3.82 (m, 2 H) 1.93 - 2.07 (m, 1 H) 1.67 - 1.79 (m, 1 H) 1.40 - 1.54 (m, 1 H) 1.08 (t, J=7.34 Hz, 3 H) 0.77 - 0.86 (m, 2 H) 0.52 - 0.60 (m, 2 H). |

[1597]

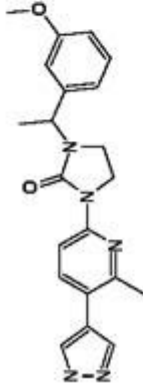
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 178         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 382.1                      | E: 1.36, 99.47%<br>F: 1.88, 99.79% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.31 (dd, J=8.56, 0.49 Hz, 1 H) 8.05 (br. s., 2 H) 7.96 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.01 (d, J=1.47 Hz, 1 H) 6.87 - 6.97 (m, 2 H) 4.72 (s, 2 H) 4.33 - 4.40 (m, 2 H) 4.08 (s, 3 H) 3.72 (dd, J=8.80, 7.58 Hz, 2 H) 2.81 (s, 3 H).<br>NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -113.497. |



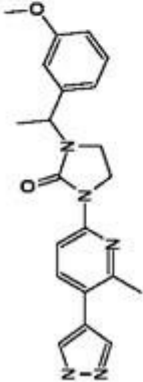
[1598]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 179         |    | 1-(3-甲氧基苯基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮        | 364.2                      | E: 1.28, 99.64%<br>F: 1.80, 99.56% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) d ppm 8.31 (dd, J=8.56, 0.73 Hz, 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 8.01 (br. s., 1 H) 7.96 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 1 H) 7.10 - 7.21 (m, 3 H) 4.73 (s, 2 H) 4.31 - 4.38 (m, 2 H) 4.07 (s, 3 H) 3.66 - 3.72 (m, 2 H) 2.80 (s, 3 H). |
| 180         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 376.2                      | E: 1.82, 99.37%<br>F: 1.87, 98.72% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 13.35 (br. s., 1 H) 8.44 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=8.56 Hz, 3 H) 7.65 (s, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 1 H) 7.06 - 7.21 (m, 4 H) 5.06 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 3.13 (q, J=7.34 Hz, 2 H) 1.23 (t, J=7.20 Hz, 3 H).                |

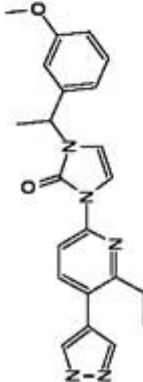
[1599]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 181         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 378.2                      | I: 6.63, 99.16%<br>J: 7.37, 99.90%<br>IV: 3.62, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.03 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 2 H) 7.69 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.31 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.97 - 7.02 (m, 1 H) 6.95 (t, J=2.01 Hz, 1 H) 6.88 (dd, J=7.53, 2.51 Hz, 1 H) 5.28 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.97 - 4.12 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.57 (td, J=9.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.13 - 3.23 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 1.62 (d, J=7.03 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +112 (c 0.050, DMSO). |

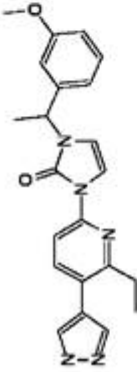
[1600]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                               | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 182         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-1H-咪唑-5-基)-3-(6-甲基-4-吡啶基)-2-吡啶酮 (对映异构体 2) | 378.2                      | I: 6.60, 98.49%<br>J: 7.36, 98.40%<br>IV: 4.77, 99% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.03 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.80 (br. s., 2 H) 7.69 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 6.99 (dd, J=7.28, 1.26 Hz, 1 H) 6.95 (t, J=2.26 Hz, 1 H) 6.84 - 6.91 (m, 1 H) 5.28 (q, J=7.36 Hz, 1 H) 3.96 - 4.13 (m, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 3.57 (td, J=9.54, 6.53 Hz, 1 H) 3.12 - 3.23 (m, 1 H) 2.54 (s, 3 H) 1.62 (d, J=7.53 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -72 (c 0.050, DMSO). |

[1601]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 183         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 1) | 390.2                      | I: 10.54, 99.20%<br>J: 9.37, 96.00%<br>IV: 2.81, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.15 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.53 Hz, 3 H) 7.51 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 6.76 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 5.46 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.93 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.77 (d, J=7.53 Hz, 3 H) 1.31 (t, J=7.53 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +92 (c 0.050, DMSO). |

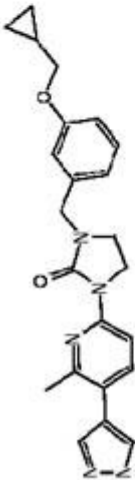
[1602]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                   | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 184         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 2) | 390.2                      | I: 10.54, 93.66%<br>J: 9.36, 94.22%<br>IV: 3.71, 98.66% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.15 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.68 - 7.90 (m, 3 H) 7.51 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 7.30 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 6.85 - 6.90 (m, 1 H) 6.76 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 5.46 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.93 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.77 (d, J=7.53 Hz, 3 H) 1.31 (t, J=7.53 Hz, 3 H), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -92 (c 0.050, DMSO). |

[1603]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 185         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 380.1                      | E: 1.80, 100.0%<br>F: 1.84, 99.81% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.17 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.77 - 7.98 (m, 3 H) 7.48 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 6.75 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 6.61 - 6.70 (m, 3 H) 4.87 (s, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -113.263. |

[1604]

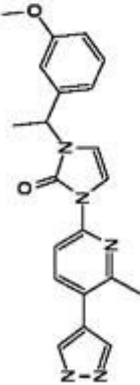
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 186         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 404.2                      | E: 1.54, 99.59%<br>F: 2.08, 99.48% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.06 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.87 (br. s., 1 H) 7.75 (br. s., 1 H) 7.70 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 4.04 - 4.13 (m, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 2.55 (s, 3 H) 1.19 - 1.32 (m, 1 H) 0.57 - 0.66 (m, 2 H) 0.31 - 0.40 (m, 2 H). |

[1605]

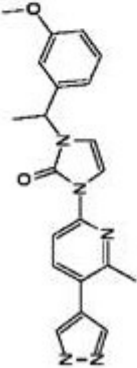
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 187         |  | 1-(3-甲氧基苯基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 362.1                      | E: 1.72, 100.0%<br>F: 1.77, 99.80% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.17 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.53 Hz, 3 H) 7.46 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.27 - 7.32 (m, 1 H) 6.86 - 6.94 (m, 3 H) 6.64 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 4.87 (s, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H). |



[1606]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 188         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 1) | 376.2                      | I: 9.61, 99.97%<br>J: 8.54, 99.80%<br>IV: 3.83, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.15 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.03 Hz, 3 H) 7.47 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.30 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 6.88 (dd, J=7.53, 2.51 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 5.45 (q, J=7.36 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 1.76 (d, J=7.03 Hz, 3 H).<br>[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +116 (c 0.05, DMSO). |

[1607]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 189         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 2) | 376.2                      | I: 9.24, 99.18%<br>J: 8.52, 99.15%<br>IV: 5.22, 99.5% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.15 (d, J=9.04 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=8.03 Hz, 3 H) 7.47 (d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 2 H) 6.88 (dd, J=7.78, 2.26 Hz, 1 H) 6.76 (d, J=3.01 Hz, 1 H) 5.45 (q, J=7.53 Hz, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 1.76 (d, J=7.03 Hz, 3 H), [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> 2D= -120 (c 0.05, DMSO). |

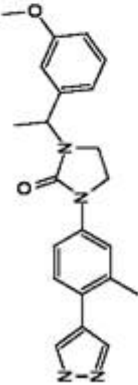
[1608]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 190         |  | 1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 378.2                      | E: 1.41, 99.35%<br>F: 1.74, 99.53% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.04 (br. s., 1 H) 8.13 - 8.26 (m, 2 H) 7.83 (br. s., 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 3.97 (dd, J=9.04, 7.03 Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.29 - 3.43 (m, 2 H) 2.71 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.15 (t, J=7.28 Hz, 3 H). |

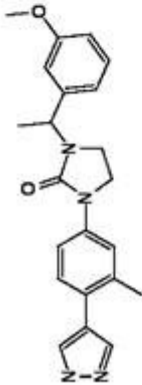
[1609]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------------|--|
| 191         |  | 1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 396.2                      | E: 1.43, 100%<br>F: 1.83, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.04 (br. s., 1 H) 8.21 (d, J=10.04 Hz, 2 H) 7.82 (br. s., 2 H) 6.68 - 6.81 (m, 3 H) 4.40 (s, 2 H) 3.98 (dd, J=9.29, 7.28 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.71 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.14 (t, J=7.53 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇 - d <sub>4</sub> ) δ ppm -111.501. |

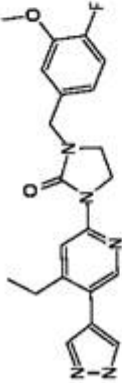
[1610]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 192         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮<br>(对映异构体 1) | 377.2                      | I: 9.80, 99.28%<br>J: 9.21, 99.54%<br>VI: 4.53, 98.94% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 7.74 (s, 2 H) 7.46 (s, 1 H) 7.42 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.27 - 7.36 (m, 2 H) 6.92 - 7.03 (m, 2 H) 6.83 - 6.90 (m, 1 H) 5.26 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.74 - 3.97 (m, 5 H) 3.50 - 3.65 (m, 1 H) 3.11 - 3.24 (m, 1 H) 2.41 (s, 3 H) 1.61 (d, J=7.03 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> 3D= -120 (c 0.05, DMSO). |

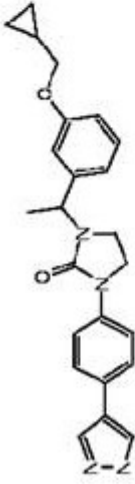
[1611]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 193         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮<br>(对映异构体 2) | 377.2                      | E: 1.82, 98.12%<br>F: 1.86, 98.34%<br>VI: 5.94, 97.96% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.88 (br. s., 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 7.67 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 6.82 - 6.98 (m, 3 H) 5.12 (q, J=7.01 Hz, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 5 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 2.33 - 2.37 (m, 3 H) 1.51 (d, J=7.34 Hz, 3 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +64 (c 0.05, DMSO). |

[1612]

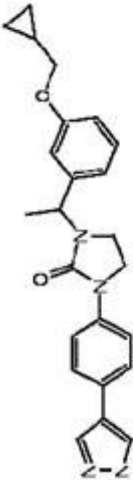
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 194         |  | 1-(4-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 396.2                      | E: 1.41, 98.11%<br>F: 1.68, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 8.20 (d, J=6.11 Hz, 2 H) 7.82 (br. s., 2 H) 7.19 (dd, J=11.62, 8.19 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.56, 1.96 Hz, 1 H) 6.88 (ddd, J=8.25, 4.34, 2.08 Hz, 1 H) 4.40 (s, 2 H) 3.96 (dd, J=9.17, 6.97 Hz, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 2.71 (q, J=7.42 Hz, 2 H) 1.14 (t, J=7.58 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -137.402. |

[1613]

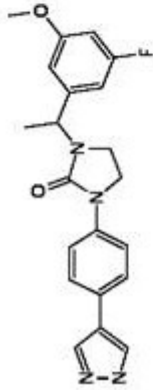
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|---|--|
| 195         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 403.2                      | K: 17.15, 97.90%<br>L: 16.38, 99.81%<br>IV: 4.27, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.83 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.55 (s, 4 H) 7.26 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.81 - 6.94 (m, 3 H) 5.11 (q, J=7.19 Hz, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 4 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 3.06 - 3.16 (m, 1 H) 1.50 (d, J=7.53 Hz, 3 H) 1.21 (s, 1 H) 0.52 - 0.60 (m, 2 H) 0.28 - 0.35 (m, 2 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -104 (c 0.050, DMSO). |



[1614]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                    | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 196         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 403.2                      | K: 17.44, 99.36%<br>L: 15.82, 99.00%<br>IV: 7.46, 97.96% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.87 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.27 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.80 - 6.95 (m, 3 H) 5.12 (q, J=7.19 Hz, 1 H) 3.73 - 3.86 (m, 4 H) 3.45 - 3.58 (m, 1 H) 3.12 (q, J=8.37 Hz, 1 H) 1.51 (d, J=7.03 Hz, 3 H) 1.17 - 1.26 (m, 1 H) 0.51 - 0.62 (m, 2 H) 0.28 - 0.36 (m, 2 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +92 (c 0.050, DMSO). |

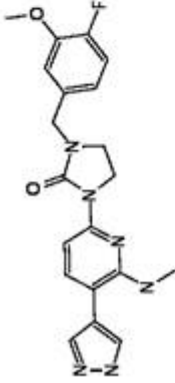
[1615]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 197         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮<br>(对映异构体 1) | 381.2                      | I: 9.87, 99.84%<br>J: 9.28, 99.81%<br>IV: 5.22, 99.40% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.55 (s, 4 H) 6.71 - 6.81 (m, 3 H) 5.09 (q, J=7.19 Hz, 1 H) 3.81 (t, J=8.03 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.51 (q, J=8.37 Hz, 1 H) 3.17 (q, J=8.20 Hz, 1 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114.423. [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +92 (c 0.10, DMSO). |

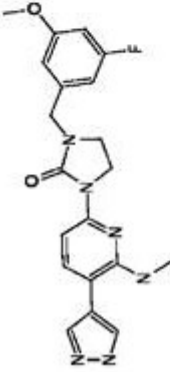
[1616]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 198         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮<br>(对映异构体 2) | 381.2                      | I: 9.85, 99.80%<br>J: 9.27, 99.57%<br>IV: 6.50, 98.38% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.84 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.55 (s, 4 H) 6.72 - 6.79 (m, 3 H) 5.09 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.81 (t, J=8.28 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.51 (q, J=8.37 Hz, 1 H) 3.12 - 3.22 (m, 1 H) 1.50 (d, J=7.03 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm -114.422. [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -114 (c 0.10, DMSO). |

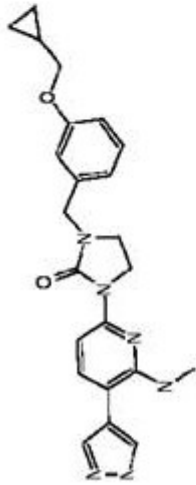
[1617]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 199         |  | 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)丙烷-2-酮 | 397.1                      | E: 1.30, 99.10%<br>F: 1.94, 99.34% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.94 (br. s., 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.69 (br. s., 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.19 (dd, J=11.49, 8.31 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 6.86 (ddd, J=8.19, 4.40, 1.83 Hz, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.00 (t, J=8.07 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 2.81 (d, J=4.65 Hz, 3 H).<br>在-137.484 的 <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )峰。 |

[1618]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 200         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)丙烷-2-酮 | 397.2                      | E: 1.37, 97.02%<br>F: 1.99, 99.56% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.93 (s, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 7.32 - 7.44 (m, 2 H) 6.65 - 6.81 (m, 3 H) 5.72 (d, J=4.89 Hz, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 4.02 (t, J=8.19 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 2.82 (d, J=4.40 Hz, 3 H).<br>在-111.550 的 <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )峰。 |

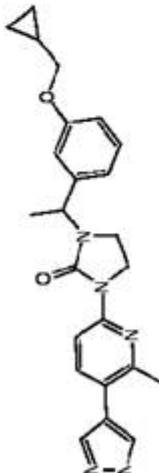
[1619]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 201         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(6-(甲基氨基)-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 419.2                      | E: 1.51, 99.71%<br>F: 2.18, 98.53% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.94 (br. s., 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.41 (m, 2 H) 7.20 - 7.31 (m, 1 H) 6.78 - 6.90 (m, 3 H) 5.70 (d, J=4.65 Hz, 1 H) 4.34 (s, 2 H) 3.99 (t, J=8.07 Hz, 2 H) 3.80 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 3.34 (s, 1 H) 2.81 (d, J=4.65 Hz, 3 H) 1.08 - 1.29 (m, 2 H) 0.50 - 0.61 (m, 2 H) 0.23 - 0.35 (m, 2 H). |

[1620]

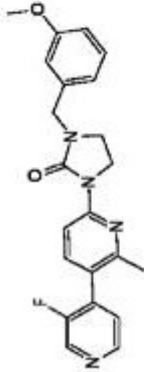
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 202         |  | 1-(3-甲氧基苯基)-3-(6-(<br>甲基氨基)-5-(1H-吡唑-<br>4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-<br>酮 | 379.2                      | E: 1.19, 99.88%<br>F: 1.86, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) d ppm 12.96 (br. s., 1 H)<br>7.90 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s.,<br>1 H) 7.35 - 7.42 (m, 2 H) 7.23<br>- 7.33 (m, 1 H) 6.82 - 6.92<br>(m, 3 H) 5.71 (d, J=4.65 Hz,<br>1 H) 4.37 (s, 2 H) 4.00 (t,<br>J=8.07 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H)<br>3.17 (d, J=5.14 Hz, 2 H) 2.82<br>(d, J=4.65 Hz, 3 H). |

[1621]

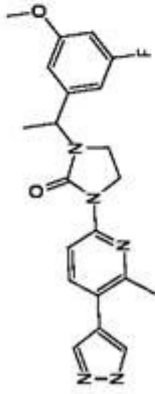
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 204         |  | 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 418.2                      | E: 1.63, 99.02%<br>F: 1.89, 99.32%<br>IV: 6.13, 99.8% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 7.99 - 8.04 (m, 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.67 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.95 Hz, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 2 H) 6.84 (dd, J=7.95, 2.32 Hz, 1 H) 5.25 (q, J=7.09 Hz, 1 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 3.83 (d, J=6.85 Hz, 2 H) 3.55 (td, J=9.35, 6.48 Hz, 1 H) 3.16 (td, J=9.35, 6.97 Hz, 1 H) 2.52 (s, 3 H) 1.60 (d, J=7.09 Hz, 3 H) 1.18 - 1.33 (m, 1 H) 0.56 - 0.64 (m, 2 H) 0.30 - 0.39 (m, 2 H) [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +538.400 (c 0.05, DMSO). |



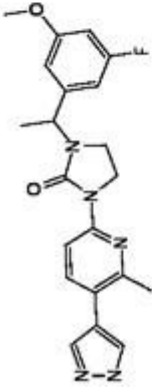
[1622]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 205         |  | 1-(3'-氟-2-甲基-3,4'-联吡啶-6-基)-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 393.2                      | E: 1.52, 95.32%<br>F: 1.89, 95.73% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) d ppm 8.54 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=5.01, 0.86 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.45 (dd, J=6.48, 5.01 Hz, 1 H) 7.22 - 7.32 (m, 1 H) 6.82 - 6.95 (m, 3 H) 4.46 (s, 2 H) 4.05 - 4.13 (m, 2 H) 3.79 (s, 3 H) 3.44 (dd, J=8.80, 7.58 Hz, 2 H) 2.34 (d, J=1.47 Hz, 3 H).<br><br>在-130.400 的 <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> )峰。 |

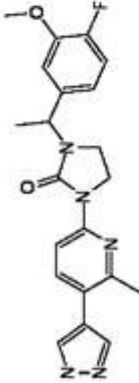
[1623]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                             | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 206         |  | 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡<br>唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体 1) | 396.2                      | E: 1.28, 99.83%<br>F: 1.81, 100%<br>IV: 3.7, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 7.97 -<br>8.04 (m, 1 H) 7.82 (br. s., 1<br>H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.66 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 6.69 - 6.82<br>(m, 2 H) 6.62 (dt, J=10.76,<br>2.20 Hz, 1 H) 5.22 (q, J=7.25<br>Hz, 1 H) 3.96 - 4.12 (m, 2 H)<br>3.79 (s, 3 H) 3.56 (td, J=9.29,<br>6.60 Hz, 1 H) 3.19 (td,<br>J=9.23, 6.97 Hz, 1 H) 2.51 (s,<br>3 H) 1.58 (d, J=7.09 Hz, 3<br>H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -<br>113.330.[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +105.600<br>(c 0.05, DMSO). |

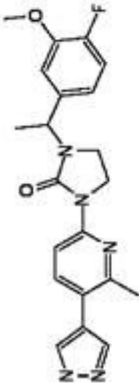
[1624]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                  | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 207         |  | 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡<br>唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体 2) | 396.2                      | E: 1.26, 99.62%<br>F: 1.81, 98.99%<br>IV: 4.68, 99.21% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 7.97 -<br>8.05 (m, 1 H) 7.80 (br. s., 1<br>H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.67 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 6.68 - 6.80<br>(m, 2 H) 6.63 (dt, J=10.64,<br>2.38 Hz, 1 H) 5.22 (q, J=7.09<br>Hz, 1 H) 3.96 - 4.13 (m, 2 H)<br>3.80 (s, 3 H) 3.56 (td, J=9.41,<br>6.60 Hz, 1 H) 3.19 (td,<br>J=9.29, 6.85 Hz, 1 H) 2.52 (s,<br>3 H) 1.58 (d, J=7.09 Hz, 3<br>H). <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -<br>113.328.[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -1.160 (c<br>5.0, DMSO). |

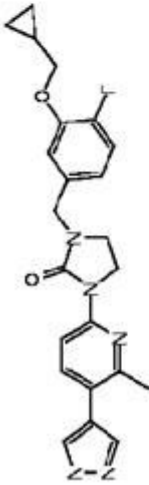
[1625]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                   | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 208         |  | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡<br>啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体 1) | 396.2                      | E: 1.44, 98.81%<br>F: 1.94, 97.17%<br>XI: 30.22, 99.92% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.01 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 7.78 (br. s., 2<br>H) 7.66 (d, J=8.56 Hz, 1 H)<br>7.04 - 7.14 (m, 2 H) 6.96<br>(ddd, J=8.31, 4.16, 2.20 Hz, 1<br>H) 5.25 (q, J=7.17 Hz, 1 H)<br>3.94 - 4.11 (m, 2 H) 3.87 (s, 3<br>H) 3.56 (td, J=9.35, 6.72 Hz,<br>1 H) 3.16 (td, J=9.29, 6.85<br>Hz, 1 H) 2.51 (s, 3 H) 1.60 (d,<br>J=7.09 Hz, 3 H). <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d<br>ppm -138.785.[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> -<br>100 (c 0.05, DMSO). |

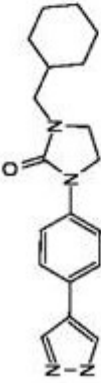
[1626]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 209         |  | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡<br>唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体 2) | 396.2                      | E: 1.44, 98.88%<br>F: 1.95, 99.88%<br>XI: 25.78, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.01 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 7.82 (br. s., 1<br>H) 7.74 (br. s., 1 H) 7.67 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 7.05 - 7.13<br>(m, 2 H) 6.96 (ddd, J=8.31,<br>4.16, 2.20 Hz, 1 H) 5.26 (q,<br>J=7.01 Hz, 1 H) 3.96 - 4.11<br>(m, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 3.56<br>(td, J=9.29, 6.36 Hz, 1 H)<br>3.16 (td, J=9.17, 6.85 Hz, 1<br>H) 2.52 (s, 3 H) 1.60 (d,<br>J=7.34 Hz, 3 H), <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d<br>ppm -138.787.[α] <sub>D</sub> 25.3D= +84<br>(c 0.05, DMSO). |

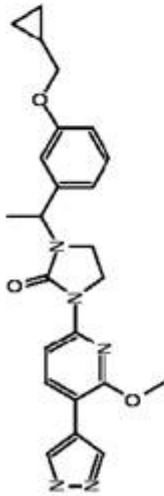
[1627]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 210         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟<br>苯基)-3-(6-甲基-5-(1H-吡<br>啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮 | 422.2                      | E: 1.54, 94.80%<br>F: 1.97, 94.80% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz,<br>甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm 8.04 (d,<br>J=8.56 Hz, 1 H) 7.79 (br. s., 2<br>H) 7.69 (d, J=8.56 Hz, 1 H)<br>7.02 - 7.12 (m, 2 H) 6.89<br>(ddd, J=8.25, 4.22, 1.96 Hz, 1<br>H) 4.42 (s, 2 H) 4.04 - 4.11<br>(m, 2 H) 3.90 (d, J=6.85 Hz,<br>2 H) 3.38 - 3.44 (m, 2 H) 2.53<br>(s, 3 H) 1.20 - 1.32 (m, 1 H)<br>0.56 - 0.65 (m, 2 H) 0.31 -<br>0.39 (m, 2 H). <sup>19</sup> F NMR (400<br>MHz, 甲醇 -d <sub>4</sub> ) d ppm -<br>137.855. |

[1628]

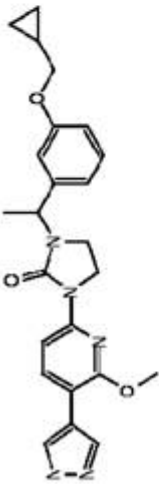
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称                                   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR  |
|-------------|---|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--|
| 211         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(环己基甲基)咪唑烷-2-酮 | 325.2                      | E: 2.01, 100%<br>F: 1.98, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d ppm 12.85 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.54 (s, 4 H) 3.81 (dd, J=9.54, 6.53 Hz, 2 H) 3.43 - 3.48 (m, 2 H) 3.02 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 1.52 - 1.74 (m, 6 H) 1.13 - 1.29 (m, 3 H) 0.84 - 0.99 (m, 2 H). |

[1629]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 212         |  | 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 434.2                      | K: 20.98, 95.3%<br>L: 17.98, 97.5% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.65 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 2 H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.95 - 6.77 (m, 3 H), 5.17 - 5.05 (m, 1 H), 4.02 - 3.95 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.80 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.58 - 3.44 (m, 1 H), 3.18 - 3.08 (m, 1 H), 1.51 (d, J=1.0 Hz, 3 H), 1.29 - 1.09 (m, 1 H), 0.62 - 0.48 (m, 2 H), 0.38 - 0.23 (m, 2 H) |



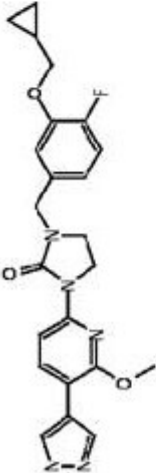
[1630]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 213         |  | 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 434.2                      | K: 19.61, 97.3%<br>L: 16.86, 96.8% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (s, 2 H), 7.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.95 - 6.80 (m, 3 H), 5.18 - 5.06 (m, 1 H), 4.02 - 3.96 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.81 (d, J=7.0 Hz, 2 H), 3.55 - 3.47 (m, 1 H), 3.18 - 3.07 (m, 1 H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.27 - 1.12 (m, 1 H), 0.60 - 0.51 (m, 2 H), 0.35 - 0.27 (m, 2 H) |

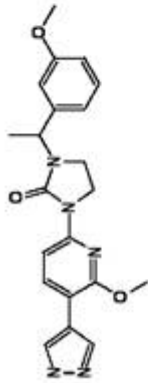
[1631]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 214         |  | 1-(4-(3-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | I: 9.65, 99.1%<br>J: 8.44, 99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 8.16 - 7.84 (m, 3 H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=27.1, 24.1 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 - 6.83 (m, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 4.07 - 3.99 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.43 - 3.36 (m, 2 H) |

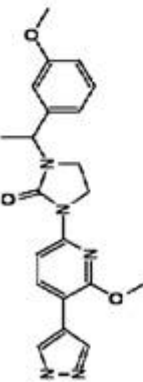
[1632]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 218         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟<br>苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-<br>吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪<br>唑烷-2-酮 | 438.2                      | E: 2.09, 98.4%<br>F: 2.06, 98.2% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H),<br>8.18 - 7.84 (m, 3 H), 7.76 (d,<br>J=8.1 Hz, 1 H), 7.18 (dd,<br>J=11.5, 8.3 Hz, 1 H), 7.07 (d,<br>J=8.3 Hz, 1 H), 6.92 - 6.83<br>(m, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 4.01<br>(t, J=7.9 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3<br>H), 3.90 (d, J=6.8 Hz, 2 H),<br>3.40 - 3.33 (m, 2 H), 1.28 -<br>1.18 (m, 1 H), 0.62 - 0.53 (m,<br>2 H), 0.38 - 0.27 (m, 2 H) |

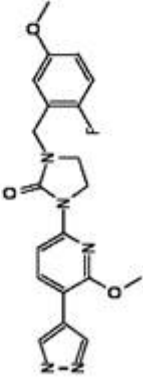
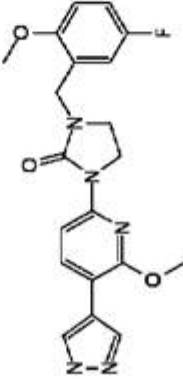
[1633]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 219         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基) 乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 394.2                      | K: 15.03, 99.5%<br>L: 15.42, 99.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.00 (s, 2 H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.90 - 6.84 (m, 2 H), 5.17 - 5.08 (m, 1 H), 4.03 - 3.96 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.56 - 3.46 (m, 1 H), 3.18 - 3.08 (m, 1 H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H) |

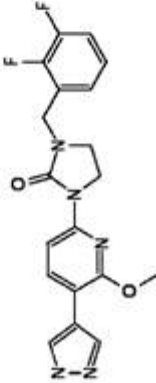
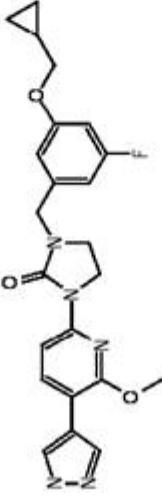
[1634]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 220         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基) 乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 394.2                      | K: 15.01, 97.9%<br>L: 15.40, 97.4% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.60 (br. s., 1 H), 8.00 (s, 2 H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.91-6.84 (m, 2 H), 5.17 - 5.09 (m, 1 H), 4.04 - 3.96 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.56 - 3.47 (m, 1 H), 3.20 - 3.08 (m, 1 H), 1.52 (d, J=7.5 Hz, 3 H) |

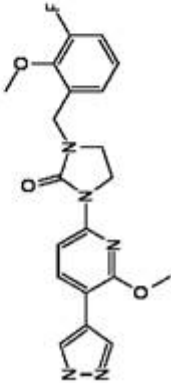
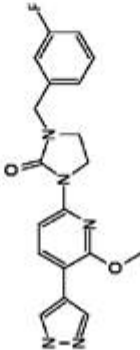
[1635]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度        | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---------------------------------|---|
| 221         |    | 1-(2-氟-5-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | E: 1.90, 100%<br>F: 1.92, 98.8% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.21 - 7.10 (m, 1 H), 6.95 - 6.84 (m, 2 H), 4.43 (s, 2 H), 4.02 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.40 (t, J=8.1 Hz, 2 H) |
| 222         |  | 1-(5-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.1                      | E: 1.94, 100%<br>F: 2.04, 99.4% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.14 - 7.00 (m, 3 H), 4.37 (s, 2 H), 4.08 - 4.01 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.43 (t, J=8.1 Hz, 2 H)                     |

[1636]

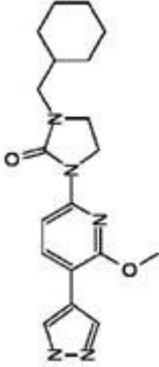
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 223         |    | 1-(2,3-二氟苯基)-3-(6-甲<br>氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)咪唑烷-2-酮             | 386.1                      | E: 1.94, 97.4%<br>F: 1.94, 98.3% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H),<br>8.08 (br. s., 1 H), 8.01 - 7.91<br>(m, 2 H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1<br>H), 7.45 - 7.34 (m, 1 H), 7.27<br>- 7.19 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H),<br>4.07 - 3.99 (m, 2 H), 3.96 (s,<br>3 H), 3.46 - 3.39 (m, 2 H)  |
| 224         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟<br>苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-<br>吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪<br>唑烷-2-酮 | 438.2                      | E: 2.28, 98.0%<br>F: 2.27, 98.1% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.88 (br. s., 1 H),<br>8.09 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.0<br>Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.76<br>(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.76 - 6.66<br>(m, 3 H), 4.37 (s, 2 H), 4.04<br>(dd, J=8.9, 7.2 Hz, 2 H), 3.96<br>(s, 3 H), 3.82 (d, J=7.1 Hz, 2<br>H), 3.43 - 3.36 (m, 2 H), 1.25<br>- 1.17 (m, 1 H), 0.60 - 0.52<br>(m, 2 H), 0.35 - 0.28 (m, 2 H) |

[1637]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------------|---|
| 225         |    | 1-(3-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | E: 1.98, 100%<br>F: 1.92, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.85 (br. s., 1 H), 8.44 - 7.92 (m, 3 H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.27 - 7.18 (m, 1 H), 7.14 - 7.07 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 4.02 (dd, J=9.0, 7.1 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.87 (d, J=1.7 Hz, 3 H), 3.44 - 3.37 (m, 2 H)         |
| 226         |  | 1-(3-氟苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮       | 368.1                      | E: 1.88, 100%<br>F: 1.96, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.46 - 7.38 (m, 1 H), 7.20 - 7.09 (m, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 4.04 (dd, J=9.3, 7.1 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.44 - 3.36 (m, 2 H) |



[1638]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------------|--|
| 227         |  | 1-(环己基甲基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 356.2                      | E: 2.19, 100%<br>F: 2.26, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.97 - 7.91 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 4.01 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.46 (t, J=8.1 Hz, 2 H), 3.04 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 1.74 - 1.56 (m, 6 H), 1.29 - 1.11 (m, 3 H), 0.98 - 0.85 (m, 2 H) |

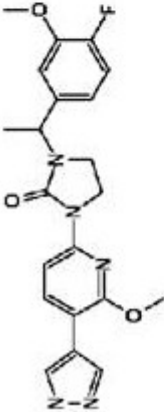
[1639]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 228         |  | 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-<br>吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪<br>唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 412.2                      | K: 15.92, 98.9%<br>L: 15.25, 98.4% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1 H),<br>8.11 - 7.90 (m, 3 H), 7.73 (d,<br>J=8.4 Hz, 1 H), 6.81 - 6.72<br>(m, 3 H), 5.11 (q, J=7.2 Hz, 1<br>H), 4.01 (t, J=8.3 Hz, 2 H),<br>3.95 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H),<br>3.57 - 3.47 (m, 1 H), 3.26 -<br>3.16 (m, 1 H), 1.51 (d, J=7.0<br>Hz, 3 H) |

[1640]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|--|
| 229         |  | 1-(1-(3-氯-5-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-<br>吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪<br>唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 412.2                      | K: 15.99, 99.1%<br>L: 15.73, 95.0% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H),<br>8.04 - 7.94 (m, 3 H), 7.74 (d,<br>J=8.3 Hz, 1 H), 6.80 - 6.72<br>(m, 3 H), 5.11 (q, J=7.2 Hz, 1<br>H), 4.01 (t, J=8.2 Hz, 2 H),<br>3.96 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H),<br>3.58 - 3.49 (m, 1 H), 3.26 -<br>3.15 (m, 1 H), 1.51 (d, J=7.1<br>Hz, 3 H) |

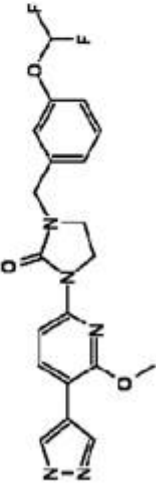
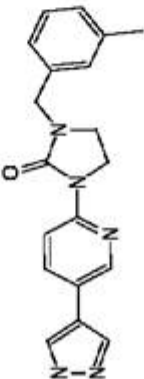
[1641]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|-----------------------------------|---|
| 230         |  | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-<br>吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪<br>唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 412.2                      | I: 10.40, 97.9%<br>J: 9.69, 98.9% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br. s., 1 H),<br>8.04 - 7.94 (m, 3 H), 7.75 (d,<br>J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd,<br>J=11.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.11<br>(dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.98<br>- 6.89 (m, 1 H), 5.14 (q, J=7.2<br>Hz, 1 H), 3.99 (dt, J=9.3, 6.4<br>Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.85<br>(s, 3 H), 3.58 - 3.48 (m, 1 H),<br>3.19 - 3.11 (m, 1 H), 1.53 (d,<br>J=7.0 Hz, 3 H) |

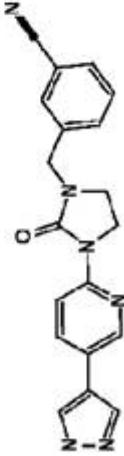
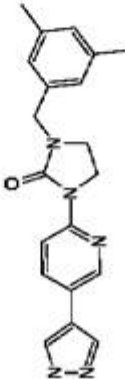
[1642]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|-----------------------------------|---|
| 231         |   | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 2) | 412.2                      | I: 10.39, 99.5%<br>J: 9.69, 99.8% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.50 (br. s., 1 H), 8.04 - 7.93 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=11.3, 8.3 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 6.97 - 6.89 (m, 1 H), 5.14 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 3.99 (dt, J=9.3, 6.4 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.58 - 3.48 (m, 1 H), 3.19 - 3.10 (m, 1 H), 1.52 (d, J=7.5 Hz, 3 H) |

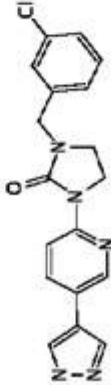
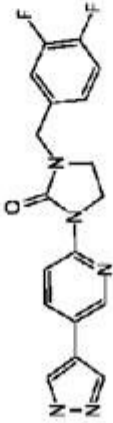
[1643]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|---|
| 233         |    | 1-(3-(二氟甲氧基)苄基)-<br>3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-<br>4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-<br>酮 | 416.1                      | E: 2.01, 99.3%<br>F: 1.95, 99.6% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.88 (br. s., 1 H),<br>8.09 (br. s., 1 H), 7.99 (d,<br>J=8.3 Hz, 1 H), 7.94 (br. s., 1<br>H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H),<br>7.48 - 7.41 (m, 1 H), 7.27 -<br>7.06 (m, 4 H), 4.44 (s, 2 H),<br>4.05 (dd, J=9.2, 7.2 Hz, 2 H),<br>3.96 (s, 3 H), 3.45 - 3.36 (m,<br>2 H) |
| 234         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-<br>2-基)-3-(3-甲基苄基)咪唑<br>烷-2-酮                | 334.1                      | E: 1.77<br>F: 1.37               | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H),<br>8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.24 -<br>8.18 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m,<br>2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.14<br>- 7.08 (m, 3H), 4.39 (s, 2H),<br>4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.40 -<br>3.35 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)  |

[1644]

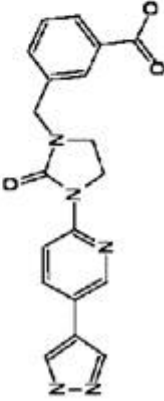
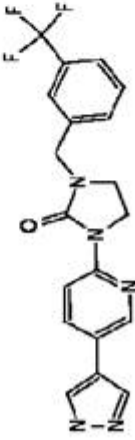
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 235         |    | 3-((3-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苯腈 | 345.1                      | E: 1.48<br>F: 1.15       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.00 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J=8.0 Hz, 2H) |
| 236         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,5-二甲基苯基)咪唑烷-2-酮  | 348.2                      | E: 1.92<br>F: 1.52       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.96 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 2H), 6.95 - 6.89 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 3.96 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H)                             |

[1645]

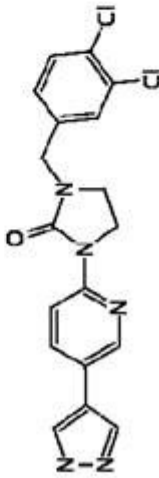
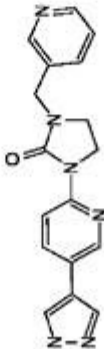
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 237         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氯苯基)咪唑烷-2-酮    | 354                        | E: 1.79<br>F: 1.41       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 4H), 4.44 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J=8.0 Hz, 2H)                    |
| 238         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二氟苯基)咪唑烷-2-酮 | 356.1                      | E: 1.69<br>F: 1.34       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (br. s., 1H), 4.42 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J=8.0 Hz, 2H) |



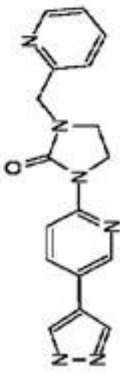
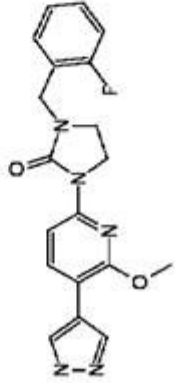
[1646]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 239         |   | 3-((3-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代咪唑烷-1-基)甲基)苯甲酸 | 364.1                      | E: 0.98<br>F: 1.03       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.86 (m, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J=8.0 Hz, 2H) |
| 240         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑烷-2-酮  | 388.1                      | E: 1.87<br>F: 1.51       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J=8.0 Hz, 2H)   |

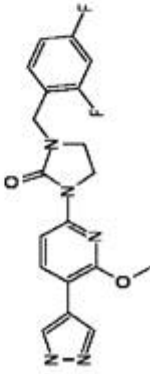
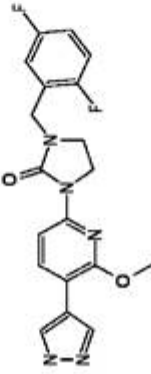
[1647]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 241         |    | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3,4-二氯苯基)咪唑烷-2-酮 | 388                        | E: 1.95<br>F: 1.60       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.33 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J=8.0 Hz, 2H)                                      |
| 242         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-2-酮 | 321.2                      | E: 1.16<br>F: 0.41       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1H), 8.57 (dd, J=6.7, 1.9 Hz, 2H), 8.52 (dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.73 (m, 1H), 7.41 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.41 (t, J=8.0 Hz, 2H). |

[1648]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 243         |    | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基甲基)咪唑烷-2-酮    | 321.1                      | E: 1.20<br>F: 0.56       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.80 (td, J=7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=7.0, 5.3 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.01 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.51 (t, J=8.0 Hz, 2H) |
| 244         |  | 1-(2-氟苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 368.1                      | E: 1.85<br>F: 1.91       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.03 (dd, J=9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.44 - 3.38 (m, 3H)  |

[1649]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 245         |    | 1-(2,4-二氟苯基)-3-(6-甲<br>氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 386.3                      | E: 2.48<br>F: 2.33       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H),<br>8.10 - 7.95 (m, 3H), 7.75 (d,<br>J=8.5 Hz, 1H), 7.46 (td,<br>J=8.5, 6.5 Hz, 1H), 7.31 -<br>7.23 (m, 1H), 7.10 (tt, J=8.5,<br>1.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H),<br>4.02 (dd, J=9.0, 7.0 Hz, 2H),<br>3.95 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m,<br>2H) |
| 246         |  | 1-(2,5-二氟苯基)-3-(6-甲<br>氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 386.2                      | E: 2.46<br>F: 2.30       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H),<br>8.08 (br. s., 1H), 7.98 (d,<br>J=8.5 Hz, 1H), 7.94 (br. s.,<br>1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H),<br>7.33 - 7.17 (m, 3H), 4.47 (s,<br>2H), 4.04 (dd, J=9.0, 7.0 Hz,<br>2H), 3.96 (s, 3H), 3.46- 3.42<br>(m, 2H)                        |

[1650]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 247         |  | 1-(3,5-二氟苯基)-3-(6-甲<br>氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 386.2                      | E: 2.49<br>F: 2.33       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H),<br>8.08 (br. s., 1H), 7.99 (d,<br>J=8.5 Hz, 1H), 7.97 (br. s.,<br>1H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.16<br>(tt, J=9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.09 -<br>7.02 (m, 2H), 4.45 (s, 2H),<br>4.06 (dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H),<br>3.96 (s, 3H), 3.42 - 3.38 (m,<br>2H)) |

[1651]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 248         |  | 1-(3-氟-2-甲基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 382.1                      | E: 1.99<br>F: 2.05       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) S δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.21 (d, J=2.0 Hz, 3H) |

[1652]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 249         |  | 1-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(6-<br>甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 382.3                      | E: 2.58<br>F: 2.52       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H),<br>8.07 (br. s., 1H), 7.98 (d,<br>J=8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.5<br>Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.5, 6.0<br>Hz, 1H), 7.08 (dd, J=10.0, 2.5<br>Hz, 1H), 7.01 (td, J=8.5, 2.5<br>Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.02<br>(dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H), 3.95<br>(s, 3H), 3.34 - 3.30 (m, 2H),<br>2.32 (s, 3H) |

[1653]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|--|
| 250         |  | 1-(5-氟-2-甲基苄基)-3-(6-<br>甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 382.3                      | E: 2.57<br>F: 2.41       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H),<br>8.08 (br. s., 1H), 7.99 (d,<br>J=8.0 Hz, 1H), 7.95 (br. s.,<br>1H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1H),<br>7.24 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H),<br>7.09 - 7.00 (m, 2H), 4.41 (s,<br>2H), 4.05 (dd, J=9.3, 7.3 Hz,<br>2H), 3.96 (s, 3H), 3.40 - 3.36<br>(m, 2H), 2.27 (s, 3H) |



[1654]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------|--|
| 251         |  | 1-(4-氟-2-甲氧基苄基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | E: 2.51<br>F: 2.34       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 3H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.94 (dd, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.76 (td, J=8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.05 - 3.98 (dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H) |

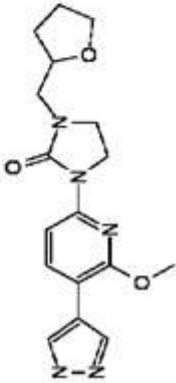
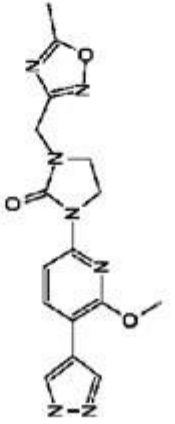
[1655]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------|---|
| 252         |  | 1-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | E: 2.38<br>F: 2.22       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.75 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 6.95 - 6.90 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 - 3.99 (dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H) |

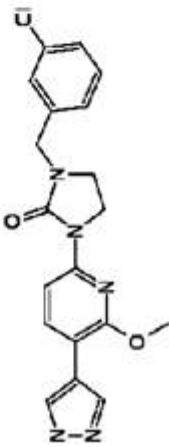
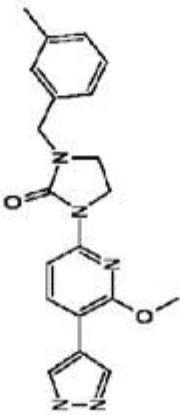
[1656]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 253         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)咪唑烷-2-酮 | 351.2                      | E: 1.16<br>F: 1.06       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br. s., 1H), 8.56 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.40 (dd, J=7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (dd, J=9.3, 7.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.42 - 3.38 (m, 2H) |

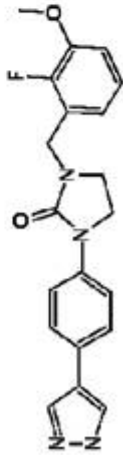
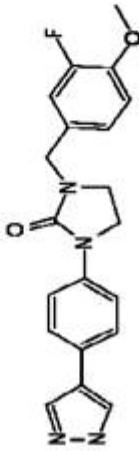
[1657]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 254         |    | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((四氢呋喃-2-基)甲基)咪唑烷-2-酮           | 344.2                      | E: 1.46<br>F: 1.40       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (br. s., 1H), 8.00 (s, 2H), 7.96 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 6H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 1H). |
| 255         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基)咪唑烷-2-酮 | 356.1                      | E: 1.4,<br>F: 1.34       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.88 (br. s., 1H), 8.00 - 7.97 (m, 2H), 7.73 - 7.69 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.05 (dd, J=8.8, 7.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)   |

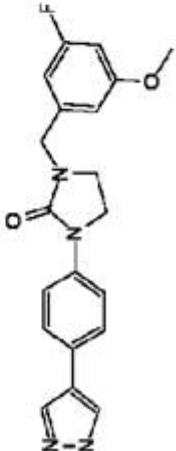
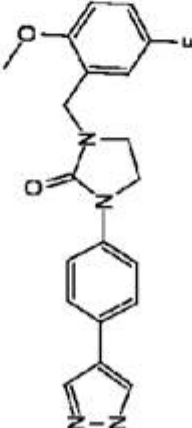
[1658]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------|---|
| 256         |    | 1-(3-氯苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮  | 384.2                      | E: 2.59<br>F: 2.43       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.78 - 7.75 (m, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.04 (dd, J=8.8, 7.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 2H)                  |
| 257         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲基苯基)咪唑烷-2-酮 | 364.3                      | E: 2.57<br>F: 2.40       | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.87 (br. s., 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.78 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 4.02 (dd, J=9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H) |

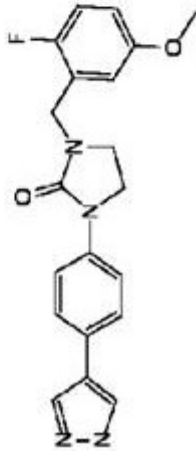
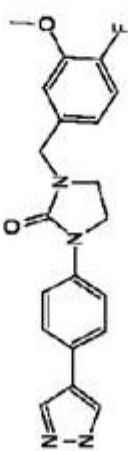
[1659]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|--|---|
| 258         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 367                        | I: 8.870, 94.938%<br>J: 8.643, 95.197% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 6.92 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 5H), 3.43 - 3.35 (m, 2H) |
| 259         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 367                        | I: 8.797, 96.776%<br>J: 8.561, 96.714% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.87 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 5H), 3.37 (s, 2H)                                      |

[1660]

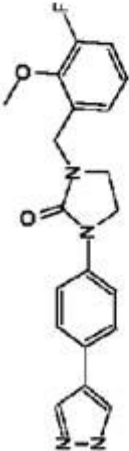
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--|--|
| 260         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-(5-氟-2-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 367                        | I: 9.335, 97.042%<br>J: 9.001, 97.185% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 6.79 - 6.67 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (d, J=8.0 Hz, 2H). |
| 261         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮    | 367                        | I: 9.332, 96.704%<br>J: 9.038, 98.168% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.61 - 7.53 (m, 4H), 6.79 - 6.67 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.40 (d, J=8.0 Hz, 2H). |

[1661]

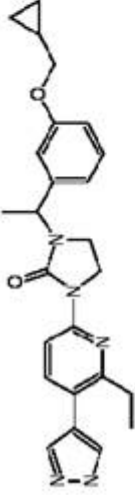
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|--|---|
| 262         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 367                        | I: 9.079, 98.498%<br>J: 8.757, 99.177% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.87 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.87 (br. s., 1H), 7.56 (s, 4H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 6.94 - 6.86 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.83 (dd, J=9.5, 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.44 - 3.36 (m, 2H) |
| 263         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 366.9                      | I: 9.071, 98.604%<br>J: 8.650, 98.116% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.88 (br. s., 1H), 7.99 (br. s., 2H), 7.66 - 7.46 (m, 4H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.93 - 6.83 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.97 - 3.69 (m, 5H), 3.37 (d, J=8.5 Hz, 2H)   |



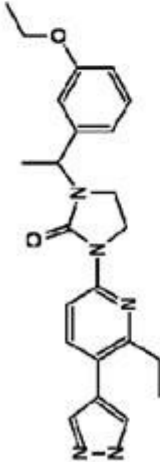
[1662]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 264         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 366.9                      | I: 9.516, 98.730%<br>J: 8.816, 98.030% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12.86 (br. s., 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.94 - 7.80 (m, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.87 (d, J=2.0 Hz, 3H), 3.83 (dd, J=9.0, 7.0 Hz, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H) |

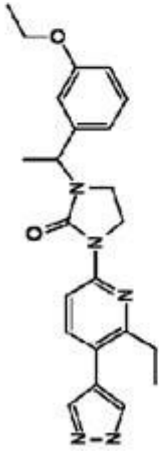
[1663]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 265         |  | 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 I) | 432.2                      | I: 7.517, 98.376%<br>J: 7.677, 99.376% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.98 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 5.13 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (d, J=6.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 4H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.34 - 0.29 (m, 2H) |

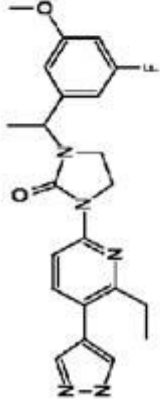
[1664]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 266         |  | 1-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 I) | 406.4                      | I: 7.386, 99.435%<br>J: 8.323, 99.301% | <sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.99 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89 (br. s., 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.81 (m, 3H), 5.13 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 4H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.12 (q, J=8.7 Hz, 1H), 2.78 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3H). |

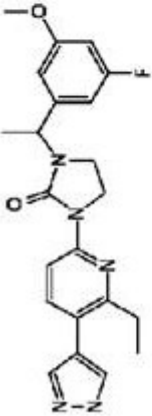
[1665]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 267         |  | 1-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑基)-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 II) | 406.4                      | I: 7.345, 99.562%<br>J: 8.326, 99.191% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.99 (br. s., 1H), 8.01 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 - 6.82 (m, 3H), 5.14 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.51 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.5 Hz, 3H). |

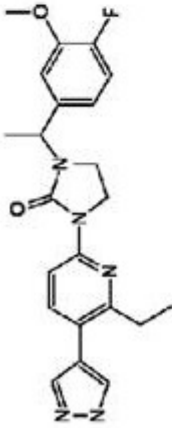
[1666]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 268         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 1) | 410.2                      | I: 7.263, 98.733%<br>J: 8.115, 98.169% | <sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.99 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 5.17 - 5.06 (m, 1H), 3.99 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.79 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.4 Hz, 3H). |

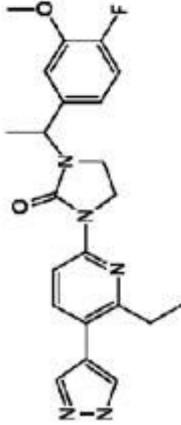
[1667]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 269         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体 II) | 410.2                      | I: 9.746, 99.334%<br>J: 12.023, 99.683% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13.02 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br. s., 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 5.11 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.99 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.18 (q, J=8.5 Hz, 1H), 2.79 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.16 (m, 3H). |

[1668]

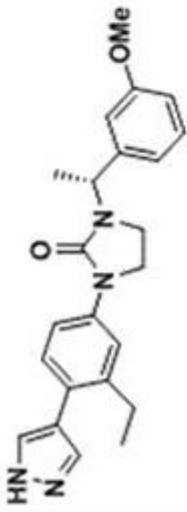
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 270         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基) 乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 I) | 410.2                      | I: 5.872, 99.324%<br>J: 7.605, 99.629% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13.00 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.72 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.5, 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J=8.5, 4.3, 1.8 Hz, 1H), 5.16 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.79 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H). |

[1669]

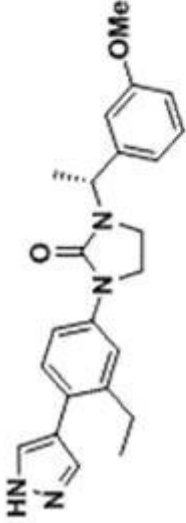
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度               | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 271         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(4-氟基)-3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 (对映异构体 II) | 410.2                      | I: 5.943, 99.194%<br>J: 7.722, 99.173% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 8.02 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=11.5, 8.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.16 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (d, J=6.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.79 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.54 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H). |



[1670]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度                                   | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 272         |  | (R)-1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮 | 391.2                      | I: 10.13, 99.96%<br>J: 9.67, 99.87%<br>XIV: 23.71, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.50 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=8.50, 2.42 Hz, 1 H) 7.29 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=7.62, 0.72 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.12 (q, J=7.15 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.46 - 3.55 (m, 1 H) 3.11 (q, J=8.51 Hz, 1 H) 2.67 (q, J=7.47 Hz, 2 H) 1.51 (d, J=7.22 Hz, 3 H) 1.11 (t, J=7.50 Hz, 3 H) [α] <sub>D</sub> <sup>24.9</sup> = +156.00 (c 0.1, MeOH). |

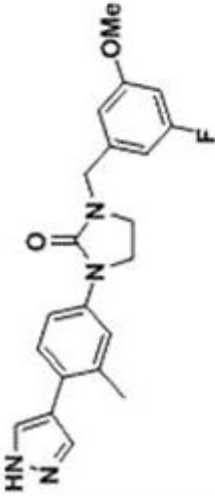
[1671]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 273         |  | 1-(3-甲氧基苄基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 363.3                      | E: 1.48, 99.21%<br>F: 1.53, 98.77% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.91 (br. s., 1 H) 7.91 (br. s., 1 H) 7.69 (br. s., 1 H) 7.45 - 7.48 (m, 2 H) 7.26 - 7.35 (m, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 3.81 (dd, J=8.97, 7.03 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.33 - 3.40 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H) |

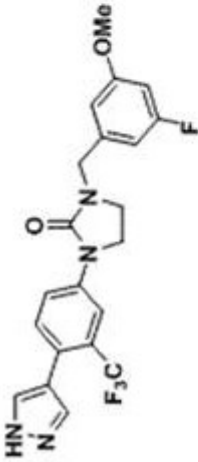
[1672]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 274         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 381.3                      | E: 1.57, 96.83%<br>F: 1.61, 95.22% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.92 (br. s., 1 H) 7.88 (br. s., 1 H) 7.73 (br. s., 1 H) 7.45 - 7.49 (m, 2 H) 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.69 - 6.78 (m, 3 H) 4.36 (s, 2 H) 3.83 (dd, J=9.13, 6.81 Hz, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.36 - 3.41 (m, 2 H) 2.36 (s, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.533 |

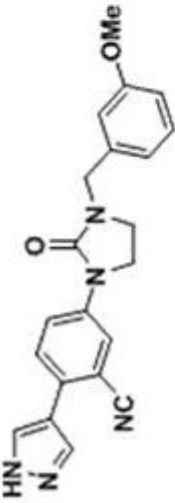
[1673]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------------|--|
| 275         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)-3-(三<br>氟甲基)苯基)-3-(3-甲氧<br>基苄基)咪唑烷-2-酮 | 417.1                      | E: 1.93, 100%<br>F: 1.95, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1 H)<br>8.22 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 7.85<br>(s, 1 H) 7.68 (dd, J=8.56,<br>2.35 Hz, 1 H) 7.59 (s, 1 H)<br>7.48 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.26<br>- 7.32 (m, 1 H) 6.85 - 6.91<br>(m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 3.89<br>(dd, J=9.07, 7.00 Hz, 2 H)<br>3.75 (s, 3 H) 3.38 - 3.44 (m, 2<br>H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -57.223 |

[1674]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 276         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)-3-(三<br>氟甲基)苯基)-3-(3-氟-5-<br>甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 435.1                      | E: 1.99, 94.43%<br>F: 2.02, 94.23% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1 H)<br>8.22 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 7.85<br>(br. s., 1 H) 7.69 (dd, J=8.60,<br>2.32 Hz, 1 H) 7.59 (br. s., 1<br>H) 7.47 - 7.51 (m, 1 H) 6.70 -<br>6.79 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H)<br>3.91 (dd, J=9.10, 6.96 Hz, 2<br>H) 3.77 (s, 3 H) 3.41 - 3.47<br>(m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (400<br>MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -<br>57.223, -111.493 |

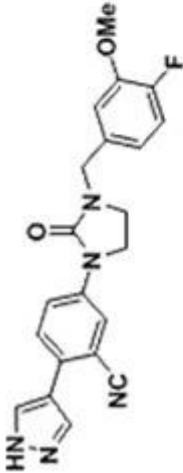
[1675]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 277         |  | 5-(3-(3-甲氧基苯基)-2-氧<br>代咪唑啉-1-基)-2-(1H-吡<br>啶-4-基)苯腈 | 374.1                      | E: 1.74, 99.57%<br>F: 1.75, 99.17% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.18 (br. s., 1 H)<br>8.24 (s, 1 H) 8.02 (d, J=2.51<br>Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.94<br>(dd, J=8.78, 2.51 Hz, 1 H)<br>7.72 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.26<br>- 7.33 (m, 1 H) 6.85 - 6.91<br>(m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 3.88<br>(dd, J=9.03, 7.03 Hz, 2 H)<br>3.76 (s, 3 H) 3.37 - 3.45 (m, 2<br>H) |

[1676]

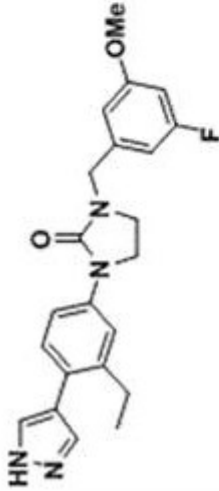
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 278         |  | 5-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-2-氧代咪唑啉-1-基)-2-(1H-吡啶-4-基)苯腈 | 392.1                      | E: 1.76, 98.01%<br>F: 1.77, 99.76% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.18 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.02 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.94 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 6.70 - 6.79 (m, 3 H) 4.39 (s, 2 H) 3.90 (dd, J=9.16, 6.90 Hz, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.40 - 3.47 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.499 |

[1677]

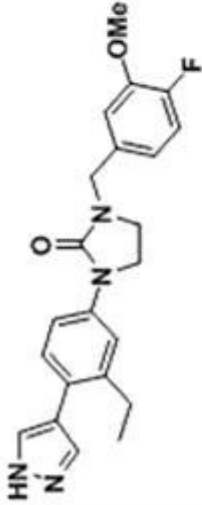
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 279         |  | 5-(3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-<br>2-(1H-吡啶-4-基)苯腈 | 392.1                      | E: 1.81, 96.33%<br>F: 1.83, 97.25% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.18 (br. s., 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.03 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.93 (dd, J=9.03, 2.51 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=11.54, 8.28 Hz, 1 H) 7.11 (dd, J=8.41, 1.88 Hz, 1 H) 6.88 (ddd, J=8.28, 4.27, 2.01 Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H) 3.86 - 3.91 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 3.38 - 3.45 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.339 |



[1678]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 280         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)苄基)咪唑烷-2-酮 | 395.2                      | E: 1.92, 100%<br>F: 1.95, 99.70% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.92 (br. s., 1 H) 7.72 (br. s., 2 H) 7.52 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.47, 2.45 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 6.68 - 6.79 (m, 3 H) 4.37 (s, 2 H) 3.81 - 3.89 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 3.35 - 3.43 (m, 2 H) 2.68 (q, J=7.53 Hz, 2 H) 1.13 (t, J=7.50 Hz, 3 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.565 |

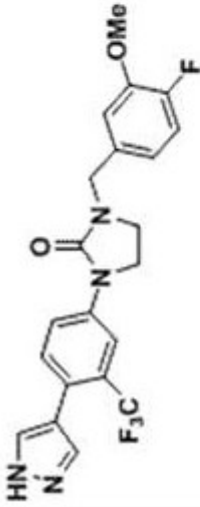
[1679]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------------|---|
| 281         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 395.2                      | E: 1.86, 100%<br>F: 1.90, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.89 (br. s., 1 H) 7.75 (br. s., 1 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.47, 2.45 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.47 Hz, 1 H) 7.19 (dd, J=11.58, 8.25 Hz, 1 H) 7.10 (dd, J=8.41, 2.01 Hz, 1 H) 6.88 (ddd, J=8.24, 4.38, 2.07 Hz, 1 H) 4.37 (s, 2 H) 3.77 - 3.92 (m, 5 H) 3.32 - 3.41 (m, 2 H) 2.62 - 2.78 (m, 2 H) 1.12 (t, J=7.53 Hz, 3 H);<br><sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.474 |

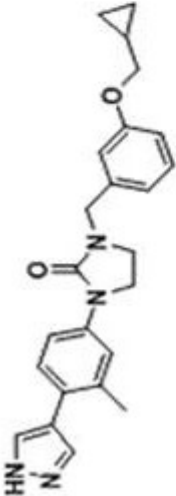
[1680]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 282         |  | 1-(4-氟-3-甲氧基苄基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苄基)咪唑烷-2-酮, TFA | 381.1                      | E: 1.76, 100%<br>F: 1.79, 99.63% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.81 (br. s., 2 H) 7.45 - 7.48 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.40, 1 H) 7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.11 (dd, J=8.40, 2.01 Hz, 1 H) 6.87 (ddd, J=8.24, 4.38, 2.07 Hz, 1 H) 4.36 (s, 2 H) 3.80 - 3.84 (m, 5 H) 3.35 - 3.39 (m, 2 H) 2.36 (s, 3H);<br><sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -74.68, -137.474 |

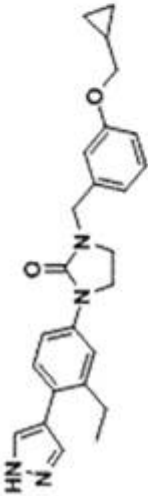
[1681]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度       | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------------|--|
| 283         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)-3-(三<br>氟甲基)苯基)-3-(4-氟-3-<br>甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 435.1                      | E: 1.96, 100%<br>F: 1.98, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.01 (br. s., 1 H)<br>8.22 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.86<br>(br. s., 1 H) 7.69 (dd, J=8.60,<br>2.38 Hz, 1 H) 7.60 (br. s., 1<br>H) 7.48 (d, J=8.53 Hz, 1 H)<br>7.19 (dd, J=11.55, 8.22 Hz, 1<br>H) 7.11 (dd, J=8.38, 1.98 Hz,<br>1 H) 6.88 (ddd, J=8.25, 4.36,<br>2.07 Hz, 1 H) 4.39 (s, 2 H)<br>3.86 - 3.93 (m, 2 H) 3.84 (s, 3<br>H) 3.38 - 3.44 (m, 2 H); <sup>19</sup> F<br>NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm -57.225, -137.355. |

[1682]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|
| 284         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(3-甲基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)丙烷-2-酮 | 403.2                      | E: 2.01, 96.03%<br>F: 2.03, 96.06% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1 H) 7.90 (br. s., 1 H) 7.68 (br. s., 1 H) 7.44 - 7.47 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 7.23 - 7.27 (m, 1 H) 6.83 - 6.86 (m, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 3.79 - 3.83 (m, 4 H) 3.31 - 3.37 (m, 2 H) 2.33 (s, 3 H) 1.17 - 1.23 (m, 1 H) 0.54 - 0.56 (m, 2 H) 0.30 - 0.33 (m, 2 H). |

[1683]

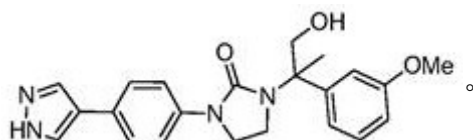
| 实 施 例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC 方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------|---|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 285   |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑基)-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 417.2                      | E: 2.10, 100%<br>F: 2.12, 99.67% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1 H) 7.83 (br. s., 1 H) 7.59 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.56, 2.45 Hz, 1 H) 7.23 - 7.23 (m, 2 H) 7.83 - 7.86 (m, 3 H) 4.34 (s, 2 H) 3.80 - 3.84 (m, 4 H) 3.40 - 3.35 (m, 2 H) 2.70 - 2.64 (m, 2 H) 1.19- 1.22 (m, 1 H) 1.12 (t, J=7.46 Hz, 3 H) 0.53 - 0.58 (m, 2 H) 0.29 - 0.33 (m, 2 H). |

[1684] 实施例286和287

[1685] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-羟基-2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基)咪唑烷-2-

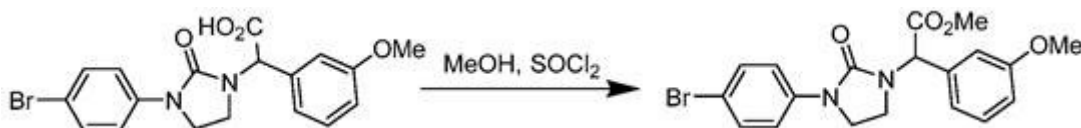
酮 (对映异构体1和2)

[1686]



[1687] 实施例286A:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯

[1688]



[1689] 在0℃下,向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸(2.4 g, 5.92 mmol)于甲醇(50 mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酰氯(1.297 mL, 17.77 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩。将残余物分配于NaHCO<sub>3</sub>的饱和溶液和乙酸乙酯之间。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过快速色谱(梯度洗脱;0-100% EtOAc/己烷)纯化,以得到作为黄色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯(2.2 g, 89.0%产率)。

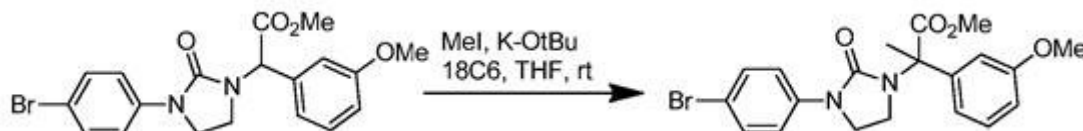
MS(ESI) *m/z*: 421.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ

[1690]

ppm 7.52 - 7.56 (m, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.31 - 7.39 (m, 1 H) 6.94 - 7.01 (m, 1 H) 6.85 - 6.91 (m, 2 H) 5.62 (s, 1 H) 3.79 - 3.88 (m, 1 H) 3.75 - 3.78 (m, 3 H) 3.68 - 3.75 (m, 4 H) 3.57 - 3.67 (m, 1 H) 3.04 (td, *J*=8.78, 5.52 Hz, 1 H).

[1691] 实施例286B:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[1692]



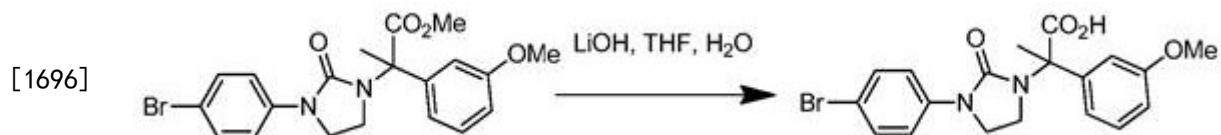
[1693] 向密封管中添加2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯(1.7 g, 4.05 mmol)、叔丁醇钾(1.36 g, 12.2 mmol)、甲基碘(1.268 mL, 20.27 mmol)和18-冠醚-6 (0.536 g, 2.03 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后经由CELITE® 过滤,用THF冲洗。浓缩滤液。残余物通过快速色谱(乙酸乙酯/己烷洗脱剂)纯化以得到黄色固体,其从DCM/己烷再结晶,以得到作为白色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯(1.2 g, 68.0%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 435.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.47 - 7.55

[1694]

(m, 4 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.05 - 7.09 (m, 1 H) 7.03 (t, *J*=2.01 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 3.71 - 3.84 (m, 5 H) 3.64 (s, 3 H) 3.13 - 3.22 (m, 2 H) 1.85 (s, 3 H).

[1695] 实施例286C:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸

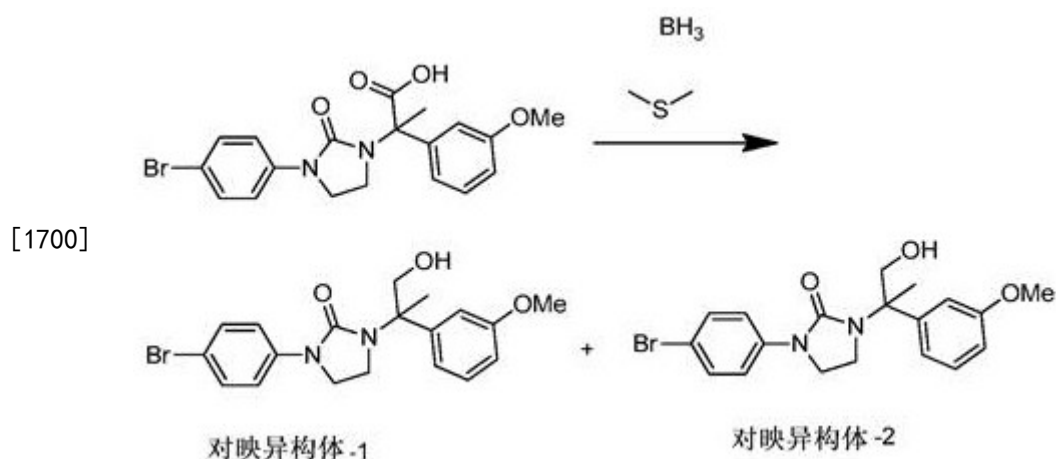


[1697] 向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯(300 mg, 0.692 mmol)于THF (10 mL)和甲醇(3 mL)中的溶液中添加LiOH (41.5 mg, 1.731 mmol)和水(3 mL)。将反应混合物在75℃下加热16小时,然后浓缩以得到。将所得残余物酸化至pH 2。沉淀的固体通过过滤收集,用水和己烷洗涤并干燥,以得到作为白色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸(0.250 g, 86.0%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ :

[1698] 419.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.47 - 7.57 (m, 4 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.05 - 7.12 (m, 2 H) 6.94 (dd,  $J=8.28, 2.26$  Hz, 1 H) 3.68 - 3.83 (m, 5 H) 3.08 - 3.26 (m, 2 H) 1.85 (s, 3 H).

[1699] 实施例286D和287A:制备1-(4-溴苯基)-3-(1-羟基-2-(3-甲氧基苯基)丙-2-基)咪唑烷-2-酮(对映异构体1和对映异构体2)



[1701] 在0℃下,向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸(250 mg, 0.596 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中逐滴添加甲硼烷-甲硫醚络合物(0.566 mL, 5.96 mmol)。在10分钟之后,将反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应物用甲醇小心淬灭并在真空中浓缩混合物。粗产物通过快速色谱(梯度洗脱;0-100% EtOAc/己烷)纯化,以得到外消旋产物。对映异构体通过SFC [柱:CHIRALPAK® AS-H (250 × 21)mm, 5 $\mu$ ,共溶剂30% 0.2% DEA/甲醇]分离,以得到作为黄色固体的实施例286D(对映异构体1,0.090 g, 37.2%产率)。

MS(ESI)

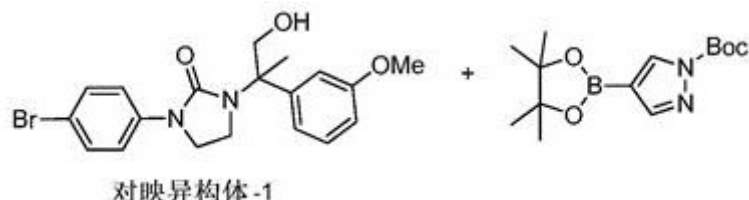
[1702]  $m/z$ : 405.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.46 (d,  $J=3.40$  Hz, 4 H) 7.18 - 7.27 (m, 1 H) 6.91 (d,  $J=7.93$  Hz, 1 H) 6.75 - 6.87 (m, 2 H) 5.06 (s, 1 H) 4.01 (s, 1 H) 3.78 (d,  $J=9.44$  Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.67 (d,  $J=9.07$  Hz, 3 H) 1.62 (s, 3 H). 100.0% ee (rt-4.04 min),

[1703] 且得到作为黄色固体的实施例287A(对映异构体2,0.080 g, 33.1%产率)。

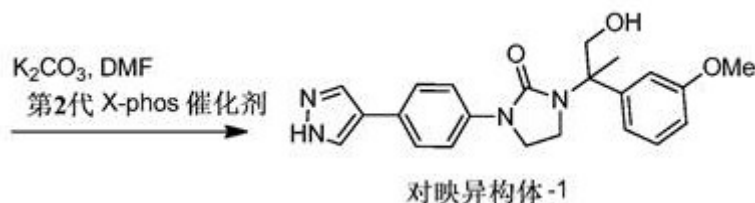


[1704] MS(ESI)  $m/z$ : 405.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.46 (d,  $J=3.40$  Hz, 4 H) 7.17 - 7.28 (m, 1 H) 6.91 (d,  $J=7.55$  Hz, 1 H) 6.75 - 6.87 (m, 2 H) 5.06 (br. s., 1 H) 3.99 (br. s., 1 H) 3.78 (d,  $J=8.69$  Hz, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 3.68 (d,  $J=8.69$  Hz, 3 H) 1.62 (s, 3 H). 99.216% ee (rt-7.17 min).

[1705] 实施例286 (对映异构体1)



[1706]



[1707] 向实施例286D (90 mg, 0.222 mmol) 于DMF (2 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (91 mg, 0.311 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 mg, 0.666 mmol) 和水 (0.4 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂 (10.5 mg, 0.013 mmol)。将混合物用氮气再次吹扫3分钟并在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤并浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为白色固体的实施例286 (0.054 g, 61.3%产率)。

[1708] MS(ESI)  $m/z$ : 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 7.85 (br. s., 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 4 H) 7.23 (t,  $J=8.03$  Hz, 1 H) 6.93 (d,  $J=7.53$  Hz, 1 H) 6.87 (t,  $J=2.01$  Hz, 1 H) 6.80 (dd,  $J=8.28, 2.26$  Hz, 1 H) 5.07 (t,  $J=5.52$  Hz, 1 H) 4.09 (q,  $J=5.02$  Hz, 1 H) 4.02 (dd,  $J=11.04, 5.52$  Hz, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.57 - 3.71 (m, 2 H) 1.63 (s, 3 H). HPLC RT = 1.53 min, 98.76% (方法 E), 1.55 min, 99.35% (方法 F). 100.0% ee (rt-12.618 min, XI),  $[\alpha]^{24.9}_D = +24$  (c 0.05, DMSO).

[1709] 使用与实施例286类似的程序从实施例287A制备实施例287。

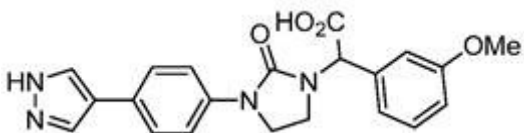
[1710]  $m/z$ : 393.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.09 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.41 - 7.58 (m, 4 H) 7.23 (t,  $J=8.03$  Hz, 1 H) 6.90 - 6.98 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 6.80 (dd,  $J=8.28, 1.76$  Hz, 1 H) 5.07 (t,  $J=5.52$  Hz, 1 H) 4.02 (dd,  $J=11.04, 5.52$  Hz, 1 H) 3.78 - 3.87 (m, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 3.59 - 3.72 (m, 3 H) 1.63 (s, 3 H); HPLC RT = 1.52 min, 97.61% (方法 E), 1.54 min, 98.38% (方法 F). 100.0% ee (rt-15.85 min, XI),  $[\alpha]^{24.9}_D = -4$  (c 0.05, DMSO).

[1711] 实施例288

[1712] 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸

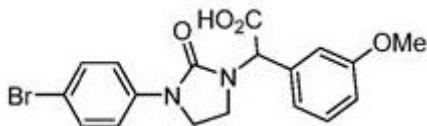
(对映异构体2)

[1713]



[1714] 实施例288A: 2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸

[1715]



[1716] 在0℃下,向1-(4-溴苯基)咪唑烷-2-酮(0.500 g, 2.074 mmol)于THF (10 mL)中的混合物中添加58% NaH (0.257 g, 6.22 mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后冷却至0℃。添加2-溴-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯(0.806 g, 3.11 mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用冰淬灭并用1.5N HCl酸化。将混合物用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。粗产物通过用Et<sub>2</sub>O (10 mL)和己烷(20 mL)研磨来纯化,然后通过快速色谱(梯度洗脱0-70% EtOAc/Hex)纯化,以得到2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸(0.550 g, 1.357 mmol, 65.4%产率)。m/z: 405 (M+H)<sup>+</sup>。

[1717] 实施例288

[1718] 向实施例288A (0.130 g, 0.321 mmol)于DMF (3 mL)、水(0.3 mL)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(142 mg, 0.48 mmol)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.133 g, 0.962 mmol)。将混合物使用N<sub>2</sub>气体脱气5分钟。将第2代XPhos预催化剂(0.025 g, 0.032 mmol)添加至反应物中,将其再次脱气且随后加热至90℃过夜。混合物通过制备型HPLC纯化,然后通过手性SFC分离对映异构体。第二峰的浓缩得到实施例288 (6.5 mg)。

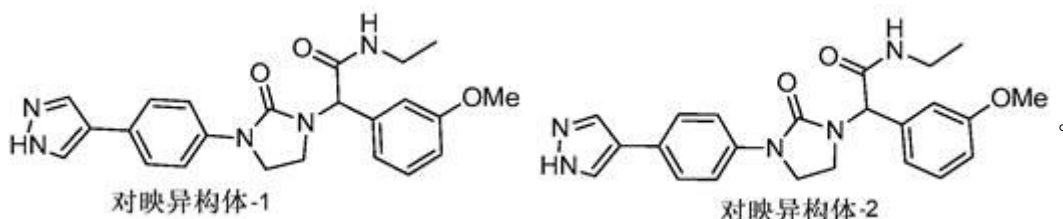
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.93 (br. s., 1 H) 8.00 (br. s., 1 H) 7.51 - 7.63 (m, 4 H) 7.32 - 7.42 (m, 1 H) 6.85 - 7.01 (m, 3 H) 5.54 (s, 1 H) 3.83 - 3.94 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.61 - 3.74 (m, 2 H). MS(ESI) 393.2 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC RT = 7.89 min (方法 I), 7.64 min (方法 J)。

[1720] 手性纯度: 96.26% ee (RT = 9.1 min), 通过手性SFC分析柱测定: CHIRALPAK® IC (250 × 4.6) mm, 5μ, 流动相: 0.2% DEA/MeOH。

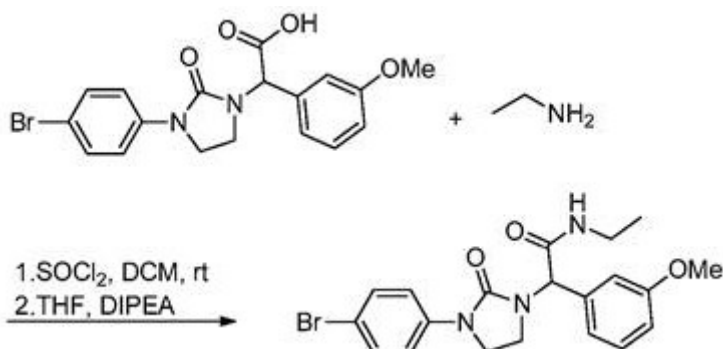
[1721] 实施例289和290

[1722] 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-乙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体1和2)

[1723]



[1724] 实施例289A:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-乙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺

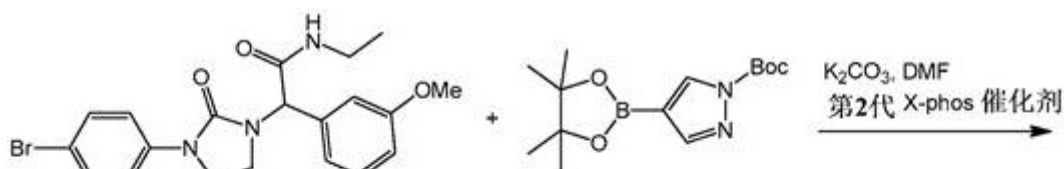


[1726] 向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸 (0.250 g, 0.47 mmol) 于DCM (20 mL) 中的溶液中添加亚硫酰氯 (0.360 mL, 4.94 mmol) 和一滴DMF。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在真空中移除DCM和过量亚硫酰氯。将获得的残余物溶解于THF中,添加至乙胺 (2 M, 于THF中) (1.180 mL, 2.360 mmol) 和DIPEA (0.247 mL, 1.416 mmol) 于DCM (10 mL) 中的溶液并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩以得到黄色固体,其通过快速色谱 (梯度洗脱; 0-100% EtOAc/己烷) 纯化,以得到作为白色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-乙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (0.120 g, 59.0%产率)。

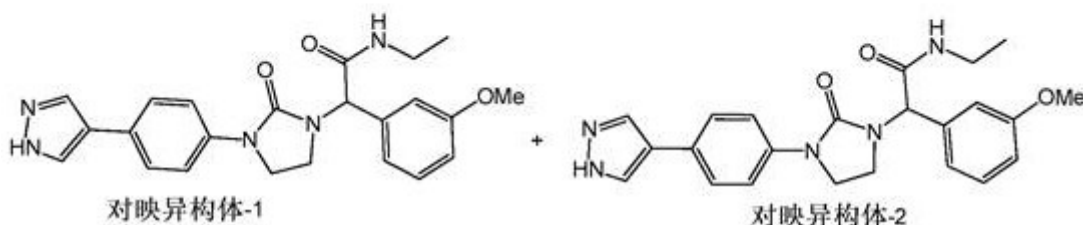
MS(ESI)  $m/z$ : 434.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

[1727] (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.30 (s, 1 H) 7.44 - 7.60 (m, 4 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 6.93 (d,  $J=8.69$  Hz, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 2 H) 5.52 (s, 1 H) 3.65 - 3.86 (m, 6 H) 3.13 (t,  $J=7.18$  Hz, 2 H) 2.99 (br. s., 1 H) 1.03 (t,  $J=7.18$  Hz, 3 H).

[1728] 实施例289和290:2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-乙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体1和对映异构体2)



[1729]



[1730] 向实施例289A (120 mg, 0.278 mmol) 于DMF (6 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (114 mg, 0.389 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 mg, 0.833 mmol) 和水 (0.4 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂 (13.10 mg, 0.017 mmol) 并用氮气再次吹扫。将混合物在90℃下加热16小

时,然后冷却,过滤。将滤液浓缩以得到胶质固体(300 mg),其通过制备型HPLC纯化。对映异构体通过SFC [柱:CHIRALCEL® OJ-H(250 × 21)mm, 5 $\mu$ ,共溶剂30% DEA/甲醇]分离,以得到作为白色固体的实施例289 (对映异构体1,0.036 g,30%产率)。

[1731] MS(ESI)  $m/z$ : 420.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.90 (br.s, 1 H) 8.30 (t,  $J$ =5.52 Hz, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.52 - 7.63 (m, 4 H) 7.34 (t,  $J$ =7.78 Hz, 1 H) 6.94 (dd,  $J$ =7.78, 2.26 Hz, 1 H) 6.89 (d,  $J$ =7.53 Hz, 1 H) 6.81 - 6.86 (m, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 3.70 - 3.87 (m, 6 H) 3.07 - 3.22 (m, 2 H) 2.96 - 3.04 (m, 1 H) 1.38 (t,  $J$ =7.53 Hz, 3 H). HPLC RT = 6.71 min, 97.02% (方法 I), 7.82 min, 96.14% (方法 J), 94.48% ee (rt-5.73 min),  $[\alpha]^{25.3}_D = +17.2$  (c 0.50, DMSO)

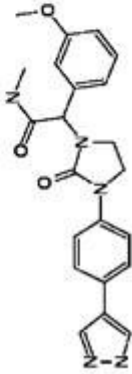
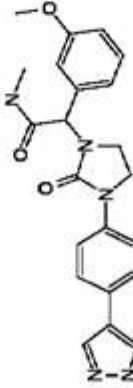
[1732] 且得到作为白色固体的实施例290 (对映异构体2,0.034 g,29%产率)。

[1733] MS(ESI)  $m/z$ : 420.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.30 (t,  $J$ =5.52 Hz, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.52 - 7.61 (m, 4 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 6.92 - 6.98 (m, 1 H) 6.89 (d,  $J$ =7.53 Hz, 1 H) 6.82 - 6.86 (m, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 3.70 - 3.87 (m, 6 H) 3.10 - 3.21 (m, 2 H) 2.95 - 3.04 (m, 1 H) 1.38 (t,  $J$ =7.53 Hz, 3 H). HPLC RT = 6.71 min, 98.02% (方法 I), 7.82 min, 98.41% (方法 J), 94.86% ee (rt-8.03 min),  $[\alpha]^{25.1}_D = -16$  (c 0.50, DMSO).

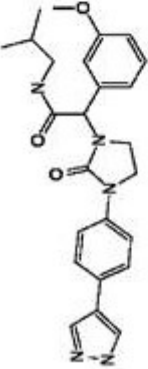
[1734] 表11中的以下实施例以类似于实施例289和290的方式制备。

[1735]

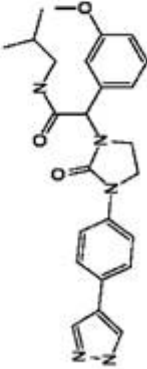
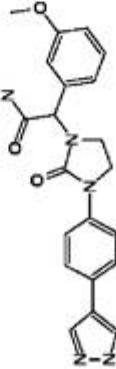
表 11

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                             | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|---|---|
| 291         |   | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (对映异构体 1) | 406.2                      | I: 9.72, 99.56%<br>J: 8.63, 98.81%<br>IV: 4.05, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.85 (br. s., 1 H) 8.20 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.00 (br. s., 2 H) 7.55 (s, 4 H) 7.33 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.91 - 6.99 (m, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 3.68 - 3.86 (m, 6 H) 2.92 - 3.05 (m, 1 H) 2.61 - 2.72 (m, 3 H). [α] <sub>D</sub> 24.9D= -148 (c 0.05, DMSO).   |
| 292         |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺 (对映异构体 2) | 406.2                      | I: 9.67, 99.20%<br>J: 8.63, 98.38%<br>IV: 5.73, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.79 (br. s., 1 H) 8.20 (d, J=4.02 Hz, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.55 (s, 4 H) 7.28 - 7.37 (m, 1 H) 6.94 (dd, J=8.03, 2.01 Hz, 1 H) 6.79 - 6.90 (m, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 6 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 2.61 - 2.69 (m, 3 H). [α] <sub>D</sub> 24.9D= +196 (c 0.05, DMSO). |

[1736]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                               | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 293         |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-异丁基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 1) | 448.2                      | I: 8.87, 98.86%<br>J: 8.61, 97.88%<br>II: 5.62, 97.78% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.50 (br.s, 1 H) 8.28 (t, J=5.77 Hz, 1 H)<br>7.99 (s, 2 H) 7.50 - 7.60 (m, 4 H) 7.33 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.78, 2.26 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 3.78 - 3.86 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.68 - 3.74 (m, 1 H) 2.96 - 3.05 (m, 2 H) 2.84 - 2.94 (m, 1 H) 1.72 (dt, J=13.43, 6.59 Hz, 1 H) 0.83 (dd, J=7.03, 2.01 Hz, 6 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -168 (c 0.05, DMSO). |

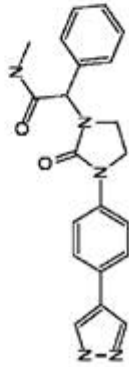
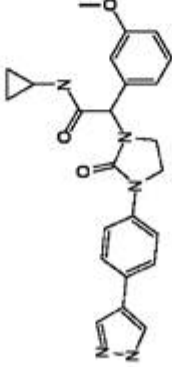
[1737]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 294         |    | 2-(3-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-异丁基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 2) | 448.4                      | I: 11.78, 99.30%<br>J: 9.11, 98.39%<br>II: 7.38, 100% ee   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>8.28 (t, J=5.77 Hz, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H) 7.33 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=8.53, 2.51 Hz, 1 H) 6.89 (d, J=8.03 Hz, 1 H) 6.83 - 6.86 (m, 1 H) 5.59 (s, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.70 - 3.74 (m, 1 H) 2.96 - 3.05 (m, 2 H) 2.84 - 2.95 (m, 1 H) 1.66 - 1.78 (m, 1 H) 0.83 (dd, J=7.03, 2.01 Hz, 6 H).[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> ID= +164 (c 0.05, DMSO). |
| 295         |  | 2-(3-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 1)       | 392.2                      | I: 5.78, 93.30%<br>J: 6.92, 93.00%<br>II: 10.36, 93.21% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.83 (br. s., 1 H) 7.97 (br. s., 2 H) 7.65 (br. s., 1 H) 7.56 (s, 4 H) 7.34 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 2 H) 6.89 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 5.54 (s, 1 H) 3.80 - 3.87 (m, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.69 - 3.76 (m, 1 H) 2.94 - 3.04 (m, 1 H).[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> ID= -76 (c 0.05, DMSO).   |

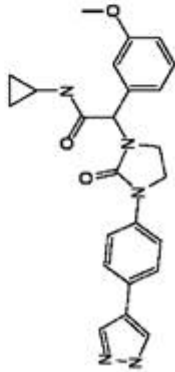
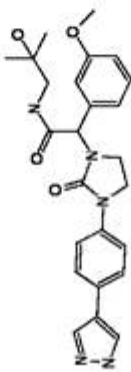




[1739]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                               | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|---|---|
| 299         |   | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-甲基-2-苯基乙酰胺 (对映异构体 2)         | 376.2                      | I: 7.15, 99.64%<br>J: 7.20, 99.89%<br>V: 7.71, 98.42% ee  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.68 (s, 1 H) 8.24 (d, J=4.52 Hz, 1 H)<br>8.00 (s, 2 H) 7.52 - 7.60 (m, 4 H) 7.39 - 7.46 (m, 2 H) 7.34 - 7.39 (m, 1 H) 7.27 - 7.34 (m, 2 H) 5.58 (s, 1 H) 3.70 - 3.86 (m, 3 H) 2.92 - 3.02 (m, 1 H) 2.66(d, J=4.8 Hz, 3 H).[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> .1D= -16 (c 0.50, DMSO).   |
| 300         |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-环丙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 1) | 432.2                      | I: 8.15, 99.77%<br>J: 9.13, 99.89%<br>IV: 6.51, 93.59% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>8.37 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.00 (s, 2 H)<br>7.49 - 7.62 (m, 4 H) 7.34 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.94 (dd, J=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 6.87 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.79 - 6.84 (m, 1 H)<br>5.50 (s, 1 H) 3.68 - 3.87 (m, 5 H) 2.69 - 2.76 (m, 1 H) 0.85 (d, J=8.53 Hz, 1 H)<br>0.55 - 0.69 (m, 2 H) 0.36 - 0.48 (m, 2 H).[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> .1D= -120 (c 0.05, DMSO). |

[1740]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                               | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 301         |    | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-环丙基-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 2)           | 432.2                      | I: 8.16, 99.86%<br>J: 9.12, 99.75%<br>IV: 6.51, 94.84% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.83 (br. s., 1 H) 8.37 (d, J=4.52 Hz, 1 H) 8.00 (s, 2 H) 7.51 - 7.62 (m, 4 H) 7.34 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 6.91 - 6.98 (m, 1 H) 6.87 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 6.79 - 6.84 (m, 1 H) 5.50 (s, 1 H) 3.69 - 3.87 (m, 5 H) 2.96 - 3.05 (m, 1 H) 2.68 - 2.76 (m, 1 H) 0.58 - 0.71 (m, 2 H) 0.34 - 0.49 (m, 2 H). [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +148 (c 0.05, DMSO). |
| 302         |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 1) | 464.2                      | I: 9.42, 99.37%<br>J: 7.49, 99.80%<br>V: 4.31, 53.78% ee  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.81 (br. s., 1 H) 8.14 (t, J=6.36 Hz, 1 H) 7.99 (br. s., 2 H) 7.51 - 7.60 (m, 4 H) 7.32 (t, J=7.95 Hz, 1 H) 6.90 - 6.96 (m, 2 H) 6.86 - 6.90 (m, 1 H) 5.68 (s, 1 H) 4.42 (s, 1 H) 3.69 - 3.83 (m, 6 H) 3.10 - 3.20 (m, 1 H) 2.96 - 3.08 (m, 2 H) 1.03 (s, 3 H) 1.06 (s, 3 H).   |

[1741]

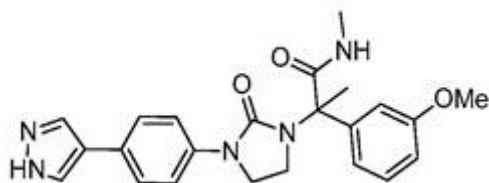
| 实 施 例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                              | NMR   |
|-------|---|--|----------------------------|--|---|
| 303   |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-N-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺 (对映异构体 2) | 464.2                      | I: 9.42, 99.64%<br>J: 7.49, 99.35%<br>V: 5.88, 57.38% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>8.15 (t, J=5.99 Hz, 1 H) 7.98 (s, 2 H) 7.49 - 7.59 (m, 4 H) 7.32 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 6.89 - 6.96 (m, 2 H) 6.88 (d, J=1.96 Hz, 1 H) 5.67 (s, 1 H) 4.42 (br. s., 1 H) 3.67 - 3.85 (m, 6 H) 3.10 - 3.18 (m, 1 H) 2.95 - 3.08 (m, 2 H) 1.03 (s, 3 H) 1.06 (s, 3 H). |

[1742] 实施例304

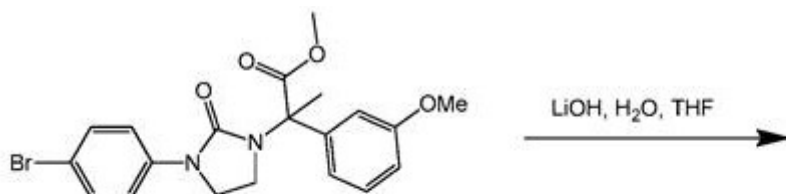
[1743] 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲

基丙酰胺 (对映异构体1)

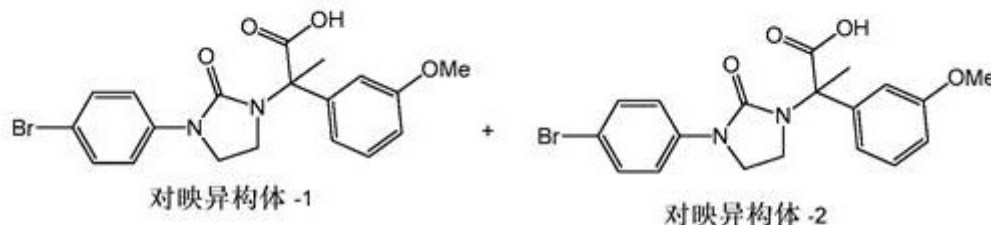
[1744]



[1745] 实施例304A:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸 (对映异构体1)



[1746]



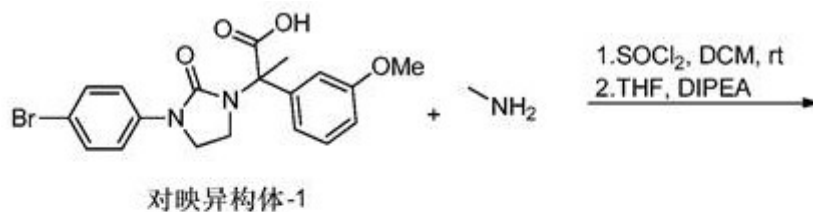
[1747] 向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酸甲酯(900 mg, 2.08 mmol)于THF (20 mL)和甲醇(10 mL)的混合物中的溶液中添加LiOH (249 mg, 10.39 mmol)和水(5 mL)。将反应混合物在75℃下加热16小时,然后浓缩。将残余物用HCl溶液酸化至pH 2并过滤沉淀的固体,用水和己烷洗涤并干燥,以得到白色胶质固体。将残余物与甲苯一起共蒸发以得到白色固体(700 mg)。对映异构体通过SFC [柱:CHIRALPAK® AS-H (250 × 21)mm, 5μ,共溶剂10% (0.2% DEA/甲醇)]分离,以得到作为白色固体的实施例304A (对映异构体1,0.240 g,27.5%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 421.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.41 - 7.53

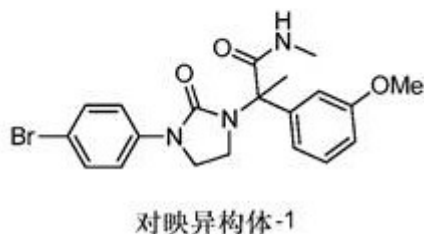
[1748]

(m, 4 H) 7.17 - 7.26 (m, 1 H) 7.06-7.18 (m, 2 H) 6.81 (d,  $J=6.42$  Hz, 1 H) 3.73 (s, 3 H) 3.60 - 3.68 (m, 2 H) 3.10-3.24 (m, 2 H) 1.80 (s, 3 H) 100.0% ee (RT 7.93 min),  $[\alpha]^{25}_D = -12$  (c 0.05, DMSO).

[1749] 实施例304B:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺 (对映异构体1)



[1750]



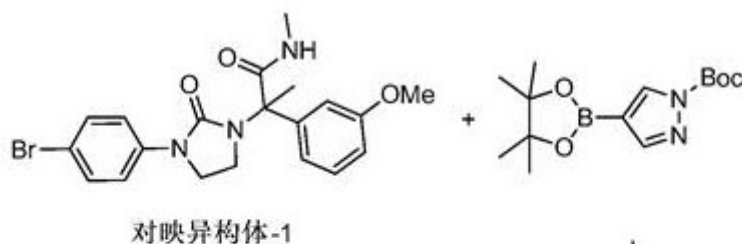
[1751] 向实施例304A (0.240 g, 0.572 mmol) 于DCM (8 mL) 中的溶液中添加SOCl<sub>2</sub>和一滴DMF。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后浓缩。将获得的残余物溶解于THF中并将所得溶液添加至甲胺(2 M, 于THF中) (0.021 g, 0.685 mmol) 和DIPEA (0.072 mL, 0.411 mmol) 于THF (5 mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时且然后浓缩以得到黄色固体。残余物通过快速色谱(梯度洗脱; 0-100% EtOAc/己烷)纯化,以得到作为白色固体的实施例304B (0.045 g, 76.0%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 434.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400

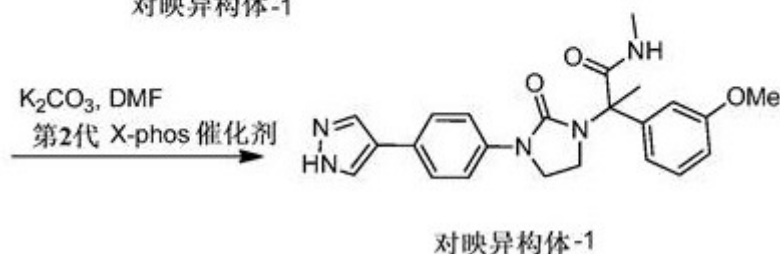
MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.87 (d, *J*=4.02 Hz, 1 H) 7.45 - 7.56 (m, 4 H) 7.26 - 7.33 (m, 1

[1752] H) 7.00 - 7.07 (m, 2 H) 6.90 (dd, *J*=8.03, 2.51 Hz, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.65 - 3.74 (m, 2 H) 3.16 - 3.24 (m, 1 H) 3.02 - 3.11 (m, 1 H) 2.59 (d, *J*=4.52 Hz, 3 H) 1.82 (s, 3 H). 100.0% ee (RT 5.399 min, 方法 XII).

[1753] 实施例304:制备2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺(对映异构体1)



[1754]



[1755] 向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺(45 mg, 0.104 mmol) 于DMF (2 mL) 中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(42.9 mg, 0.146 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43.2 mg, 0.312 mmol) 和水(0.4 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂(4.91 mg, 6.25

μmol)。将混合物用氮气再次吹扫3分钟,然后在90℃下加热16小时。将反应物冷却至室温并过滤。滤液通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的实施例304 (对映异构体1, 0.015 g, 34.5%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 420.2 (M+H)<sup>+</sup>;

[1756] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.81 (d,  $J=4.52$  Hz, 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 4 H) 7.26 - 7.34 (m, 1 H) 7.02 - 7.11 (m, 2 H) 6.87 - 6.94 (m, 1 H) 3.68 - 3.82 (m, 5 H) 3.19 - 3.24 (m, 1 H) 3.10 (q,  $J=8.53$  Hz, 1 H) 2.62 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H) 1.84 (s, 3 H). HPLC RT = 1.39 min, 100.0% (方法 E), 1.30 min, 99.54% (方法 F), 99.536% ee (RT 6.97 min, 方法 V),  $[\alpha]^{25.1}_D = -40$  (c 0.05, DMSO).

[1757] 表12中的以下实施例以类似于实施例304的方式制备。

[1758]

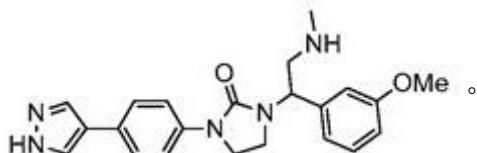
表 12

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                              | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 306         |  | 2-(3-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)丙酰胺 (对映异构体 1) | 406.2                      | E: 1.33, 100%<br>F: 1.24, 100%<br>XIV: 18.89, 100%<br>ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm<br>12.81 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.38 (br. s., 1 H) 7.31 (t, J=8.28 Hz, 1 H) 7.09 - 7.15 (m, 2 H) 7.01 (br. s., 1 H) 6.88 - 6.93 (m, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.74 (dd, J=9.04, 5.52 Hz, 2 H) 3.152-3.179 (m, 1 H) 3.11 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 1.84 (s, 3 H). |

- [1759] 实施例309和310
- [1760] 1-(4-(1H-吡唑-4-基) 苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基) 乙基) 咪唑烷-

2-酮 (对映异构体1和对映异构体2)

[1761]



[1762] 实施例309A:制备2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺

[1763]



[1764] 向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸(500 mg, 1.24 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中添加甲胺盐酸盐(167 mg, 2.468 mmol)、TEA (0.860 mL, 6.17 mmol)和HATU (704 mg, 1.851 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用水稀释,搅拌30分钟。将沉淀的固体通过过滤收集并用水和己烷洗涤,以得到作为黄色固体的2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺(0.200 g, 39%产率)。

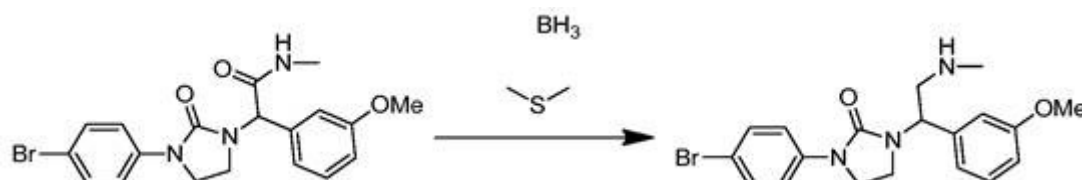
MS(ESI)  $m/z$ : 418.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.21

[1765]

(d,  $J=4.52$  Hz, 1 H) 7.55 (d,  $J=9.04$  Hz, 2 H) 7.50 (d,  $J=9.04$  Hz, 2 H) 7.33 (t,  $J=8.03$  Hz, 1 H) 6.94 (dd,  $J=8.03$ , 2.01 Hz, 1 H) 6.80 - 6.90 (m, 2 H) 5.53 (s, 1 H) 3.68 - 3.85 (m, 6 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 2.65 (d,  $J=4.52$  Hz, 3 H).

[1766] 实施例309B:制备1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)乙基)咪唑烷-2-酮

[1767]



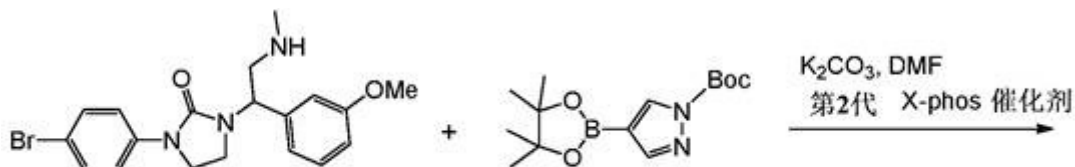
[1768] 在0℃下,向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代咪唑烷-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺(200 mg, 0.478 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中添加甲硼烷-甲硫醚络合物(0.454 mL, 4.78 mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌16小时。将反应物用甲醇淬灭,然后浓缩。向胶质固体中添加1.5N HCL (12 mL)并将混合物95℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中和,用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,以得到作为黄色胶质固体的1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)乙基)咪唑烷-2-酮(0.080 g, 41%产率)。



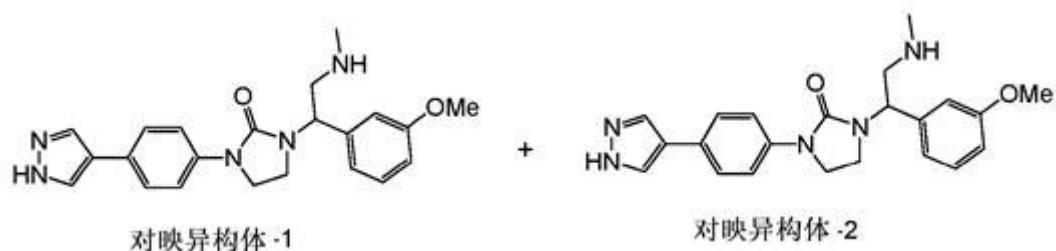
MS(ESI)  $m/z$ : 406.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.55 (d,  $J=9.44$  Hz, 2 H) 7.47 (d,  $J=9.44$  Hz, 2 H) 7.24 - 7.32 (m, 1 H) 6.83 - 6.95 (m, 3 H) 5.04 (dd,  $J=9.63, 5.48$  Hz, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 5 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 2 H) 3.06 (d,  $J=10.58$  Hz, 1 H) 2.91 (d,  $J=4.91$  Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H).

[1770] 制备实施例309和310 (对映异构体1和对映异构体2)



[1771]



[1772] 向1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)-2-(甲基氨基)乙基)咪唑烷-2-酮(80 mg, 0.198 mmol)于DMF (4 mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(81 mg, 0.277 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (82 mg, 0.594 mmol)和水(0.4 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂(9.34 mg, 0.012 mmol)。将混合物用氮气再次吹扫3分钟,然后在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却,过滤并浓缩滤液。获得的残余物通过制备型HPLC纯化,以得到外消旋产物(140 mg)。对映异构体通过SFC [柱:CHIRALPAK® AS-H (250 × 21)mm, 5 $\mu$ ,共溶剂30% (0.2% DEA/甲醇)]分离,以得到作为灰白色固体的实施例309 (对映异构体1, 0.013 g, 16%产率)。

MS(ESI)

$m/z$ : 392.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.85 (br. s., 1 H) 7.98 (br. s., 2 H) 7.51 - 7.59 (m, 4 H) 7.24 - 7.31 (m, 1 H) 6.83 - 6.97 (m, 3 H) 5.05 (dd,  $J=9.79, 5.27$  Hz, 1 H) 3.77 - 3.86 (m, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.47 - 3.62 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.07 (dd,  $J=12.30, 10.29$  Hz, 1 H) 2.90 (dd,  $J=12.30, 5.27$  Hz, 1 H) 2.33 - 2.39 (m, 3 H).  
HPLC RT = 10.50 min, 99.06% (方法 M), 10.85 min, 98.00% (方法 N). 96.5% ee (rt-7.87 min),  $[\alpha]^{25.2}_{\text{D}} = -46.400$  (c 0.05, DMSO)

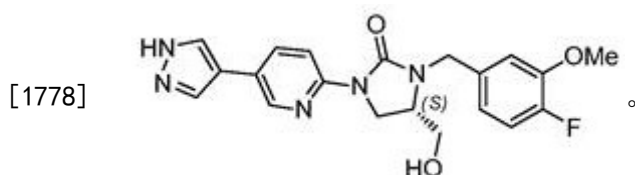
[1774] 且得到作为淡黄色固体的实施例310 (对映异构体2, 0.008 g, 10%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 392.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400

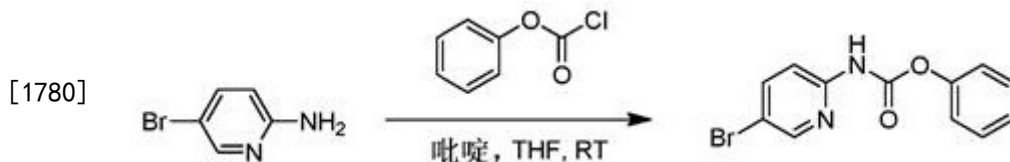
[1775] MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 7.97 (br. s., 2 H) 7.53 (s, 4 H) 7.22 - 7.34 (m, 1 H) 6.92 (d,  $J=7.83$  Hz, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 2 H) 5.05 (dd,  $J=9.90, 5.26$  Hz, 1 H) 3.77 - 3.85 (m, 2 H) 3.54 (dd,  $J=14.92, 8.80$  Hz, 3 H) 3.01 - 3.13 (m, 2 H) 2.90 (dd,  $J=12.47, 5.38$  Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H). HPLC RT = 1.33 min, 99.74% (方法 E), 1.34 min, 100.0% (方法 F). 90.74% ee (rt-15.07 min).

[1776] 实施例311

[1777] (S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮



[1779] 实施例311A: (5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯

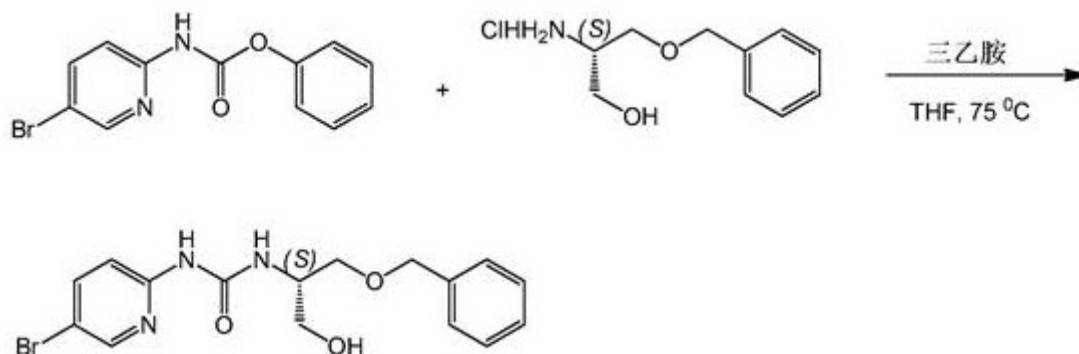


[1781] 向5-溴吡啶-2-胺(1.5 g, 8.67 mmol)于THF (30 mL)中的溶液中添加吡啶(0.686 g, 8.67 mmol)。将混合物冷却至0℃,然后逐滴添加氯甲酸苄酯(1.561 g, 9.97 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过过滤收集沉淀物并用水洗涤并在抽吸下干燥,以得到作为灰白色固体的(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(2.52 g, 8.56 mmol, 99%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 293.0 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR

[1782] (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 10.93 (s, 1 H), 8.45 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.03 (dd,  $J=8.5, 2.5$  Hz, 1 H), 7.79 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 7.47 - 7.39 (m, 2 H), 7.31 - 7.19 (m, 3 H).

[1783] 实施例311B: (S)-1-(1-(苄基氧基)-3-羟基丙-2-基)-3-(5-溴吡啶-2-基)脲

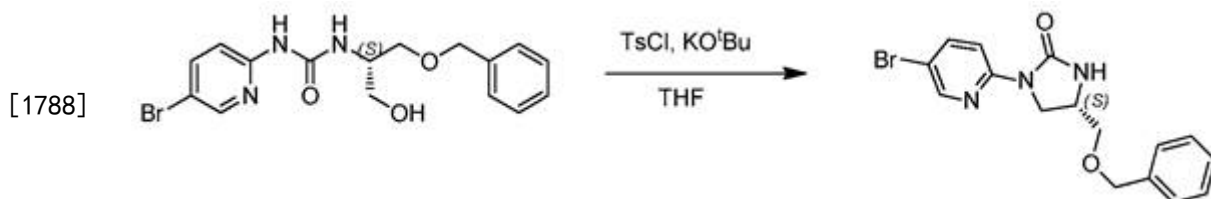


[1785] 将(5-溴吡啶-2-基)氨基甲酸苯酯(0.25 g, 0.853 mmol)、(S)-2-氨基-3-(苄基氧基)丙-1-醇盐酸盐(0.186 g, 0.853 mmol)和三乙胺(0.594 mL, 4.26 mmol)于THF (10 mL)中的混合物在75℃下搅拌15小时。蒸发溶剂,然后将所得残余物悬浮于水中并搅拌30分钟。

通过过滤收集沉淀物并干燥,以得到作为灰白色固体的(S)-1-(1-(苄基氧基)-3-羟基丙-2-基)-3-(5-溴吡啶-2-基)脲(0.32 g,98%产率)。

[1786] MS(ESI)  $m/z$ : 380.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.33 (s, 1 H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=4.5 Hz, 4 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 4.84 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.85 (br. s., 1 H), 3.59 - 3.42 (m, 4 H).

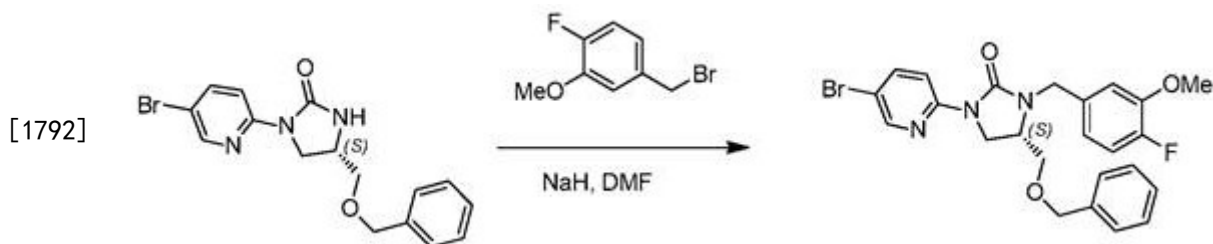
[1787] 实施例311C: (S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮



[1789] 在0℃下,向(S)-1-(1-(苄基氧基)-3-羟基丙-2-基)-3-(5-溴吡啶-2-基)脲(0.32 g,0.842 mmol)和叔丁醇钾(0.236 g,2.104 mmol)于THF (10 mL)中的混合物中逐滴添加对甲苯磺酰氯(0.152 g,0.800 mmol)于THF (2.5 mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌90分钟,然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10 mL)淬灭。将混合物用水(20 mL)稀释并用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗产物通过快速色谱(用30-40% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的(S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(0.1 g,27%产率)。

[1790] MS(ESI)  $m/z$ : 362.0 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.36 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 5 H), 4.54 (s, 2 H), 4.07 - 3.99 (m, 1 H), 3.94 - 3.86 (m, 1 H), 3.75 (dd, J=10.5, 5.0 Hz, 1 H), 3.47 (d, J=5.0 Hz, 2 H).

[1791] 实施例311D: (S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



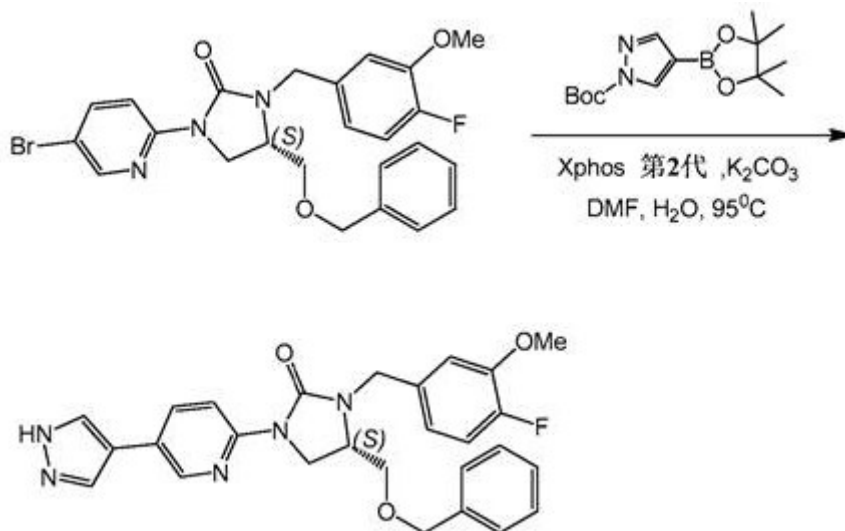
[1793] 在0℃下,向(S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(125 mg,0.345 mmol)于DMF (4 mL)中的溶液中添加氢化钠(矿物油中的60%悬浮液)(48.3 mg,1.208 mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌30分钟,然后逐滴添加4-(溴甲基)-1-氟-2-甲氧基苯(151 mg,0.690 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10 mL)淬灭。将混合物用水(40 mL)稀释并用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗产物,其通过快速色谱(用10-20% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为无色油状物的(S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-

2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(135 mg, 59%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 500.0 (M+H)<sup>+</sup>.

[1794] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.36 - 7.21 (m, 5 H), 7.17 - 7.10 (m, 1 H), 7.05 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.81 (m, 1 H), 4.60 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 4.31 - 4.24 (m, 2 H), 4.08 - 4.00 (m, 1 H), 3.85 - 3.72 (m, 4 H), 3.64 - 3.51 (m, 2 H).

[1796] 实施例311E: 制备(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-((苄基氧基)甲基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

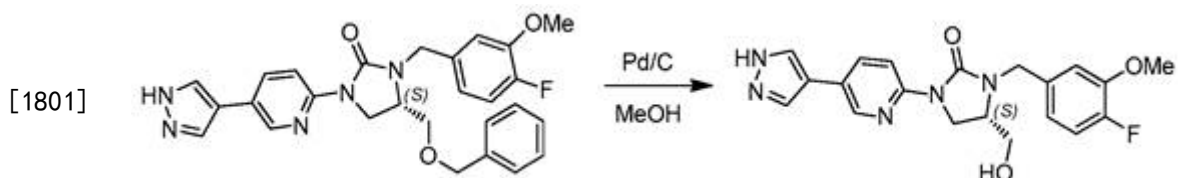


[1798] 在密封管中混合(S)-4-((苄基氧基)甲基)-1-(5-溴吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(180 mg, 0.360 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(169 mg, 0.576 mmol)和碳酸钾(149 mg, 1.079 mmol)/DMF (10 mL)和水(5 mL)。将反应混合物用氮气脱气,然后添加第2代XPhos预催化剂(28.3 mg, 0.036 mmol)并将混合物在95℃下搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液并通过制备型HPLC纯化残余物,以得到作为灰白色固体的实施例311E (52 mg, 30%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 488.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.93 (br. s., 1 H), 8.57 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.23 - 8.18 (m, 2 H), 7.98 - 7.94 (m, 2 H), 7.37 - 7.23 (m, 5 H), 7.14 (dd, J=11.5, 8.5 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.86 (ddd, J=6.3, 4.3, 2.0 Hz, 1 H), 4.61 (d, J=15.1 Hz, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 4.29 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.11 - 4.00 (m, 1 H), 3.85 - 3.75 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.65 - 3.53 (m, 2 H).

[1800] 制备实施例311



[1802] 向(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-((苄基氧基)甲基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(25 mg, 0.051 mmol)于甲醇(15 mL)中的溶液中添加Pd-C (60 mg, 0.056 mmol)并将反应混合物在高压釜中在3.5 kg压力下氢化15小时。将反应混合物用氮气脱气,经CELITE®过滤并浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC纯化,以得到(S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮(1.7 mg, 8%产率)。

[1803] MS(ESI)  $m/z$ : 398.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 12.96 (br. s., 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.25 - 8.16 (m, 2 H), 7.99 - 7.90 (m, 2 H), 7.20 - 7.10 (m, 2 H), 6.96 - 6.85 (m, 1 H), 5.02 - 4.96 (m, 1 H), 4.67 (d, J=15.2 Hz, 1 H), 4.24 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.02 (t, J=10.1 Hz, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 4 H), 3.66 - 3.56 (m, 2 H), 3.53 - 3.46 (m, 1 H). HPLC RT= 1.16 min, 94.3% (方法 E) 和 RT= 1.32 min, 94.2% (方法 F) 和手性 HPLC RT= 10.53 min, 100% ee.

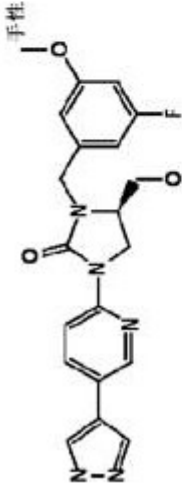
[1804] 表13中的以下实施例以类似于实施例311的方式制备。

[1805]

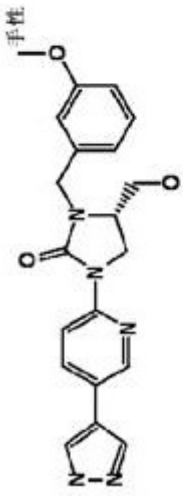
表 13

| 实<br>施<br>例 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度     | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---------------------------------|--|
| 312         |   | (S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基<br>苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷<br>-2-酮 | 398.2                      | E: 1.18, 98.6%<br>F: 1.48, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 12.97 (br. s., 1 H), 8.61 -<br>8.55 (m, 1 H), 8.24 - 7.92 (m, 4<br>H), 6.81 - 6.68 (m, 3 H), 5.03 -<br>4.97 (m, 1 H), 4.65 (d, J=15.9<br>Hz, 1 H), 4.26 (d, J=15.7 Hz, 1<br>H), 4.09 - 4.00 (m, 1 H), 3.87 -<br>3.79 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.68<br>- 3.56 (m, 2 H), 3.55 - 3.47 (m, 1<br>H) |

[1806]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度     | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---------------------------------|---|
| 313         |  | (R)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)-4-(羟基甲基)咪唑烷-2-酮 | 398.2                      | E: 1.22, 100%<br>F: 1.48, 98.1% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 12.96 (br. s., 1 H), 8.57 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.25 - 8.12 (m, 2 H), 8.04 - 7.92 (m, 2 H), 6.82 - 6.66 (m, 3 H), 5.04 - 4.93 (m, 1 H), 4.65 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.26 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.10 - 4.00 (m, 1 H), 3.86 - 3.78 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.68 - 3.58 (m, 2 H), 3.54 - 3.47 (m, 1 H) |

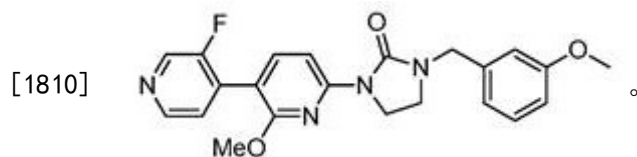
[1807]

| 实 施 例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度     | NMR   |
|-------|---|--|----------------------------|---------------------------------|---|
| 314   |  | (S)-1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮, TFA | 380.2                      | E: 1.08, 99.5%<br>F: 1.39, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>δ ppm 8.57 (dd, J=2.5, 1.0 Hz, 1 H), 8.25 - 8.18 (m, 1 H), 8.07 (br. s., 2 H), 7.95 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 1 H), 6.94 - 6.80 (m, 3 H), 5.07 - 4.90 (m, 1 H), 4.70 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 4.07 - 3.96 (m, 1 H), 3.85 - 3.77 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.64 - 3.51 (m, 3 H) |

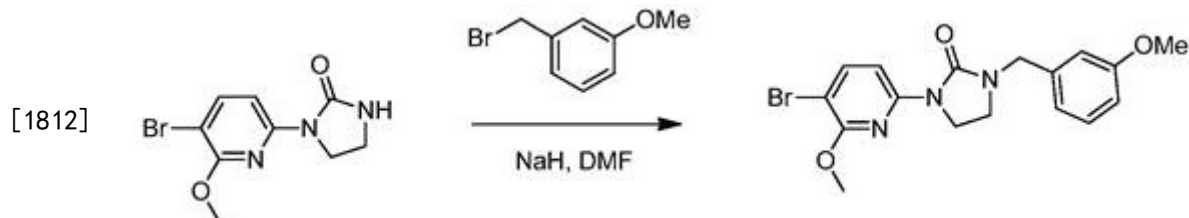
[1808] 实施例316

[1809] 1-(3'-氟-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮





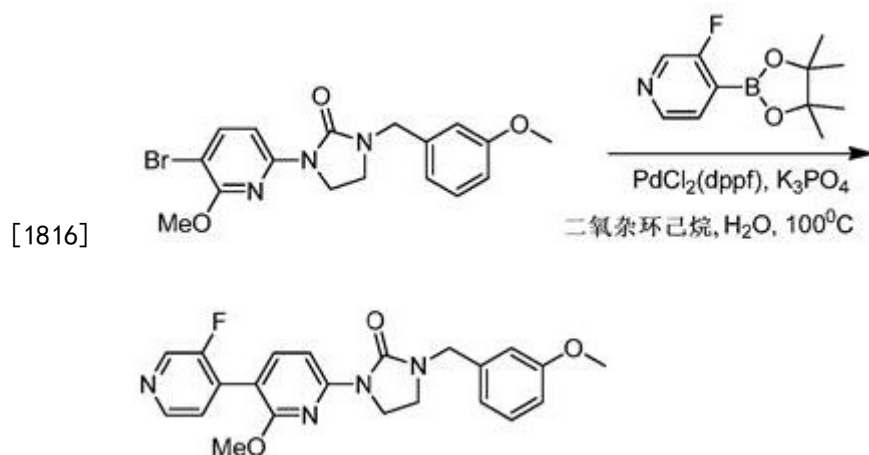
[1811] 实施例316A:1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1813] 在0℃下,向1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(0.2 g,0.735 mmol)于DMF (6 mL)中的溶液中添加氢化钠(矿物油中的60%悬浮液)(0.103 g,2.57 mmol)。将反应混合物在10℃下搅拌30分钟。逐滴添加1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.369 g,1.838 mmol)并将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10 mL)淬灭,用水(40 mL)稀释并用EtOAc (2 × 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩以得到粗产物。粗产物通过快速色谱(用10-20% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(0.255 g,82%产率)。

[1814] MS(ESI) *m/z*: 392.2 (M+H)<sup>+</sup>, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 7.31 - 7.25 (m, 1 H), 6.92 - 6.81 (m, 3 H), 4.38 (s, 2 H), 3.99 (dd, J=8.8, 7.3 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.40 - 3.34 (m, 2 H)。

[1815] 制备实施例316



[1817] 在密封管中,将1-(5-溴-6-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(50 mg,0.127 mmol)、3-氟吡啶-4-硼酸频哪醇酯(34.1 mg,0.153 mmol)和磷酸三钾(67.6 mg,0.319 mmol)合并于1,4-二氧杂环己烷(4 mL)和水(1.2 mL)中。将反应管用氮气脱气,然后添加PdCl<sub>2</sub>(dppf)-DCM加合物(12.5 mg,0.015 mmol)并将混合物在100℃下搅拌5小时。将反应混合物冷却至室温,用水(20 mL)稀释并用EtOAc (2 × 20 mL)萃取。将合并的

有机萃取物用水和盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,以得到1-(3'-氟-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(34 mg,65%产率)。

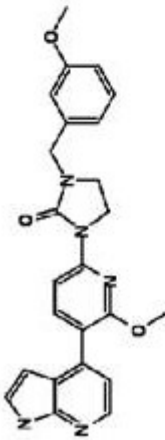
MS(ESI) *m/z*: 409.2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H

[1818] NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.60 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=4.9, 1.0 Hz, 1 H), 7.91 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=8.3, 0.7 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=6.6, 4.9 Hz, 1 H), 7.34 - 7.24 (m, 1 H), 6.92 - 6.84 (m, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 4.06 (dd, J=9.0, 7.1 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.47 - 3.39 (m, 2 H). HPLC : RT = 1.73 min, 99.8% ( 方法 E) 和 RT= 1.96 min, 99.8% ( 方法 F).

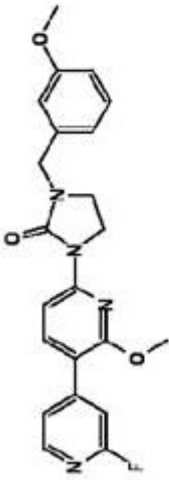
[1819] 表14中的以下实施例以类似于实施例316的方式制备。

[1820]

表 14

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度      | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 318         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 430.2                      | E: 1.52, 99.9%<br>F: 1.92, 98.8% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11.69 (br. s., 1 H), 8.23 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.49 - 7.45 (m, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 1 H), 7.14 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 6.93 - 6.84 (m, 3 H), 6.33 (dd, J=3.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.13 - 4.05 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.45 - 3.37 (m, 2 H) |

[1821]

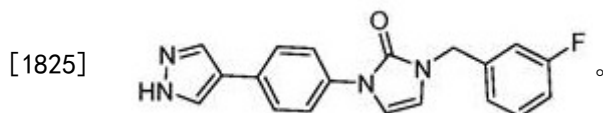
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度     | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|---------------------------------|--|
| 319         |  | 1-(2'-氟-2-甲氧基-[3,4'-联吡啶]-6-基)-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 409.2                      | E: 2.41, 94.5%<br>F: 2.32, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.24 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.29 (dd, J=8.9, 7.5 Hz, 1 H), 6.92 - 6.85 (m, 3 H), 4.41 (s, 2 H), 3.41 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.41 (t, J=7.9 Hz, 2 H) |

[1822]

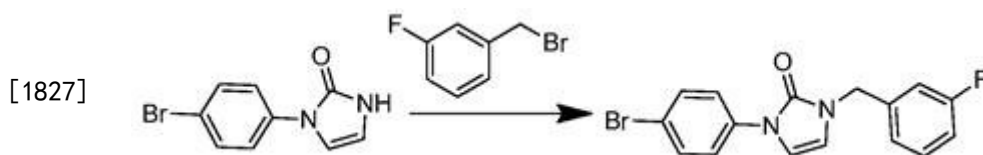
| 实 施 例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度     | NMR  |
|-------|---|---|----------------------------|---------------------------------|--|
| 320   |  | 1-(6-甲氧基-5-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 394.2                      | E: 1.86, 100%<br>F: 1.83, 97.5% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.78 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.63 - 7.59 (m, 2 H), 7.32 - 7.25 (m, 1 H), 6.92 - 6.84 (m, 3 H), 4.39 (s, 2 H), 4.06 - 3.99 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.41 - 3.33 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H) |

[1823] 实施例321

[1824] 1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1826] 实施例321A:制备1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮

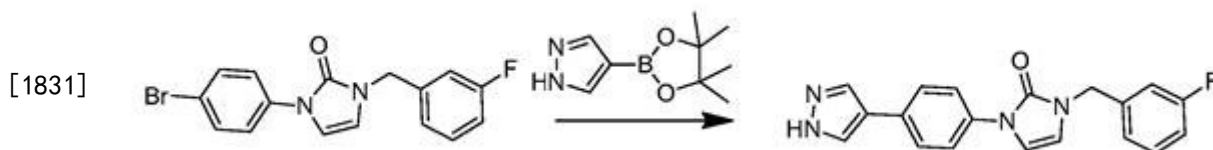


[1828] 向1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.3 g, 1.255 mmol)和 $K_2CO_3$  (0.347 g, 2.510 mmol)于DMF (5 mL)中的混合物中添加1-(溴甲基)-3-氟苯(0.231 mL, 1.882 mmol)。将反应混合物在80℃下加热8小时。将反应混合物用冰淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离并用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物使用快速仪器(2% MeOH/ $CHCl_3$ )纯化,以得到作为灰白色固体的1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.38 g, 1.073 mmol, 85%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 345.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>,  $^1H$  NMR

[1829] (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H).

[1830] 制备1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮

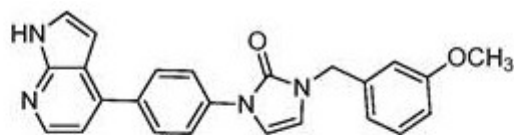


[1832] 将1-(4-溴苯基)-3-(3-氟苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.15 g, 0.432 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.252 g, 1.296 mmol)和 $K_2CO_3$  (0.18 g, 1.3 mmol)于DMF (3 mL)和水(1 mL)中的混合物通过向其中鼓泡 $N_2$ 气体10分钟而脱气。向反应混合物中添加第2代XPhos预催化剂(0.017 g, 0.022 mmol)并将反应混合物在90℃下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,经由CELITE®过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、然后盐水洗涤并在真空中浓缩。该粗固体通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的实施例321 (68 mg, 0.200 mmol, 46%产率)。

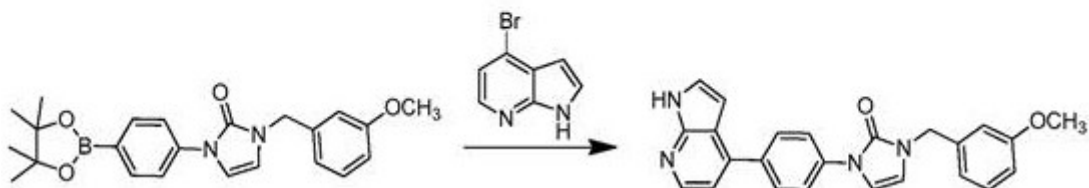
MS(ESI)  $m/z$ : 335.2, 99.857%;  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 12.95 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 4H), 6.85 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H);  $^{19}F$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  ppm -113.027 HPLC: RT = 8.429 min, 98.528% (方法 G); RT = 8.139 min, 99.387% (方法 H).

[1834] 实施例322

[1835] 制备1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1836]



[1837] 将1-(3-甲氧基苄基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(0.1 g, 0.246 mmol)、4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.097 g, 0.492 mmol)和 $K_2CO_3$  (0.102 g, 0.738 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(5 mL)和水(1 mL)中的混合物通过吹扫 $N_2$ 气体而脱气。向反应混合物中添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物(0.020 g, 0.025 mmol)并将反应混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,经由CELITE®过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、随后盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。产物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苄基)-3-(3-甲氧基苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(11.5 mg, 11%产率)。

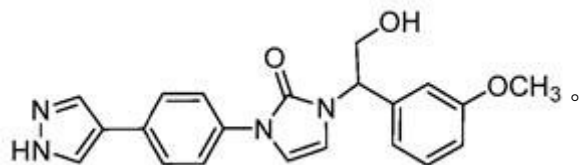
*m/z*:

[1838] 397.2;  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  = 11.81 (br. s., 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 7.29 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 4H), 6.64 (dd,  $J=3.5, 2.0$  Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H); HPLC: RT: 6.886 min, 96.232% (方法 G); RT: 7.616 min, 96.274 (方法 H)。

[1839] 实施例323和324

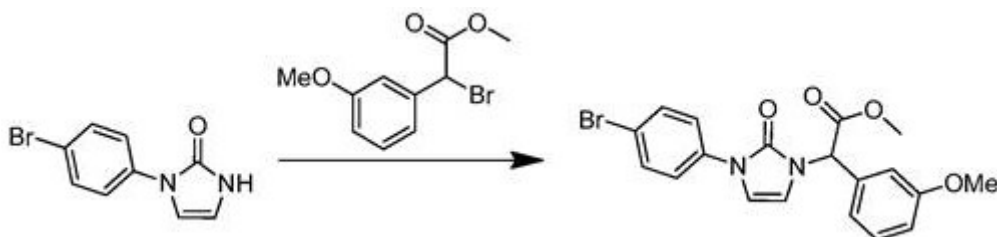
[1840] 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苄基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苄基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体1和2)

[1841]



[1842] 实施例323A:制备2-(3-(4-溴苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苄基)乙酸甲酯

[1843]



[1844] 向1-(4-溴苄基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(2.5 g, 10.46 mmol)和 $K_2CO_3$  (3.61 g, 26.1

mmol) 于乙腈 (50 mL) 中的混合物中添加 2-溴-2-(3-甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (3.25 g, 12.55 mmol) 并将反应混合物在 70°C 下加热 16 小时。将反应混合物经由 CELITE® 过滤并在真空中浓缩滤液。获得的残余物用乙酸乙酯萃取, 用水、随后盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。粗产物使用快速仪器 (18% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化, 以得到作为棕色糊状物质的 2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (1.9 g, 39% 产率)。MS (ESI)  $m/z$ : 417.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[1845] 实施例323B:制备1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基) 乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮

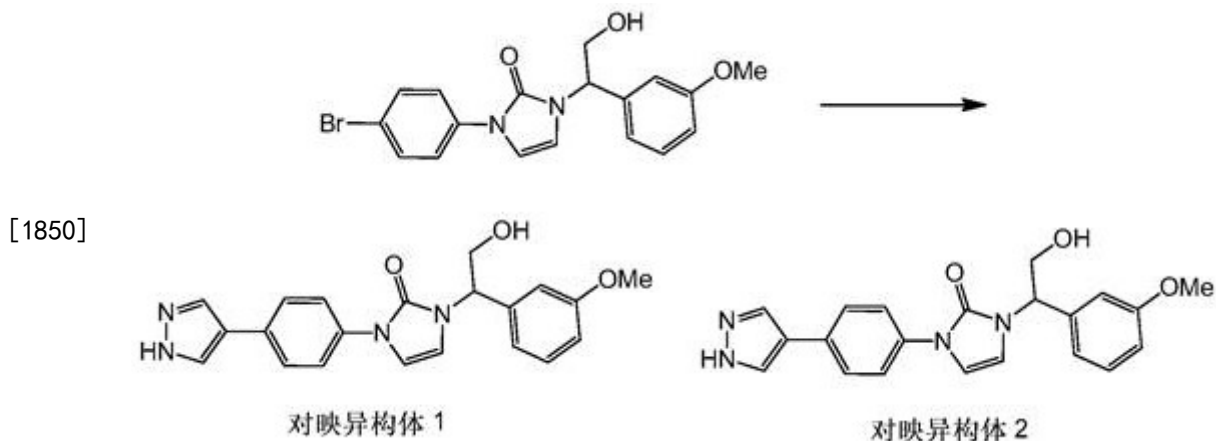


[1847] 在-10℃下,向2-(3-(4-溴苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸甲酯(750 mg,1.797 mmol)于THF (5 mL)中的混合物中非常缓慢地添加LAH (1.797 mL,1.797 mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃并用10% NaOH水溶液淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、随后盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物使用快速色谱(16%乙酸乙酯/石油醚)纯化,以得到作为灰白色半固体的1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(560 mg,80%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 391.0 (M+H) $2^+$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.79 - 7.70 (m,

[1848] 2H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.26 (t,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J=17.9, 3.2$  Hz, 2H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 3H).

[1849] 实施例323和324 (对映异构体1和对映异构体2)



[1851] 将1-(4-溴苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(100 mg, 0.257 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(91 mg, 0.308 mmol)和磷酸三钾(164 mg, 0.771 mmol)于1,4-二氧杂环己烷(5 mL)和水(0.5 mL)中的混合物通过用N<sub>2</sub>气体吹扫10分钟而脱气。添加第2代XPhos预催化剂(10.11 mg, 0.013 mmol)并将反应混合物在70℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,经由CELITE®过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、随后盐水洗涤并浓缩。将产物



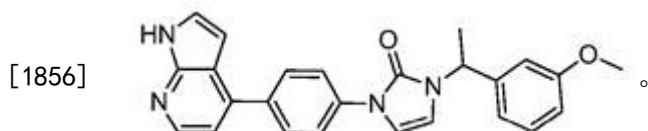
溶解于DCM (5 mL) 中,冷却至0℃并用三氟乙酸(1 mL)处理。将混合物在室温下充分搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC纯化,以得到外消旋产物。对映异构体通过SFC [柱:WHELK-0® 1 (R,R) (250 × 4.6) mm, 5μ,共溶剂为40% (0.2% DEA/甲醇) 分离,以得到作为灰白色固体的实施例323 (对映异构体1;12 mg,0.031 mmol,12%产率) 和作为灰白色固体的实施例324 (对映异构体2;15 mg,0.040 mmol,15%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 377.2;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.74 - 7.63 (m, 4H), 7.28 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), [1852] 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 5.23 - 5.11 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H); HPLC: RT: 6.803 min, 96.495% (方法 G); RT: 7.001 min, 95.867% (方法 H);

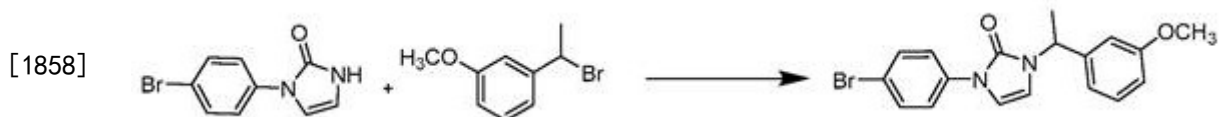
[1853] 手性纯度: 100% ee (RT 5.87), 通过手性SFC分析柱测定:WHELK-0® 1 (R,R) (250 × 4.6) mm, 5μ,流动相:40% (0.2% DEA/甲醇); SOR:  $[\alpha]^{25.1}_D = -92$  (c 0.05, DMSO)。

[1854] 实施例325和326

[1855] 1-(4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体1和2)



[1857] 实施例325A:制备1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1859] 在0℃下,向1-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(1.25 g,5.23 mmol)于DMF (30 mL)中的混合物中添加氢化钠(0.376 g,15.69 mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后冷却至0℃。将1-(1-溴乙基)-3-甲氧基苯(2.249 g,10.46 mmol)添加至混合物中,然后在60℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温并用冰淬灭并用乙酸乙酯稀释。将有机层分离并用水、随后盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩以得到粗产物,其通过快速色谱(2% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)纯化,以得到作为灰白色半固体的1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮(1.3 g,3.48 mmol,66.6%产率)。

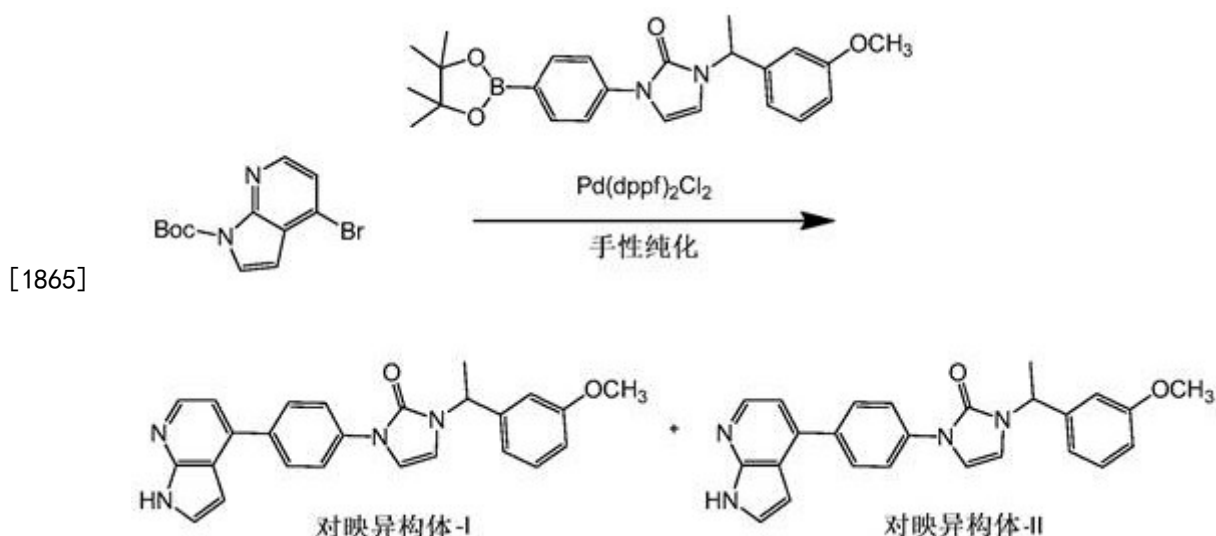
MS(ESI)  $m/z$ : 375.0;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 5.32 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 3.77 - 3.72 (m, 3H), 1.67 (d,  $J=7.5$  Hz, 3H). [1860]

[1861] 实施例325B:制备1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮



[1863] 1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (150 mg, 0.402 mmol)、双(频哪醇合)二硼 (204 mg, 0.804 mmol) 和乙酸钾 (118 mg, 1.21 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (5 mL) 中的混合物通过用N<sub>2</sub>气体吹扫而充分脱气。添加二氯化1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物 (32.8 mg, 0.040 mmol) 并将混合物在100℃下加热16小时。将反应混合物冷却至室温,经由CELITE® 过滤,用乙酸乙酯稀释并用水、随后盐水洗涤并浓缩。粗产物通过快速色谱 (20%乙酸乙酯/石油醚) 纯化,以得到作为灰白色半固体的1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (180 mg, 0.377 mmol, 94%产率)。MS (ESI) *m/z*: 421.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[1864] 实施例325和326



[1866] 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (100 mg, 0.337 mmol) 和1-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (170 mg, 0.404 mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 1.010 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中的混合物通过吹扫N<sub>2</sub>气体而脱气。添加二氯化1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物 (13.74 mg, 0.017 mmol) 并将混合物在90℃下加热16小时。将反应混合物经由CELITE® 过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、随后盐水洗涤并浓缩。粗产物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的外消旋化合物。该对映异构体通过使用柱CHIRALPAK® AS-H (250 × 21) mm, 5μ, 共溶剂/20%甲醇的SFC分离,以得到作为灰白色固体的实施例325 (对映异构体1, 17 mg, 0.041 mmol, 12.25%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 411.2; <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm = 11.80 (br. s., 1H), 8.29 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.89 - 7.81 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 1H),

[1867] 7.29 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J*=4.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 3H), 6.64 (dd, *J*=3.5, 1.5 Hz, 1H), 5.36 (q, *J*=7.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.70 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); HPLC: RT: 7.236 min, 99.887% (方法 G); RT: 8.408 min, 99.526% (方法 H);

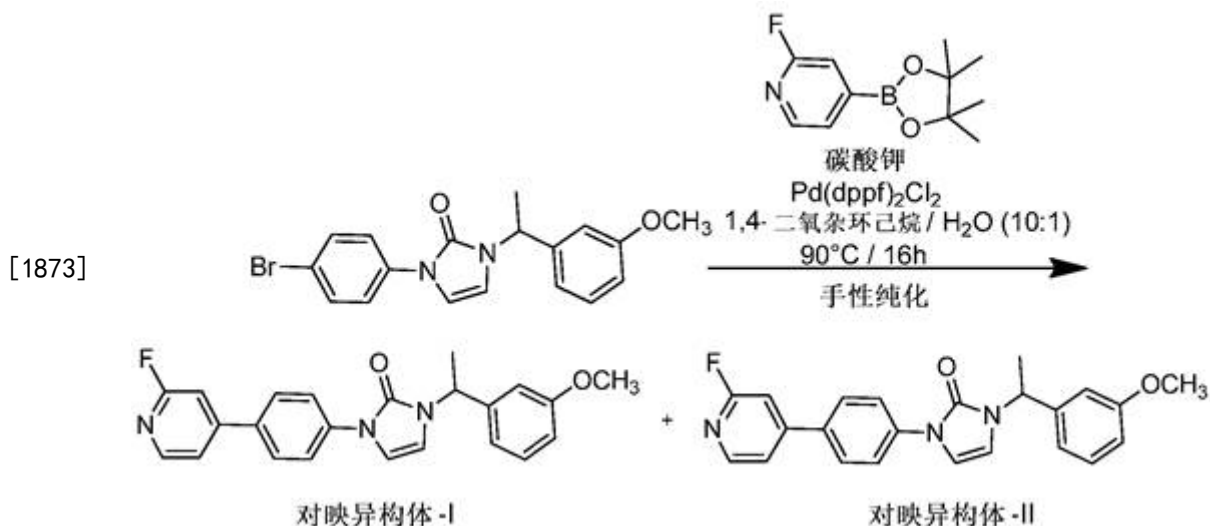
[1868] 手性纯度: 100% ee (RT 11.88 min), 通过手性SFC分析柱测定: CHIRALPAK® OJ-H (250 × 4.6) mm, 5 $\mu$ , 流动相: 20% (0.2% DEA/甲醇); SOR:  $[\alpha]^{25.1}_D = -164$  (c 0.05, MeOH), 且得到作为灰白色固体的实施例326 (对映异构体2, 10 mg, 0.024 mmol, 7.15%产率)。

MS(ESI)  $m/z$ : 411.2;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11.85 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=5.0$  Hz, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.88 - 7.83 (m, 2H), 7.56 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 7.30 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.04 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.64 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.70 (d,  $J=7.5$  Hz, 3H); HPLC: RT: 7.224 min, 99.390% (方法 G); RT: 7.893 min, 98.767% (方法 H);

[1870] 手性纯度: 98.1366% ee (RT 13.27min), 通过手性SFC分析柱测定: CHIRALPAK® OJ-H (250 × 4.6) mm, 5 $\mu$ , 流动相: 20% (0.2% DEA/甲醇); SOR;  $[\alpha]^{25.3}_D = +152$  (c 0.05, MeOH)。

[1871] 实施例327

[1872] 制备1-(4-(2-氟吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体1)



[1874] 将2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (134 mg, 0.603 mmol)、1-(4-溴苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (150 mg, 0.402 mmol) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (167 mg, 1.206 mmol) 于1,4-二氧杂环己烷 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中的混合物通过用N<sub>2</sub>气体吹扫而充分脱气。添加二氯化1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯甲烷络合物 (16.41 mg, 0.020 mmol) 并将混合物在90°C下加热16小时。将反应混合物冷却, 经由CELITE® 过滤并将滤液用乙酸乙酯稀释。将有机相用水、随后盐水洗涤并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化, 以得到作为灰白色固体的外消旋产物。对映异构体通过SFC纯化[柱CHIRALPAK® AS-H (250 × 21) mm, 5 $\mu$ , 共溶剂为20%甲醇]分离, 以得到作为淡棕色胶质固体的实施例327 (对映异构体I) (14 mg, 0.035 mmol, 9%产率)。

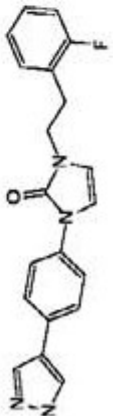
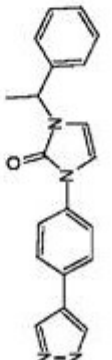
[1875] MS(ESI)  $m/z$ : 390.2;  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm = 8.30 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 4H), 7.75 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.06 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 5.35 (q,  $J=7.0$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 (d,  $J=7.0$  Hz, 3H);  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm - 68.776; HPLC: RT: 16.330 min, 98.275% (方法 G); RT: 16.435 min, 98.394% (方法 H);

[1876] 手性纯度: 100% ee (rt=4.34 min), 通过手性SFC分析柱测定: CHIRALPAK® AS-H (250 × 4.6) mm, 5 $\mu$ , 流动相: 20% (0.2% DEA/甲醇); SOR:  $[\alpha]^{25.1}_D = +176.800$  (c 0.05, MeOH)。

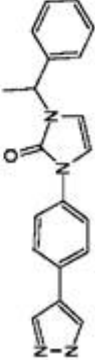
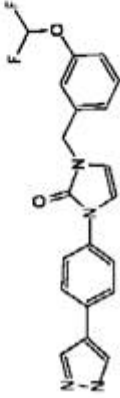
[1877] 表15中的以下实施例通过使用与实施例321至327中所示相同的程序制备。

[1878]

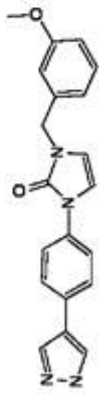
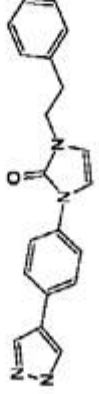
表 15

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 330         |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-(2-氟苯乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 349.2                      | I: 8.689, 98.837%<br>J: 8.320, 96.684% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.03 - 12.88 (m, 1H), 8.19 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 7.00 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.84 (t, J=7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.0 Hz, 2H). |
| 331         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 331.2                      | A: 5.941, 99.839%<br>B: 8.468, 99.874% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.90 (br. s., 1H), 8.07 (s, 2H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.40 - 7.24 (m, 5H), 7.11 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H).   |

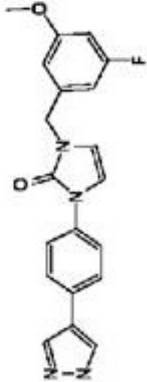
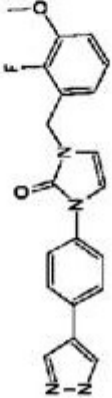
[1879]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--|--|
| 332         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-苯基乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮      | 333.2                      | A: 5.929, 99.916%<br>B: 8.470, 98.637% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.95 (br. s., 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.41 - 7.31 (m, 3H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.11 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H). |
| 333         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 383.2                      | I: 8.863, 99.613%<br>J: 8.584, 99.795% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.74 - 7.64 (m, 4H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 6.84 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H)  |

[1880]

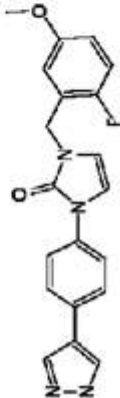
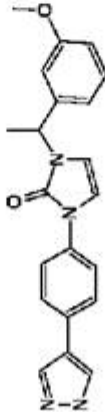
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--|--|
| 334         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 347.2                      | I: 8.258, 99.060%<br>J: 7.994, 98.801%   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.69 (q, J=8.5 Hz, 4H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 6.81 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). |
| 335         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-苯乙基-1H-咪唑-2(3H)-酮       | 331.2                      | I: 13.121, 98.106%<br>J: 12.254, 98.071% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.02 (s, 1H), 8.06 (br. s., 2H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.35 - 7.18 (m, 5H), 7.01 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 2.96 (t, J=7.4 Hz, 2H).                                   |

[1881]

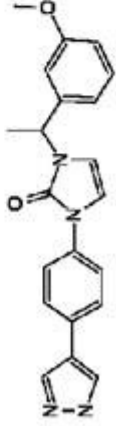
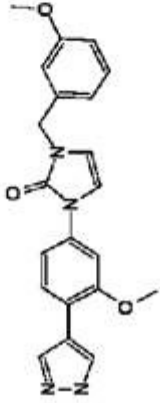
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 336         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.2                      | A: 8.684, 95.691%<br>B: 8.379, 97.645%   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.95 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.09 (br. s., 1H), 6.84 (br. s., 1H), 6.80 - 6.65 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 3.76 (s, 3H).        |
| 337         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.2                      | A: 12.629, 97.171%<br>B: 11.809, 97.244% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.77 - 7.60 (m, 4H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.84 - 6.77 (m, 1H), 6.75 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.84 (s, 3H). |



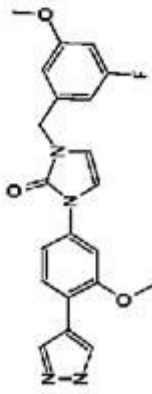
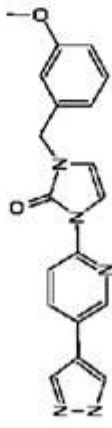
[1882]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 338         |    | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮                | 365.2                      | A: 13.186, 96.057%<br>B: 12.317, 96.233% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ = 12.98 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 2H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.17 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 1H), 6.82 (dd, J=3.0, 6.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).                              |
| 339         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 I) | 361                        | I: 8.695, 99.750%<br>J: 8.348, 99.071%   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.94 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.73 - 7.61 (m, 4H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 5.32 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 3H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3H). |

[1883]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|--|---|
| 340         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 II) | 361.2                      | I: 8.693, 97.855%<br>J: 8.337, 97.478% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.94 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 2H), 7.74 - 7.60 (m, 4H), 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 3H), 5.32 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 3H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3H).                   |
| 342         |  | 1-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮               | 376.9                      | I: 8.368, 99.413%<br>J: 7.765, 97.795% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm= 12.87 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.66 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 3H), 6.82 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H) |

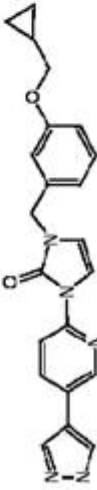
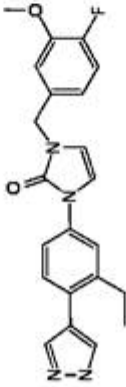
[1884]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 343         |    | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-<br>3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮 | 394.9                      | I: 8.759, 98.819%<br>J: 8.723, 99.150% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.86 (br. s., 1H), 8.11 (br.<br>s., 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.66 (d,<br>J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.0 Hz,<br>1H), 7.31 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H),<br>7.16 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.85 (d,<br>J=3.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.64 (m,<br>3H), 4.78 (s, 2H), 3.96 - 3.85 (m,<br>3H), 3.83 - 3.68 (m, 3H) |
| 344         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)-3-(3-甲氧基苯<br>基)-1H-咪唑-2(3H)-酮           | 348.1                      | F: 1.575, 98.974%<br>E: 1.524, 99.001% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.31 (br. s., 1H), 8.97 (dd,<br>J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.63 - 8.52<br>(m, 2H), 8.39 (dd, J=8.6, 2.4 Hz,<br>1H), 8.27 (s, 1H), 7.60 (d, J=3.2<br>Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.19<br>- 7.07 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.01<br>(s, 3H)  |

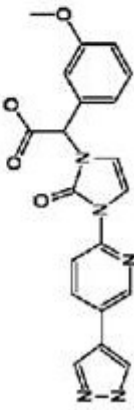
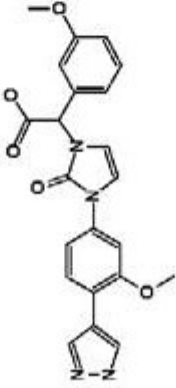
[1885]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 345         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮) | 366.1                      | F: 1.658, 98.753%<br>E: 1.607, 99.528% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.31 (br. s., 1H), 8.98 (dd, J=2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.62 - 8.52 (m, 2H), 8.39 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.61 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 3H), 5.06 (s, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 3H) |
| 346         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮) | 366.1                      | F: 1.594, 97.968%<br>E: 1.544, 99.392% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.32 (br. s., 1H), 8.97 (dd, J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.60 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 3H), 8.39 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.03 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 3H).             |

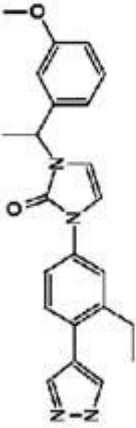
[1886]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 347         |    | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 388.1                      | F: 1.931, 95.954%<br>E: 1.883, 95.288% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.31 (br. s., 1H), 8.98 (dd, J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.62 - 8.53 (m, 2H), 8.40 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.60 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 1H), 0.86 - 0.71 (m, 2H), 0.63 - 0.51 (m, 2H) |
| 348         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 393.2                      | F: 1.787, 99.896%<br>E: 1.840, 99.639% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 7.78 (br. s., 2H), 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.07 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.72 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.14 (t, J=7.6 Hz, 3H)                          |

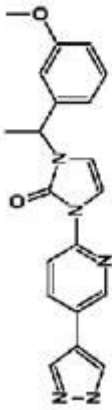
[1887]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|--|---|
| 351         |   | 2-(3-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸   | 392.2                      | I: 7.785, 93.799%<br>J: 6.976, 93.888% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.28 (br. s., 1H), 8.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 - 8.08 (m, 3H), 7.44 - 7.34 (m, 1H), 7.30 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 3H), 6.59 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H)                            |
| 352         |  | 2-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酸 | 397.1                      | I: 8.742, 96.204%<br>J: 9.635, 98.965% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 8.05 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.31 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.60 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) |

[1888]

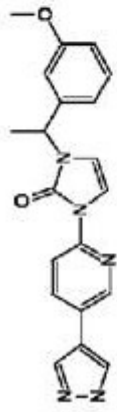
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 353         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 389.2                      | I: 9.250, 98.784%<br>J: 9.042, 98.080% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.95 (br. s., 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.54 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.32 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.14 (t, J=7.5 Hz, 3H) |

[1889]

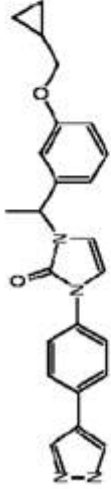
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 354         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基<br>苯基)乙基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 362.2                      | I: 8.737, 99.772%<br>J: 8.163, 99.648% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.06 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 2H), 8.13 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H) |



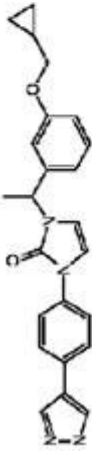
[1890]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 355         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 362.2                      | I: 8.902, 96.677%<br>J: 8.171, 97.782% | 13.05 (br. s., 1H), 8.71 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.13 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.87 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H) |

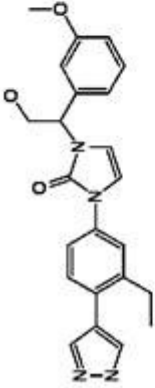
[1891]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 356         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 401.2                      | I: 9.794, 99.726%<br>J: 8.634, 99.213% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (q, J=9.0 Hz, 4H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 1H), 5.31 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.81 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.35 - 0.29 (m, 2H) |

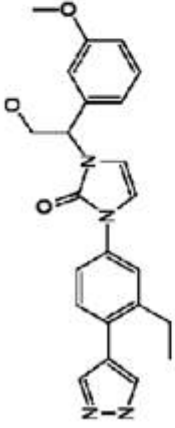
[1892]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 357         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-(环丙基)苯基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 401.2                      | I: 9.791, 99.635%<br>J: 8.633, 98.979% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 4H), 7.26 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.35 - 5.27 (m, 1H), 3.81 (d, J=6.5 Hz, 2H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.35 - 0.28 (m, 2H) |

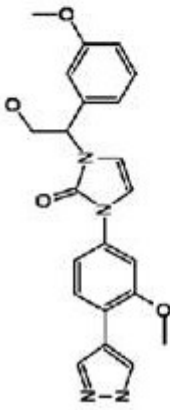
[1893]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 358         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 405.3                      | I: 8.412, 98.314%<br>J: 7.423, 99.039% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.97 (br. s., 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 3H), 5.22 - 5.11 (m, 2H), 4.04 (ddd, J=11.5, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.89 (dt, J=11.4, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.5 Hz, 3H). |

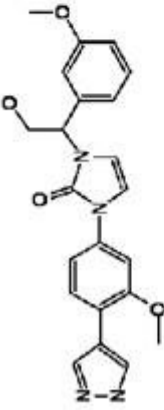
[1894]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 359         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 405.3                      | I: 7.576, 98.298%<br>J: 6.811, 98.270% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.02 - 12.91 (m, 1H),<br>7.90 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=2.0<br>Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.5, 2.5 Hz,<br>1H), 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32<br>- 7.25 (m, 1H), 7.11 (d, J=3.0 Hz,<br>1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.94<br>- 6.84 (m, 3H), 5.19 (dd, J=8.8,<br>5.3 Hz, 1H), 5.14 (t, J=5.5 Hz,<br>1H), 4.05 (ddd, J=11.5, 9.0, 6.0<br>Hz, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.75<br>(s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 1.20<br>- 1.12 (m, 3H). |

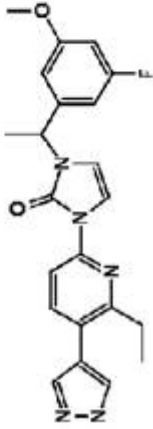
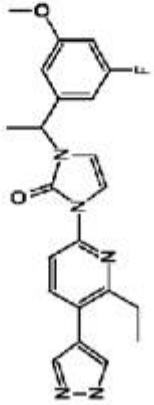
[1895]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 360         |  | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 407.2                      | I: 6.968, 99.605%<br>J: 6.311, 99.543% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.88 (br. s., 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 3H), 5.19 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.04 (ddd, J=11.5, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 4H), 3.75 (s, 3H) |

[1896]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 361         |  | 1-(2-羟基-1-(3-甲氧基苯基)乙基)-3-(3-(3-甲氧基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-吡唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 407.2                      | I: 7.401, 97.346%<br>J: 7.156, 98.081% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.88 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.96 (br. s., 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 3H), 5.19 (dd, J=9.0, 5.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.04 (ddd, J=11.4, 8.9, 5.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 4H), 3.77 - 3.72 (m, 3H). |

[1897]

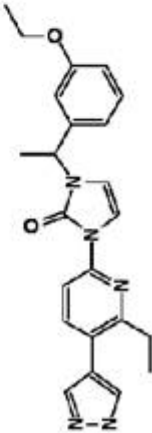
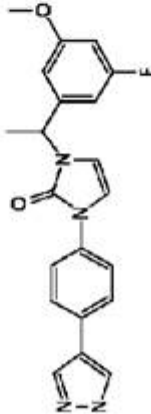
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 362         |    | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟基)-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)  | 408.2                      | I: 15.405, 99.440%<br>J: 15.575, 99.607% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 3H), 7.43 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 3H), 5.35 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.88 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 3H)  |
| 363         |  | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟基)-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 408.2                      | I: 15.395, 99.658%<br>J: 15.577, 99.478% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.81 (m, 3H), 7.42 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.71 (m, 3H), 5.34 (q, J=7.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.87 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.68 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H). |



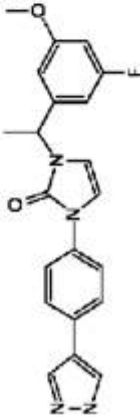
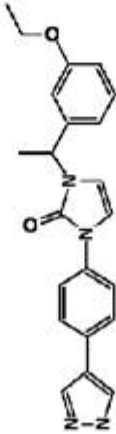
[1898]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 364         |  | 1-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 404.2                      | I: 16.977, 98.509%<br>J: 16.019, 98.299% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.41 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 2.88 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H). |

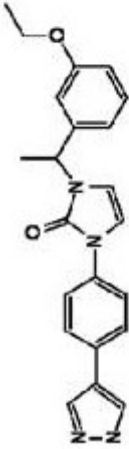
[1899]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度             | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 365         |    | 1-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 404.2                      | I: 10.871, 99.114%<br>J: 7.177, 99.348% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (br. s., 1H), 8.16 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 1H), 7.41 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.99 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.81 (m, 3H), 5.34 (q, J=7.4 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.88 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.32 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.28 - 1.19 (m, 3H). |
| 366         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)       | 379.2                      | I: 9.537, 97.567%<br>J: 8.809, 99.061%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.74 - 7.62 (m, 4H), 7.12 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.70 (m, 3H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H).   |

[1900]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|--|--|
| 367         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 379.2                      | I: 8.957, 97.715%<br>J: 8.629, 97.344% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.94 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.76 - 7.62 (m, 4H), 7.12 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.70 (m, 3H), 5.32 (q, J=7.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3H).   |
| 368         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)      | 375.2                      | I: 8.416, 98.643%<br>J: 9.176, 99.101% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.27 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 3H), 5.32 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.67 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H). |

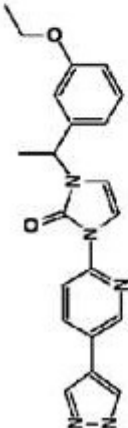
[1901]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 369         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 II) | 375.2                      | I: 9.490, 99.430%<br>J: 9.178, 99.694% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 3H), 5.31 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.01 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.67 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.31 (t, J=6.8 Hz, 3H). |

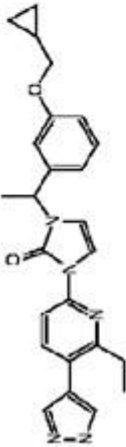
[1902]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 370         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡<br>啶-2-基)-3-(1-(3-乙氧基<br>苯基)乙基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 376.2                      | I: 9.962, 99.563%<br>J: 8.929, 99.232% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.05 (br. s., 1H), 8.71 (dd,<br>J=2.5, 1.0 Hz, 1H), 8.33 - 8.28<br>(m, 2H), 8.12 (dd, J=8.5, 2.5 Hz,<br>1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.35245(d,<br>J=3.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m,<br>1H), 7.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.92<br>- 6.82 (m, 3H), 5.33 (d, J=7.0 Hz,<br>1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 1.68 (d,<br>J=7.5 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.0 Hz,<br>3H). |

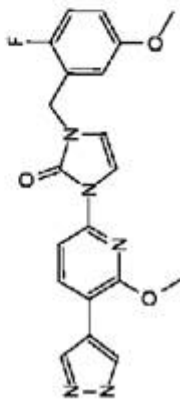
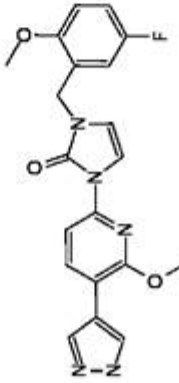
[1903]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 371         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-乙氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 376.2                      | I: 9.642, 99.644%<br>J: 8.931, 99.725% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.06 (br. s., 1H), 8.73 - 8.69 (m, 1H), 8.34 - 8.08 (m, 4H), 7.36 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.01 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.81 (m, 3H), 5.34 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.02 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H) |

[1904]

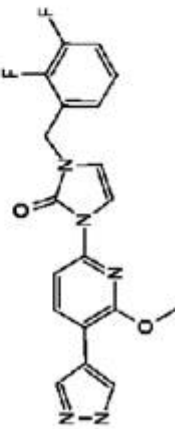
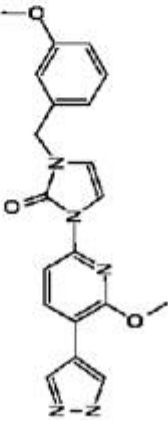
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 372         |  | 1-(1-(3-(环丙基甲氧基)<br>苯基)乙基)-3-(6-乙基-5-<br>(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-<br>基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 I) | 430.2                      | I: 11.337, 98.214%<br>J: 10.258, 98.557% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (s, 1H), 8.16 (d,<br>J=8.5 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H),<br>7.85 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.74 (br.<br>s., 1H), 7.41 (d, J=3.0 Hz, 1H),<br>7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.00 (d, J=3.5<br>Hz, 1H), 6.92 - 6.87 (m, 2H), 6.86<br>- 6.81 (m, 1H), 5.34 (q, J=7.4 Hz,<br>1H), 3.81 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.88<br>(q, J=7.4 Hz, 2H), 1.68 (d, J=7.0<br>Hz, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 4H), 0.59<br>- 0.52 (m, 2H), 0.34 - 0.28 (m,<br>2H). |

[1905]

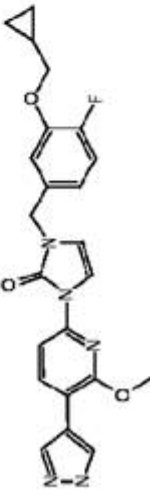
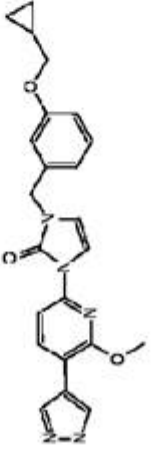
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 373         |    | 1-(2-氟-5-甲氧基苯基)-<br>3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑<br>-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪<br>唑-2(3H)-酮 | 396.1                      | E: 1.805, 99.465%<br>F: 1.762, 99.622% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.95 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.17 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.96 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (dd, J=6.0, 3.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).         |
| 374         |  | 1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-<br>3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑<br>-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪<br>唑-2(3H)-酮 | 396.1                      | E: 1.819, 97.573%<br>F: 1.790, 97.666% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.11 - 7.98 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.13 (td, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 6.86 (dd, J=8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.9 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). |



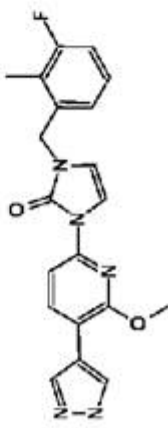
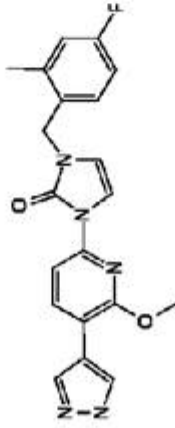
[1906]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|--|---|
| 375         |   | 1-(2,3-二氟苯基)-3-(6-<br>甲氧基-5-(1H-吡唑-4-<br>基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮 | 384.1                      | E: 1.819, 99.723%<br>F: 1.774, 99.678% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.22 -<br>8.11 (m, 2H), 8.00 (br. s., 1H),<br>7.90 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 -<br>7.35 (m, 2H), 7.28 - 7.18 (m, 1H),<br>7.17 - 7.07 (m, 1H), 6.84 (d, J=3.2<br>Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.02 (s,<br>3H). |
| 376         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑<br>-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲<br>氧基苯基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮  | 378.2                      | E: 1.490, 99.628%<br>F: 1.546, 98.624% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.17 -<br>7.97 (m, 3H), 7.93 (d, J=8.1 Hz,<br>1H), 7.39 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.28<br>(t, J=7.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m,<br>4H), 4.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H),<br>3.74 (s, 3H).                           |

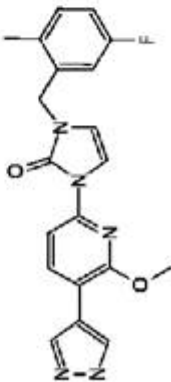
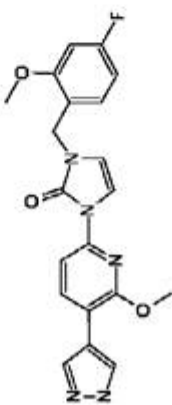
[1907]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 377         |    | 1-(3-(环丙基甲氧基)-4-氟苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 436.1                      | E: 2.046, 99.629%<br>F: 2.022, 99.515% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.89 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 1H), 0.61 - 0.53 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H). |
| 378         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮     | 418.1                      | E: 2.048, 99.632%<br>F: 2.013, 100%    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.20 - 8.08 (m, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.79 (m, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.87 - 3.73 (m, 2H), 1.28 - 1.12 (m, 1H), 0.61 - 0.46 (m, 2H), 0.38 - 0.19 (m, 2H).    |

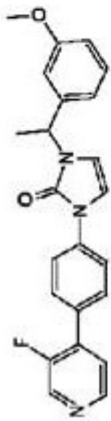
[1908]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 380         |    | 1-(3-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 380.1                      | E: 1.939, 95.974%<br>F: 1.985, 96.663% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.24 (d, J=1.7 Hz, 3H).                                   |
| 381         |  | 1-(4-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 380.2                      | E: 1.931, 99.650%<br>F: 1.977, 98.993% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.14 - 12.80 (m, 1H), 8.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 2H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.70 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 3H), 2.34 (s, 3H). |

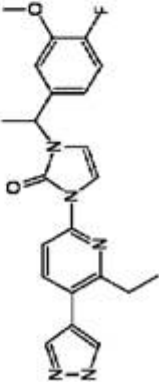
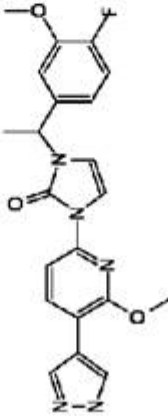
[1909]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|-------------------------------------|---|
| 382         |    | 1-(5-氟-2-甲基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮  | 380.1                      | E: 1.925, 100%<br>F: 1.972, 99.791% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.11 - 12.76 (m, 1H),<br>8.15 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (br.<br>s., 1H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 1H),<br>7.44 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.26 (dd,<br>J=8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.05 (td,<br>J=8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.89 (dd,<br>J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.2<br>Hz, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.03<br>(s, 3H), 2.30 (s, 3H). |
| 383         |  | 1-(4-氟-2-甲氧基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 396.1                      | E: 1.882, 100%<br>F: 1.933, 99.374% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.96 (br. s., 1H), 8.16<br>(s, 1H), 8.13 (d, J=8.1 Hz, 1H),<br>8.00 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.3<br>Hz, 1H), 7.37 (d, J=3.2 Hz, 1H),<br>7.12 (dd, J=8.3, 6.8 Hz, 1H), 6.96<br>(dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.79 -<br>6.69 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.02<br>(s, 3H), 3.86 (s, 3H).                                |

[1910]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 387         |  | 1-(4-(3-氟吡啶-4-基)苯<br>基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)<br>乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 I) | 390.2                      | I: 8.451, 99.624%<br>J: 9.247, 99.749% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 8.67 (d, J=3.0 Hz, 1H),<br>8.51 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.95 (d,<br>J=9.0 Hz, 2H), 7.77 (d, J=7.5 Hz,<br>2H), 7.68 (dd, J=7.0, 5.0 Hz, 1H),<br>7.29 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d,<br>J=3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.5 Hz,<br>1H), 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.89 -<br>6.84 (m, 1H), 5.35 (q, J=7.2 Hz,<br>1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.0<br>Hz, 3H). |

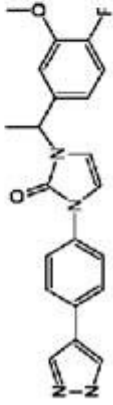
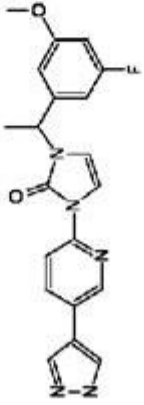
[1911]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--|--|
| 388         |    | 1-(6-乙基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(4-氟基)-3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 408.2                      | I: 8.943, 99.480%<br>J: 9.526, 99.846% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.07 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 3H), 7.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.01 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 5.36 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.87 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.3 Hz, 3H).    |
| 389         |  | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)  | 410.2                      | I: 8.769, 99.197%<br>J: 9.272, 99.741% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.96 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.88 (dddd, J=8.3, 4.3, 2.0 Hz, 1H), 5.36 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.5 Hz, 3H). |

[1912]

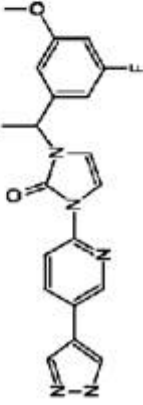
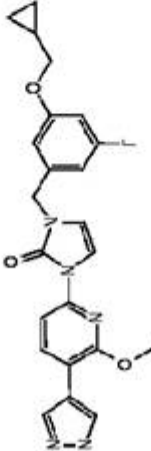
| 实<br>施<br>例 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 390         |   | 1-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-(6-甲氧基-5-基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-基)吡啶-2-(1H-咪唑-4-基)吡啶-2(3H)-酮<br>(对映异构体 II) | 410.2                      | I: 8.765, 99.872%<br>J: 9.243, 99.780% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.80 (s, 1H), 8.13 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 5.36 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.2 Hz, 3H). |
| 391         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)         | 379.2                      | I: 8.646, 97.517%<br>J: 8.580, 97.712% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.99 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.72 - 7.63 (m, 4H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=8.4, 4.1, 2.5 Hz, 1H), 5.33 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.5 Hz, 3H).                         |

[1913]

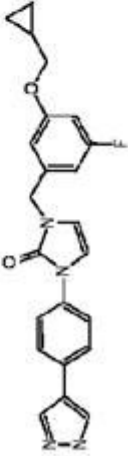
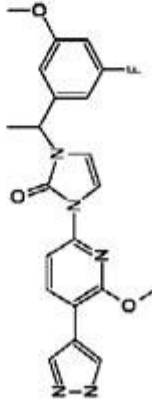
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|--|---|
| 392         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(4-氟-3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II)    | 379.2                      | I: 8.647, 99.803%<br>J: 8.584, 99.810% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.94 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.71 - 7.61 (m, 4H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.10 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.5 Hz, 3H).   |
| 393         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I) | 380.2                      | I: 9.032, 99.883%<br>J: 8.701, 99.960% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 13.06 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 2H), 8.12 (d, J=11.0 Hz, 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.37 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 3H), 5.33 (d, J=7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.2 Hz, 3H). |



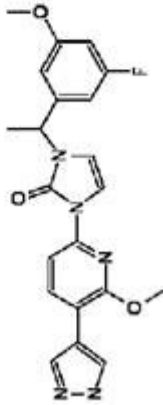
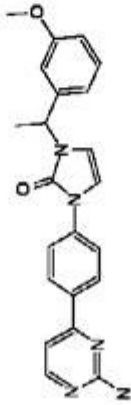
[1914]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|--|---|
| 394         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 380.2                      | I: 9.030, 99.460%<br>J: 8.701, 99.848% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.00 (s, 1H), 8.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 3H), 7.37 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 3H), 5.33 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H).   |
| 395         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 436.2                      | E: 1.969, 98.925%<br>F: 2.062, 97.947% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.65 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.33 - 0.27 (m, 2H). |

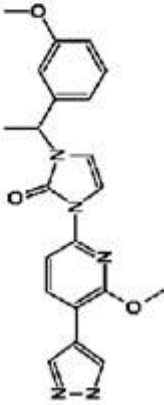
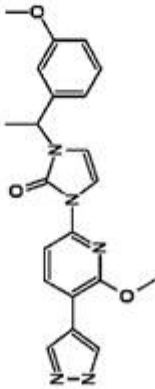
[1915]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度             | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|---|---|
| 396         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)-5-氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮                         | 405.2                      | E: 1.735, 100%<br>F: 1.801, 99.838%     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.93 (br. s., 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.09 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.81 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.34 - 0.28 (m, 2H). |
| 397         |  | 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 I) | 410.2                      | I: 10.268, 99.596%<br>J: 9.501, 99.593% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.85 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.72 (m, 3H), 5.34 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H).                            |

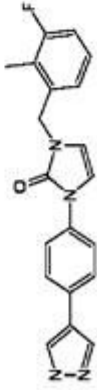
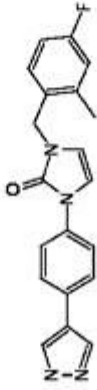
[1916]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度             | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 398         |    | 1-(1-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮<br>(对映异构体 II) | 410.2                      | I: 10.292, 97.917%<br>J: 9.485, 99.281% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 12.99 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (br. s., 2H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 3H), 5.34 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3H).  |
| 399         |  | 1-(4-(2-氨基嘧啶-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)                  | 388.2                      | I: 5.415, 99.474%<br>J: 7.232, 99.531%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.94 - 7.88 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.34 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.5 Hz, 3H). |

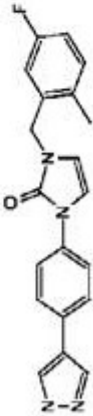
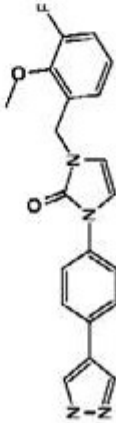
[1917]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度              | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 400         |    | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 I)  | 392.2                      | I: 13.968, 99.914%<br>J: 14.297, 99.876% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.16 - 8.02 (m, 3H), 7.90 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.28 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 5.34 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.68 (d, J=7.2 Hz, 3H). |
| 401         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 (对映异构体 II) | 392.2                      | I: 13.972, 99.005%<br>J: 14.290, 99.802% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm = 12.97 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 3H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.01 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 3H), 5.35 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H). |

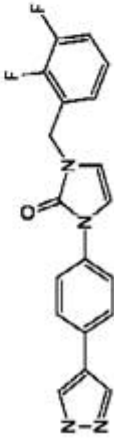
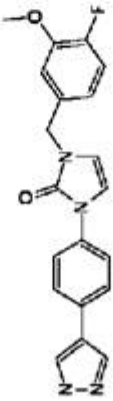
[1918]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|-----------------------------|---|
| 402         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 349.1                      | E: 1.75<br>F: 1.66          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 4H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.24 (d, J=2.0 Hz, 3H)                                  |
| 403         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 349.1                      | E: 1.75<br>F: 1.65          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.73 - 7.65 (m, 4H), 7.17 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 1H), 6.67 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.34 (s, 3H) |

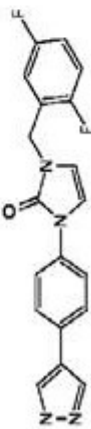
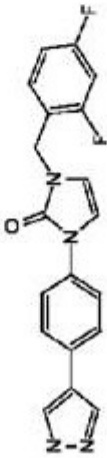
[1919]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|-----------------------------|--|
| 404         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(5-氟-2-甲基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮  | 349.1                      | E: 1.74<br>F: 1.64          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 4H), 7.25 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1H), 7.13 - 7.11 (m, 1H), 7.04 (td, J=8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J=10.0, 3.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.30 (s, 3H) |
| 405         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.1                      | E: 1.69<br>F: 1.59          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 4H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.98 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.90 (d, J=2.0 Hz, 3H)                                     |

[1920]

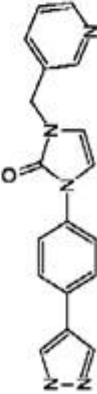
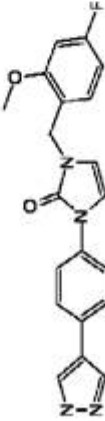
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|-----------------------------|---|
| 406         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2,3-二氟苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 353.1                      | E: 1.66<br>F: 1.56          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 - 7.64 (m, 5H), 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 6.80 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H)                                 |
| 407         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.1                      | E: 1.61<br>F: 1.51          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.73 - 7.65 (m, 5H), 7.22 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=8.5, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H) |

[1921]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|-----------------------------|---|
| 408         |   | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)-3-(2,5-二氟苯基)-<br>1H-咪唑-2(3H)-酮 | 353.1                      | E: 1.63<br>F: 1.53          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (s,<br>1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 - 7.64<br>(m, 5H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26<br>- 7.19 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m,<br>2H), 6.80 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.86<br>(s, 2H)                     |
| 409         |  | 1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯<br>基)-3-(2,4-二氟苯基)-<br>1H-咪唑-2(3H)-酮 | 353.2                      | E: 1.66<br>F: 1.56          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br. s., 1H), 8.20 (s,<br>1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 - 7.64 (m,<br>5H), 7.37 (td, J=8.7, 6.8 Hz, 1H),<br>7.29 (ddd, J=10.4, 9.2, 2.5 Hz,<br>1H), 7.14 - 7.07 (m, 2H), 6.76 (d,<br>J=3.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H) |



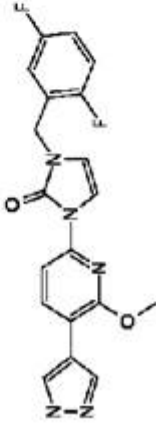
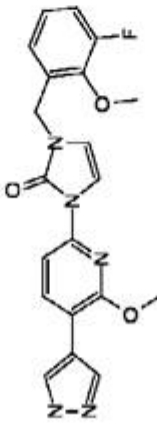
[1922]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|-----------------------------|--|
| 410         |   | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 318.1                      | E: 1.14<br>F: 0.41          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.94 (br. s., 1H), 8.58 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 6H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.09 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H) |
| 412         |  | 1-(4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(4-氟-2-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 365.1                      | E: 1.68<br>F: 1.70          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.94 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 3H), 6.97 (dd, J=11.0, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (td, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)    |

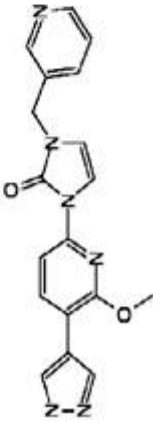
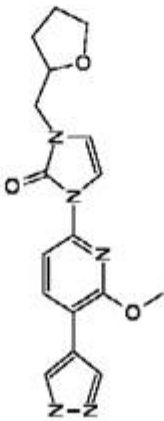
[1923]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|-----------------------------|--|
| 413         |   | 1-(3-氟苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮    | 366.1                      | E: 1.82<br>F: 1.83          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)  |
| 414         |   | 1-(2,4-二氟苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 384.1                      | E: 1.9<br>F: 1.89           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.00 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (ddd, J=10.5, 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.11 (odd, J=8.5, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.02 (s, 3H) |

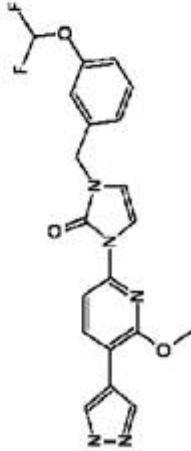
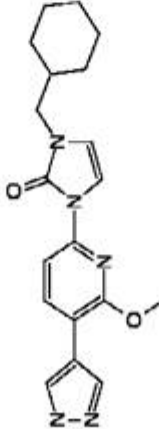
[1924]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|-----------------------------|---|
| 415         |   | 1-(2,5-二氟苯基)-3-(6-<br>甲氧基-5-(1H-吡唑-4-<br>基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮    | 384.1                      | E: 1.85<br>F: 1.86          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.18 - 8.12<br>(m, 2H), 8.01 (br. s., 1H), 7.90 (d,<br>J=8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m,<br>1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.26 -<br>7.19 (m, 1H), 7.14 (ddd, J=8.8,<br>5.8, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J=3.0<br>Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)  |
| 416         |  | 1-(3-氟-2-甲氧基苯基)-<br>3-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑<br>-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪<br>唑-2(3H)-酮 | 396.2                      | E: 1.91<br>F: 1.91          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.17 (s,<br>1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00<br>(s, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H),<br>7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.23 (ddd,<br>J=11.8, 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (td,<br>J=7.9, 5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.5<br>Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.0 Hz, 1H),<br>4.85 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.90 (d,<br>J=1.5 Hz, 3H) |

[1925]

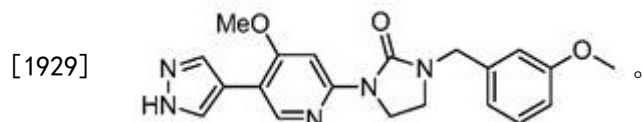
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|-----------------------------|---|
| 417         |    | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮      | 349.1                      | E: 1.3<br>F: 1.00           | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)   |
| 418         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-((4-氢呋喃-2-基)甲基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 342.2                      | E: 1.47<br>F: 1.47          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 3H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 1H) |

[1926]

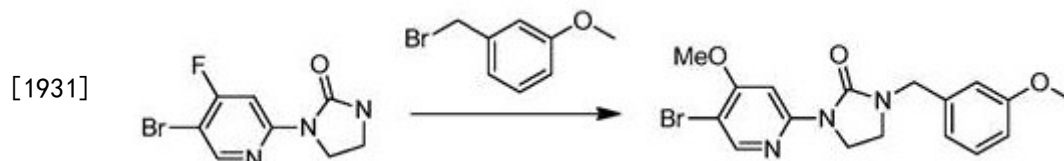
| 实 施 例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度 | NMR   |
|-------|--|---|----------------------------|-----------------------------|---|
| 419   |   | 1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 414.1                      | E: 1.89<br>F: 1.90          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.32 (t, J=76.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.88 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.02 (s, 3H)  |
| 420   |  | 1-(环己基甲基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮       | 354.2                      | E: 2.11<br>F: 2.11          | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.16 (br. s., 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.44 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 6H), 1.25 - 1.11 (m, 3H), 1.02 - 0.89 (m, 2H) |

[1927] 实施例423

[1928] 1-(4-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮

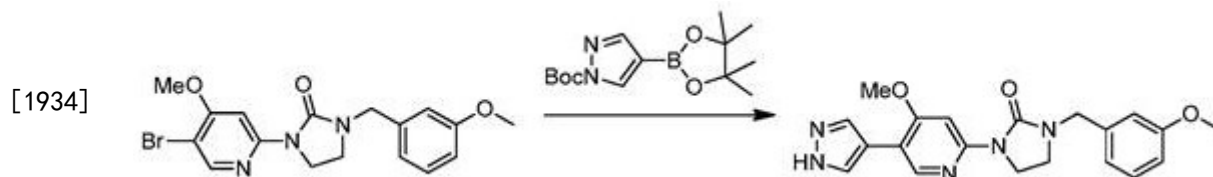


[1930] 实施例423A:1-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1932] 在0℃下,向1-(5-溴-4-氟吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮(100 mg,0.385 mmol)于THF (5 mL)中的溶液中添加NaH (9.23 mg,0.385 mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。经10分钟时间向其中添加1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(77 mg,0.385 mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物用甲醇(5 mL)淬灭并蒸发溶剂。将固体溶解于乙酸乙酯中并用水(50 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在减压下浓缩以得到粗品。粗化合物通过快速色谱(2%-20%乙酸乙酯/石油醚梯度洗脱)纯化,以得到作为白色固体的1-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(110 mg,73%)。

[1933] 制备1-(4-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮



[1935] 向1-(5-溴-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(100 mg,0.246 mmol)于DMF (5 mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-甲酸叔丁酯(87 mg,0.295 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 mg,0.738 mmol)和水(0.2 mL)。将反应混合物用氮气吹扫5分钟并装入第2代XPhos预催化剂(5.81 mg,7.38 μmol)。将混合物用氮气再次吹扫3分钟,然后在90℃下加热16小时。将反应物冷却至室温并过滤,并浓缩滤液。残余物通过制备型HPLC纯化,以得到作为灰白色固体的1-(4-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮(0.0164 g,16%产率)。

MS(ESI) *m/z*: 380.2 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.45 (s,

[1936] 1H), 8.04 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H).

[1937] 表16中的以下实施例遵循与以上诸个实施例类似的途径制备。

[1938]

表 16

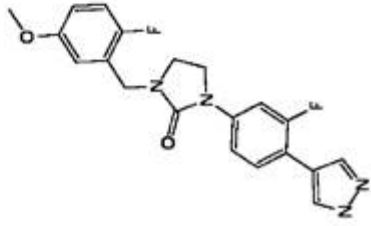
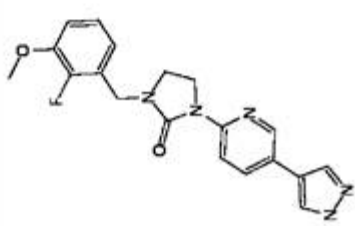
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 424         |  | 1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | E: 1.560, 98.88%<br>F: 1.550, 97.64% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.33 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.15 - 6.97 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.86 (dd, J=6.9, 9.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.50 - 3.41 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113.984, -123.783 |

[1939]

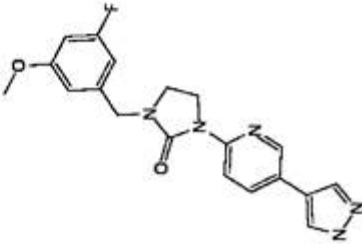
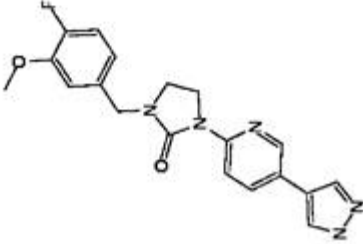
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 425         |  | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | E: 1.556, 96.66%<br>F: 1.560, 96.23% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm13.01 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H),<br>7.89 (br. s., 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H),<br>7.34 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.19<br>(dd, J=8.2, 11.5 Hz, 1H), 7.10 (dd,<br>J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=2.0,<br>4.4, 8.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.87 -<br>3.79 (m, 5H), 3.42 - 3.35 (m, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm -111.519 和 -113.946 |



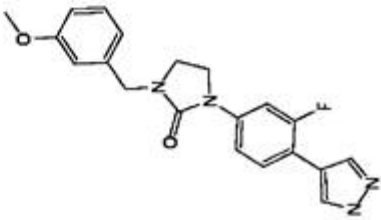
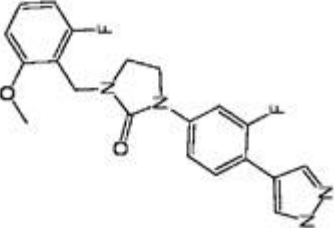
[1940]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|--------------------------------------|---|
| 426         |   | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)-4-基)苯基)-3-(2-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | E: 1.530, 93.90%<br>F: 1.534, 94.65% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.01 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.33 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -112.189, -129.596 |
| 427         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-3-(2-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮      | 368.2                      | E: 1.358, 95.22%<br>F: 1.00, 96.4%   | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.98 (br. s., 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.0 Hz, 2H), 8.03 - 7.87 (m, 2H), 7.22 - 7.07 (m, 2H), 6.99 - 6.81 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.87(s, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -141.500   |

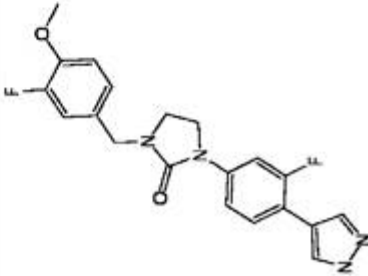
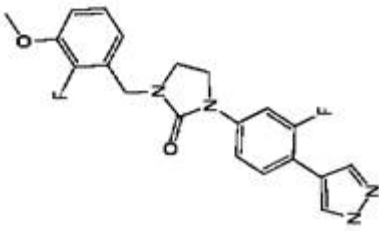
[1941]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 428         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 368.2                      | E: 1.448, 95.62%<br>F: 1.106, 95.6%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.98 (br. s., 1H), 8.58 (m, 1H),<br>8.22 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H),<br>6.83 - 6.60 (m, 3H), 4.39 (s, 2H),<br>3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 -<br>3.36 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.509  |
| 429         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苄基)咪唑烷-2-酮 | 368.2                      | E: 1.383, 99.20%<br>F: 1.042, 99.34% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm<br>12.98 (br. s., 1H), 8.58 (m, 1H), 8.22<br>(m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.23 -<br>7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, J=8.5, 2.0<br>Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=8.5, 4.5, 2.0<br>Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.01 - 3.91<br>(m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.42 - 3.34<br>(m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.416 |

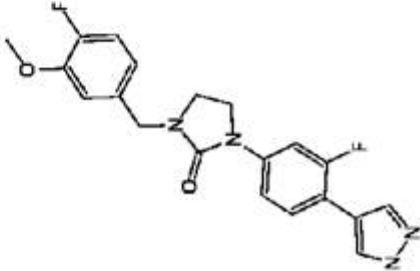
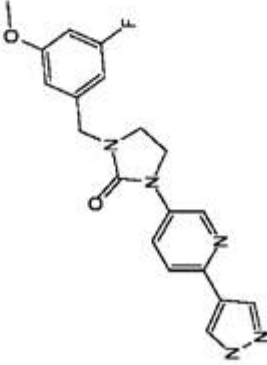
[1942]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|---------------------------------------|---|
| 430         |   | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮     | 367.3                      | E: 1.544, 95.15%<br>F: 1.520, 96.95%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113.964                                      |
| 431         |  | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(2-氟-6-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | I: 1.608, 93.404%<br>J: 1.582, 93.23% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H), 8.09 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114.017, -116.111 |

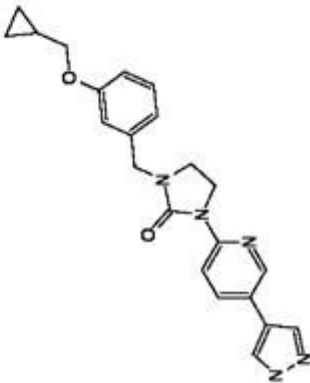
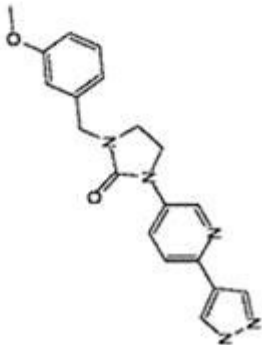
[1943]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 432         |   | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-4-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | E: 1.535, 94.59%<br>F: 1.510, 97.00% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H), 8.10 (br. s., 1H),<br>7.89 (br. s., 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H),<br>7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m,<br>3H), 4.34 (s, 2H), 3.86 - 3.77 (m,<br>5H), 3.40 - 3.34 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -<br>113.960, -135.202                                 |
| 433         |  | 1-(2-氟-3-甲氧基苯基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.2                      | E: 1.538, 95.04%<br>F: 1.514, 94.66% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H),<br>7.89 (br. s., 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H),<br>7.32 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.19 -<br>7.07 (m, 2H), 6.96 - 6.87 (m, 1H),<br>4.45 (s, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 5H),<br>3.44 - 3.37 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400<br>MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113.945,<br>-141.498 |

[1944]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度        | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 434         |    | 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(3-氟-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 385.1                      | I: 1.803, 100%<br>J: 1.772, 97.56% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.72 - 7.57 (m, 2H), 7.34 (dd, J=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.2, 11.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J=2.0, 4.4, 8.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 5H), 3.42 - 3.35 (m, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113.954, -137.416 |
| 437         |  | 1-(6-(1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 368.1                      | I: 1.555, 100%<br>J: 1.288, 100%   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.97 (br. s., 1 H) 8.702-8.708 (d, =2.4 Hz, 1 H) 8.11 (s, 2H) 8.01-8.04 (dd, J=2.8 Hz, 1 H) 7.64-7.67 (m, 1 H) 6.71 - 6.78 (m, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 3.87-3.91 (m, 2 H) 3.77 (s, 3H) 3.41-3.45 (m, 2 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.519   |

[1945]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度        | NMR   |
|-------------|--|---|----------------------------|------------------------------------|---|
| 438         |   | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-(环丙<br>基甲氧基)苄基)咪唑<br>烷-2-酮 | 390.2                      | E: 1.884, 96.93%<br>F: 1.557, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.98 (br. s., 1 H) 8.57-8.58<br>(m, 1 H) 8.20-8.22 (q, J=0.8 Hz, 1<br>H) 7.95-7.97 (m, 3 H) 7.24 - 7.28<br>(m, 1 H) 6.83 - 6.87 (m, 3 H) 4.38<br>(s, 2 H) 3.94-3.98 (m, 2 H) 3.80-3.81<br>(d, J=6.8 Hz, 2H) 3.31-3.39 (m, 2 H)<br>1.18-1.21 (m, 1 H) 0.53-0.58 (m,<br>2H) 0.29-0.33 (m, 2H). |
| 439         |  | 1-(6-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-3-基)-3-(3-甲氧<br>基苄基)咪唑烷-2-酮          | 350.2                      | E: 1.484, 100%<br>F: 1.222, 100%   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.97 (br. s., 1 H) 8.702-8.708<br>(d, =2.4 Hz, 1 H) 8.22 (s, 2H) 8.02-<br>8.04 (dd, J=2.8 Hz, 1 H)) 7.64-7.67<br>(m, 1 H) 7.27-7.31 (m, 1H) 6.86 -<br>6.90 (m, 3 H) 4.38 (s, 2 H) 3.85-3.89<br>(m, 2 H) 3.76 (s, 3H) 3.39-3.43 (m,<br>2 H).  |

[1946]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度      | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|----------------------------------|--|
| 440         |  | 1-(6-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-3-基)-3-(4-氟-3-<br>甲氧基苯基)咪唑烷-<br>2-酮 | 368.1                      | E: 1.498, 100%<br>F: 1.243, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.97 (br. s., 1 H) 8.70-8.71 (d,<br>=2.4 Hz, 1 H) 8.11 (s, 2H) 8.01-8.04<br>(dd, J=2.8 Hz, 1 H) 7.64-7.67 (m, 1<br>H) 7.17-7.22 (m, 1H) 7.09-7.12 (m,<br>1H) 6.86 - 6.90 (m, 1 H) 4.38 (s, 2<br>H) 3.84-3.89 (m, 5 H) 3.41-3.45 (m,<br>2 H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.411 |

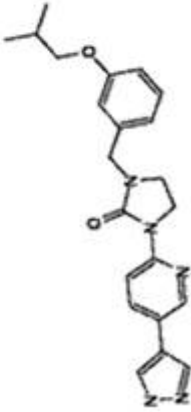
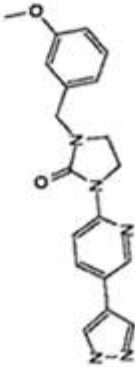




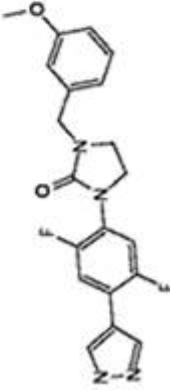
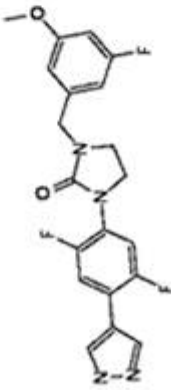
[1948]

| 实<br>施<br>例 | R | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度      | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|----------------------------------|--|
| 442         |   | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(2-羟基-<br>1-(3-甲氧基苯基)乙<br>基)咪唑烷-2-酮 | 380                        | I: 1.377, 100%<br>J: 1.107, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.95 (br. s., 1 H) 8.52-8.568<br>(m, 1 H) 8.14-8.16 (dd, J=0.4 Hz, 1<br>H) 8.06 (s, 2H) 7.92-7.95 (dd, J=2.8<br>Hz, 1 H) 7.24 - 7.28 (m, 1 H) 6.95 -<br>6.97 (m, 2 H) 6.82-6.84 (m, 1H)<br>5.53 (s, 1 H) 4.78(s, 1 H) 3.89-3.94<br>(m, 2H) 3.76(s, 3 H) 3.60-3.62 (m,<br>1H) 3.32-3.37 (m, 1H) 3.32-3.37 (m,<br>2H).    |
| 443         |   | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苯基)-3-(3-异丁<br>氧基苄基)咪唑烷-2-<br>酮           | 409.2                      | E: 2.989, 100%<br>F: 2.263, 100% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.03 (s, 1H) 7.89 (s, 2H) 7.81<br>- 7.56 (m, 2H), 7.50 - 7.06 (m, 2H),<br>7.01 - 6.53 (m, 3H), 4.36 (s, 2H),<br>3.81-3.86 (m, 2H), 3.74 (d, J=6.5<br>Hz, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 2.00<br>(dt, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.97-0.98<br>(d, J=4 Hz, 6H); <sup>19</sup> F NMR (400<br>MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -113.975 |

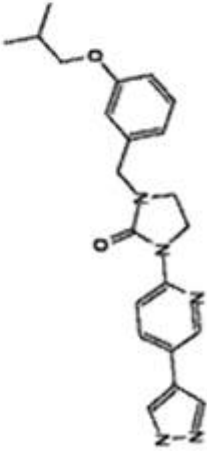
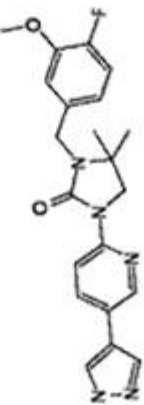
[1949]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 444         |    | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-异丁<br>氧基苯基)咪唑烷-2-<br>酮 | 392.2                      | E: 2.839, 100%<br>F: 1.748, 100%     | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H) 8.58 (dd, J=2.4,<br>0.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=8.8, 0.8 Hz,<br>1H), 8.06 (s, 2H) 7.96 (dd, J=8.8, 2.4<br>Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.91 -<br>6.82 (m, 3H), 4.38 (s, 2H), 3.97 (dd,<br>J=9.1, 7.1 Hz, 2H), 3.74 (d, J=6.5<br>Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 2.00<br>(dt, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 0.97 (d,<br>J=6.7 Hz, 6H) |
| 446         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-甲氧<br>基苯基)咪唑烷-2-酮      | 350.1                      | I: 1.667, 98.25%<br>J: 1.329, 98.70% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 3.34 - 3.41 (m, 3 H) 3.75 (s, 3<br>H) 3.90 - 4.06 (m, 2 H) 4.39 (s, 2 H)<br>6.95 (s, 3 H) 7.22 - 7.38 (m, 1 H)<br>7.96 (dd, J=8.68, 2.32 Hz, 2 H) 8.21<br>(d, J=8.80 Hz, 2 H) 8.57 (d, J=2.45<br>Hz, 1 H) 12.87 - 13.11 (m, 1 H).  |

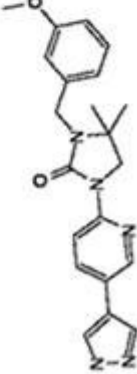
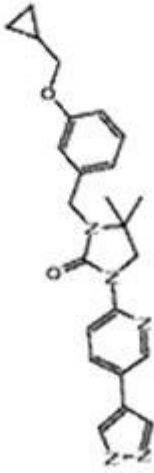
[1950]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 447         |   | 1-(2,5-二氟-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯基)-3-(3-甲<br>氧基苯基)咪唑烷-2-<br>酮     | 385.2                      | E: 1.649, 99.6%<br>F: 1.660, 98.59%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.16 (s, 1H) 8.09 (s, 2 H)<br>7.74 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.55<br>(dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.32-7.28<br>(m, 1H), 6.89-6.87 (m, 3H), 4.36 (s,<br>2H), 3.85-3.3.83 (m, 5H), 3.40-<br>3.33(m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz,<br>DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -119.208, -<br>126.086  |
| 448         |  | 1-(2,5-二氟-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯基)-3-(3-氟<br>-5-甲氧基苯基)咪唑<br>烷-2-酮 | 403.2                      | E: 1.723, 96.80%<br>F: 1.726, 94.02% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm = 13.16 (s, 1H) 8.10 (s, 2 H)<br>7.74 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.55<br>(dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 6.79-6.73<br>(m, 3H), 4.36 (s, 2H), 3.87-3.78 (m,<br>2H), 3.71 (s, 3 H) 3.40-3.33(m, 2H);<br><sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm -111.520, -119.218, -126.085. |

[1951]

| 实施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|---------|---|---|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 449     |    | 1-(2,5-二氟-4-(1H-吡啶-2-基)-3-(4-氟-苯基)-3-(4-氟-苯基)-3-甲氧基苯基)咪唑烷-2-酮 | 403.2                      | E: 1.675, 96.90%<br>F: 1.670, 99.53% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.17 (s, 1H) 8.10 (s, 2 H) 7.74 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=7.2, 5.2 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H) 7.11 (dd, J=6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.85-3.3.83 (m, 5H), 3.40-3.33(m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -119.207, -126.097 - 137.403 |
| 450     |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-3-(4-氟-3-甲氧基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮        | 396.2                      | E: 1.835, 99.64%<br>F: 1.507, 99.67% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (s, 1H) 8.83 (dd, J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.52 - 8.40 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.52 - 7.31 (m, 2H), 7.20 (ddd, J=8.3, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.82 (s, 3H) 3.79(s, 2H), 1.51 (s, 6H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -138.149       |

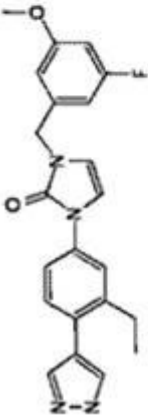
[1952]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 451         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-甲氧<br>基苯基)-4,4-二甲基<br>咪唑烷-2-酮      | 378.1                      | E: 1.817, 99.46%<br>F: 1.473, 99.69% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.97 (s, 1H) 8.83 (dd, J=2.4,<br>0.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.7, 0.8 Hz,<br>2H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H),<br>7.50 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.16<br>(m, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 1H), 4.64<br>(s, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 (s, 3H),<br>1.50 (s, 6H)  |
| 452         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-(环丙<br>基甲氧基)苯基)-4,4-<br>二甲基咪唑烷-2-酮 | 418.2                      | E: 2.088, 95.43%<br>F: 1.752, 95.35% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (s, 1H) 8.83 (dd, J=2.4,<br>0.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=8.8, 0.8 Hz,<br>2H), 8.22 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H),<br>7.47 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.13<br>(m, 2H), 7.04 (dd, J=7.7, 2.0 Hz,<br>1H), 4.62 (s, 2H), 4.05 (t, J=3.5 Hz,<br>4H), 1.54 - 1.42 (m, 7H), 0.88 - 0.75<br>(m, 2H), 0.63 - 0.49 (m, 2H) |

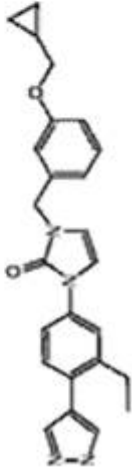
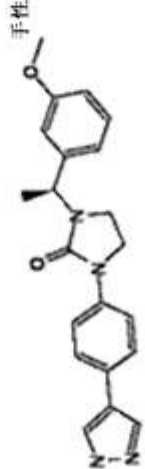
[1953]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 453         |  | 1-(3-乙基-4-(1H-吡唑<br>-4-基)苯基)-3-(3-(3-甲氧<br>基苯基)-1H-咪唑-<br>2(3H)-酮 | 375.1                      | E: 1.784, 98.439%<br>F: 1.743, 99.522% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.24 (br. s., 1H), 8.16 (br. s.,<br>1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.81<br>(dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.62 (d,<br>J=8.3 Hz, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H),<br>7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.11<br>(m, 3H), 7.07 (d, J=3.2 Hz, 1H),<br>5.03 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.98 (q,<br>J=7.6 Hz, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 3H) |

[1954]

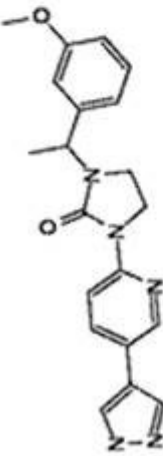
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 454         |  | 1-(3-乙基-4-((1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 393.1                      | E: 1.849, 98.205%<br>F: 1.814, 97.675% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.24 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.07 - 6.92 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 2.98 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.5 Hz, 3H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.350. |

[1955]

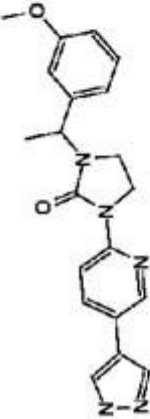
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|---|---|
| 455         |    | 1-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-3-(3-乙基-4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 415.2                      | E: 2.031, 94.962%<br>F: 2.005, 94.761%                      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.24 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=2.2 Hz, 2H), 7.81 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.98 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.5 Hz, 3H), 0.87 - 0.77 (m, 2H), 0.60 - 0.53 (m, 2H) |
| 456         |  | (S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(1-(3-甲氧基苯基)乙基)咪唑烷-2-酮        | 418.2                      | A: 9.437, 99.49%<br>B: 8.949, 99.45%<br>I: 26.99, 98.91% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.86 (br. s., 1 H) 8.11 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.55 (s, 4 H) 7.27 - 7.37 (m, 1 H) 7.63 - 7.69 (m, 1 H) 6.85 - 6.89 (m, 2 H) 5.10 (q, J=7.2 Hz, 1 H) 3.76-3.79 (m, 5 H) 3.48-3.54 (m, 1 H) 3.08-3.14 (m, 1 H) 1.50 (d, J=7.2 Hz, 3 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> D= -137.2 (c 0.1, MeOH)                                  |



[1956]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度  | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|--|--|
| 459         |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲<br>氧基苯基)乙基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映异构体<br>I) | 364.2                      | A: 7.029, 98.94%<br>B: 7.204, 99.01%<br>II: 7.12, 99.17%,<br>98.34% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br.s, 1 H) 8.56 (dd,<br>J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.8<br>Hz, 2 H), 7.94 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 2<br>H), 7.29 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.02 -<br>6.76 (m, 3H), 5.14 (q, J=7.1 Hz,<br>1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.76 (s,<br>3H), 3.52 (td, J=9.0, 6.8 Hz, 1H),<br>3.21 - 3.00 (m, 1H), 1.52 (d, J=7.2<br>Hz, 3H); SOR: [α] <sub>25</sub> .1 D= -124 (c<br>0.1, MeOH) |

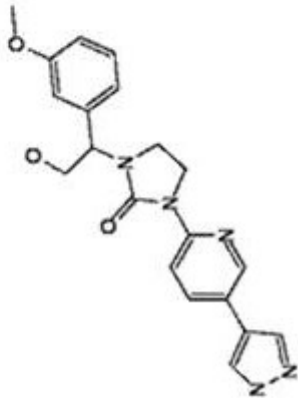
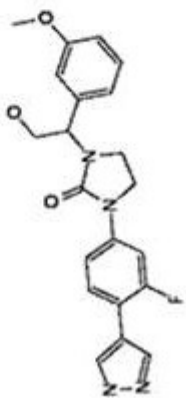
[1957]

| 实 施 例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR  |
|-------|---|--|----------------------------|---|--|
| 460   |  | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(1-(3-甲<br>氧基苯基) 乙基)咪唑<br>烷-2-酮 (对映构体<br>II) | 364.2                      | A: 7.016, 99.32%<br>B: 7.217, 98.99%<br>II: 9.92, 98.62% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br, s, 1 H) 8.56 (dd,<br>J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=0.8<br>Hz, 1 H), 8.05 (br, s, 2 H) 7.94 (dd,<br>J=8.7, 2.4 Hz, 1 H), 7.29 (t, J=7.9<br>Hz, 1H), 7.02 - 6.76 (m, 3H), 5.14<br>(q, J=7.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m,<br>2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (td, J=9.0,<br>6.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.00 (m, 1H),<br>1.52 (d, J=7.2 Hz, 3H); SOR:<br>[α] <sub>D</sub> 25.1 D= +128 (c 0.1, MeOH) |

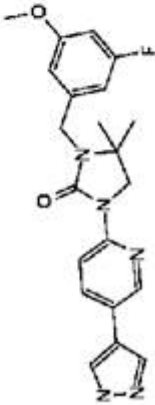
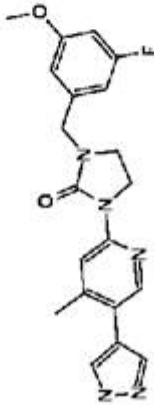
[1958]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                    | NMR   |
|-------------|---|---|----------------------------|--|---|
| 461         |  | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(2-羟基-<br>1-(3-甲氧基苯基)乙<br>基)咪唑烷-2-酮 (对映<br>异构体 I) | 380.2                      | A: 10.649, 98.06%<br>B: 11.088, 98.30%<br>III: 3.36, 99.48% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ<br>ppm 12.95 (s, 1 H) 8.60 - 8.51 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> = +40 (c 0.1, MeOH) |

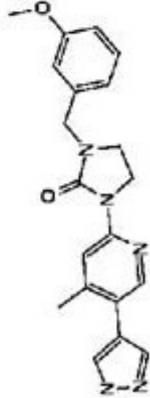
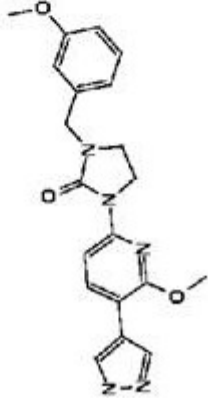
[1959]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度   | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 462         |    | 1-(5-(1H-吡唑-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(2-羟基-<br>4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苯基)乙<br>基)咪唑烷-2-酮 (对映<br>异构体 II) | 380.2                      | A: 10.644, 98.18%<br>B: 11.068, 98.71%<br>III: 4.36, 96.76%,<br>93.52% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ<br>ppm 12.95 (s, 1 H) 8.60 - 8.51 (m,<br>1H), 8.21 - 8.14 (m, 2H), 7.94 (dd,<br>J=8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.23 (m,<br>1H), 6.92 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.89 -<br>6.82 (m, 2H), 5.05 - 4.92 (m, 2H),<br>4.03 - 3.93 (m, 2H), 3.93 - 3.88 (m,<br>1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.75 (s,<br>3H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.34-3.30<br>(m, 1 H); SOR: [α] <sub>D</sub> 24.8 D= -74 (c<br>0.1, MeOH) |
| 463         |  | 1-(3-氟-4-(1H-吡唑-<br>4-基)苯基)-3-(2-羟基-<br>4-甲氧基苯基)-1-(3-甲氧基苯基)乙<br>基)咪唑烷-2-酮                | 397.2                      | E: 1.664, 99.68%<br>F: 1.642, 99.73%                                      | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.00 (s, 1H) 8.24 (br. s., 2H),<br>8.01 - 7.79 (m, 2H), 7.64 - 7.46 (m,<br>2H), 7.23 - 7.05 (m, 3H), 5.23 (dd,<br>J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.05 (m,<br>4H), 4.01 (s, 3H), 3.96 - 3.85 (m,<br>1H), 3.43 (s, 1H); <sup>19</sup> F NMR (400<br>MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -114.00   |

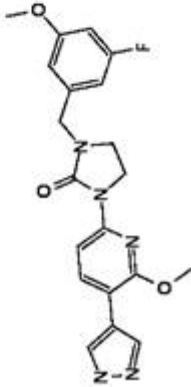
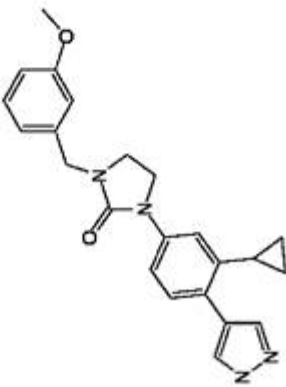
[1960]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR   |
|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------------------|---|
| 458         |   | 1-(5-(1H-吡啶-4-基)<br>吡啶-2-基)-3-(3-氟-5-<br>甲氧基苯基)-4,4-二<br>甲基咪唑烷-2-酮 | 396.1                      | E: 2.015, 98.45%<br>F: 1.988, 99.15% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.94 (s, 1H) 8.84 (dd, J=2.4,<br>0.8 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=8.8, 0.8 Hz,<br>2H), 8.23 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 2H),<br>7.15 - 6.85 (m, 3H), 4.37 (s, 2H),<br>3.81(s, 2H), 3.76 (s, 3H) 1.25 (s,<br>6H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-<br>d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.909 |
| 464         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯<br>基)-3-(4-甲基-5-(1H-<br>吡啶-4-基)吡啶-2-基)<br>咪唑烷-2-酮    | 382.2                      | E: 1.737, 97.22%<br>F: 1.758, 98.34% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.03 (br, s, 1H) 8.28 (s, 1H),<br>8.12 (s, 1H), 7.88 (br, s, 2H) 6.83 -<br>6.60 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 3.97 (dd,<br>J=9.1, 7.1 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H),<br>3.55 - 3.34 (m, 2H), 2.37 (s, 3H); <sup>19</sup> F<br>NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -<br>111.505   |

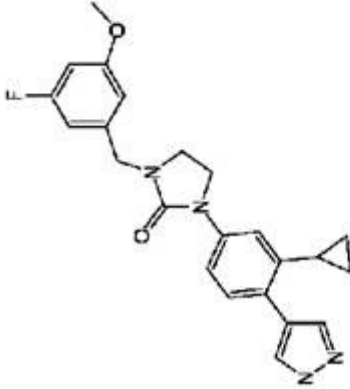
[1961]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|---------------------------------------|--|
| 465         |   | 1-(3-甲氧基苯基)-3-<br>(4-甲基-5-(1H-吡啶-<br>4-基)吡啶-2-基)咪唑<br>烷-2-酮  | 364.1                      | E: 1.646, 99.28%<br>F: 1.6678, 99.40% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.06 (br, s, 1H) 8.27 (s, 1H),<br>8.12 (s, 1H), 7.87 (br, s, 2H) 7.30-<br>7.26 (m, 1H) 6.89 - 6.86 (m, 3H),<br>4.39 (s, 2H), 3.97 (dd, J=9.1, 7.1 Hz,<br>2H), 3.39 (s, 3H), 3.37 - 3.31 (m,<br>2H), 2.37 (s, 3H)             |
| 466         |  | 1-(6-甲氧基-5-(1H-吡<br>啶-4-基)吡啶-2-基)-3-<br>(3-甲氧基苯基)咪唑<br>烷-2-酮 | 380.2                      | E: 1.819, 99.82%<br>F: 1.854, 99.64%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.87 (br, s, 1H), 8.08 (br, s,<br>1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.77 (d,<br>J=8.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 1H),<br>6.95 - 6.77 (m, 3H), 4.39 (s, 2H),<br>4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H),<br>3.75 (s, 3H), 3.45 - 3.34 (m, 2H) |

[1962]

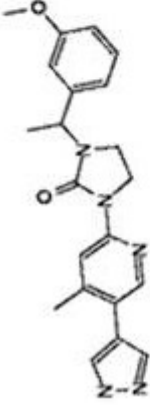
| 实<br>施<br>例 | R  | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度         | NMR  |
|-------------|--|---|----------------------------|-------------------------------------|--|
| 467         |   | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3-(6-甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)咪唑烷-2-酮    | 398.1                      | E: 1.896, 99.57%<br>F: 1.932, 100%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.87 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.83 - 6.67 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.47 - 3.35 (m, 2H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.520 |
| 468         |  | 1-(3-环丙基-4-(1H-吡啶-4-基)苯基)-3-(3-甲氧基-4-(吡啶-2-基)苯基)咪唑烷-2-酮 | 389.2                      | E: 2.06, 99.52%<br>F: 2.032, 99.52% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.90 (bs, 1 H) 7.75-8.00 (bs, 2 H) 7.25 - 7.40 (m, 4 H) 6.83 - 6.90 (m, 3 H) 4.35 (s, 2 H) 3.81 (dd, J=9.05, 6.97 Hz, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.35 (d, J=8.13 Hz, 2 H) 3.17 (s, 1 H) 1.99 - 2.10 (m, 1 H) 0.93 (dd, J=8.41, 1.99 Hz, 2 H) 0.65 (dd, J=5.41, 1.80 Hz, 2 H)                |

[1963]

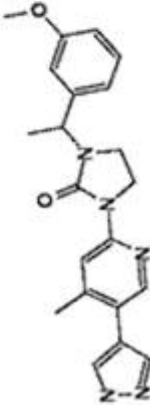
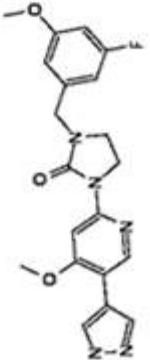
| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度           | NMR  |
|-------------|---|--|----------------------------|---------------------------------------|--|
| 469         |  | 1-(3-环丙基-4-(1H-吡<br>唑-4-基)苯基)-3-(3-氟<br>-5-甲氧基苯基)咪唑<br>烷-2-酮 | 407.1                      | E: 1.969, 98.447%<br>F: 1.970, 98.62% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.90 (bs, 1 H) 7.75-8.00 (bs, 2<br>H) 7.31 - 7.39 (m, 2 H) 7.28 (d,<br>J=2.20 Hz, 1 H) 6.67 - 6.78 (m, 3 H)<br>4.36 (s, 2 H) 4.05 - 4.11 (m, 1 H)<br>3.83 (dd, J=9.05, 6.97 Hz, 3 H) 3.77<br>(s, 3 H) 3.34 - 3.40 (m, 2H) 3.17 (d,<br>J=5.01 Hz, 2 H) 2.01 - 2.11 (m, 1 H)<br>0.93 (dd, J=8.41, 1.99 Hz, 2 H) 0.64<br>(dd, J=5.44, 1.90 Hz, 2 H); <sup>19</sup> F NMR<br>(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -<br>111.563 |



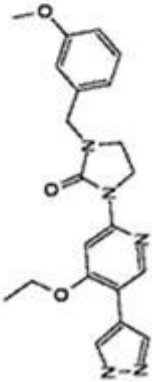
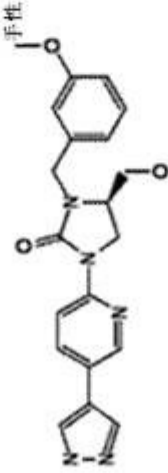
[1964]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法、<br>RT (min.)和纯度                                | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|--|---|
| 470         |  | 1-(1-(3-甲氧基苯基)-<br>乙基)-3-(4-甲基-5-<br>(1H-吡啶-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 (对<br>映异构体 I) | 378.2                      | A: 6.415, 98.43%<br>B: 7.248, 96.97%<br>III: 2.54, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )<br>13.01 (br, s, 1H) 8.26 (s, 1H), 8.10<br>(s, 1H), 7.89 (br, s, 2H) 7.29 (t,<br>J=7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.75 (m, 3H),<br>5.13 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.86<br>(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (td,<br>J=9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m,<br>1H), 2.42 - 2.27 (s, 3H), 1.52 (d,<br>J=7.2 Hz, 3H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> =<br>+84 (c 0.1, MeOH) |

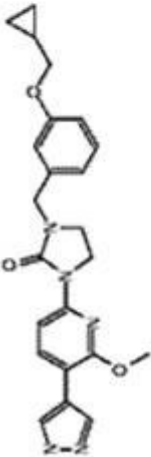
[1965]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                 | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|---|---|
| 471         |    | 1-(1-(3-甲氧基苯基)<br>乙基)-3-(4-甲基-5-<br>(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 (对<br>映异构体 II) | 378.2                      | A: 6.416, 96.314%<br>B: 7.249, 95.38%<br>III: 4.11, 100% ee | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 13.01 (br, s, 1H) 8.26 (s, 1H),<br>8.10 (s, 1H), 7.89 (br, s, 2H) 7.29 (t,<br>J=7.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.75 (m, 3H),<br>5.13 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.86<br>(m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (td,<br>J=9.0, 6.8 Hz, 1H), 3.21 - 3.04 (m,<br>1H), 2.42 - 2.27 (s, 3H), 1.52 (d,<br>J=7.2 Hz, 3H); SOR: [α] <sub>D</sub> 24.8 D= -64<br>(c 0.1, MeOH) |
| 472         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯<br>基)-3-(4-甲氧基-5-<br>(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮                 | 398.1                      | E: 1.735, 99.96%<br>F: 1.373, 99.80%                        | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.93 (br, s, 1H), 8.45 (s, 1H),<br>8.03 (br, s, 2H), 8.00 (s, 1H), 6.82 -<br>6.63 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 3.99 (dd,<br>J=9.1, 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H),<br>3.78 (s, 3H), 3.52 - 3.38 (m, 2H); <sup>19</sup> F<br>NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -<br>111.485   |

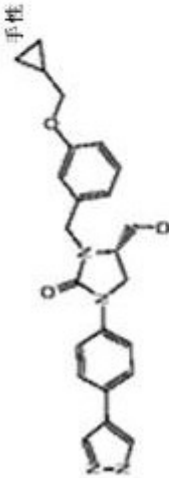
[1966]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度          | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|--------------------------------------|--|
| 473         |   | 1-(4-乙氧基-5-(1H-吡啶-2-基)-3-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-基)吡啶-2-酮        | 394.2                      | E: 1.769, 96.95%<br>F: 1.413, 96.06% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 8.45 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.38 - 7.23 (m, 1H), 6.97 - 6.81 (m, 3H), 4.40 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) 1.46 (t, J=6.9 Hz, 3H)  |
| 474         |  | (R)-1-(5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)-3-(3-甲氧基苯基)吡啶-2-酮 | 380.2                      | E: 1.36, 100%<br>F: 1.13, 100%       | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.96 (br. s., 1 H), 8.57 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 8.24 - 8.18 (m, 2 H), 7.97 - 7.92 (m, 2 H), 7.27 (t, J=8.2 Hz, 1 H), 6.92 - 6.82 (m, 3 H), 4.98 (t, J=5.3 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=15.4 Hz, 1 H), 4.05 - 3.97 (m, 1 H), 3.86 - 3.77 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H), 3.63 - 3.46 (m, 3 H) |

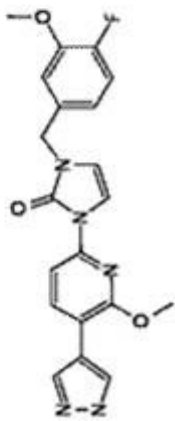
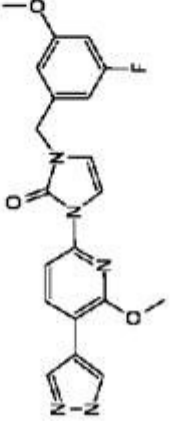
[1967]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度        | NMR   |
|-------------|---|--|----------------------------|------------------------------------|---|
| 475         |  | 1-(3-(环丙基甲氧基)-<br>苄基)-3-(6-甲氧基-5-<br>(1H-吡唑-4-基)吡啶-<br>2-基)咪唑烷-2-酮 | 420.2                      | E: 2.19, 99.14%<br>F: 2.15, 98.60% | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.86 (br. s., 1 H), 8.08 (br. s.,<br>1 H), 7.98 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.94<br>(br. s., 1 H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1 H),<br>7.29 - 7.23 (m, 1 H), 6.89 - 6.82 (m,<br>3 H), 4.37 (s, 2 H), 4.02 (dd, J=9.0,<br>7.1 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.81 (d,<br>J=7.1 Hz, 2 H), 3.41 - 3.34 (m, 2 H),<br>1.66 - 1.15 (m, 1 H), 0.60 - 0.50 (m,<br>2 H), 0.35 - 0.28 (m, 2 H) |

[1968]

| 实<br>施<br>例 | R   | 名称  | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度                                   | NMR  |
|-------------|---|---|----------------------------|---|--|
| 476         |  | (S)-1-(4-(1H-吡唑-4-基)苯基)-3-(3-(环丙基甲氧基)苯基)-4-(羟甲基)咪唑烷-2-酮 | 419.2                      | E: 1.676, 98.347%<br>F: 1.735, 98.731%<br>H: 13.26, 99.48% ee | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ<br>ppm 12.84 (br. s., 1 H) 8.10 (br. s., 1 H) 7.86 (br. s., 1 H) 7.52 - 7.61 (m, 4 H) 7.23 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 6.79 - 6.89 (m, 3 H) 4.96 (t, J=5.26 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 4.16 (d, J=15.65 Hz, 1 H) 3.86 - 3.93 (m, 1 H) 3.78 (d, J=7.09 Hz, 2 H) 3.45 - 3.64 (m, 4 H) 1.21 (d, J=14.67 Hz, 1 H) 0.51 - 0.58 (m, 2 H) 0.27 - 0.33 (m, 2 H); SOR: [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +76.000 (c 0.050, DMSO). |

[1969]

| 实<br>施<br>例 | R  | 名称   | LCMS<br>(M+H) <sup>+</sup> | HPLC<br>方法,<br>RT (min.)和纯度            | NMR  |
|-------------|--|--|----------------------------|--|--|
| 477         |   | 1-(4-氟-3-甲氧基苯基)-3-(6-(甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 396.2                      | E: 1.502, 98.74%<br>F: 1.557, 99.424%  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.96 (br. s., 1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 6.86 (d, J=2.7 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 3H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -137.017  |
| 478         |  | 1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3-(6-(甲氧基-5-(1H-吡啶-4-基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-2(3H)-酮 | 396.2                      | E: 1.566, 98.662%<br>F: 1.621, 99.582% | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 8.14 (d, J=8.3 Hz, 2H), 8.03 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.80 - 6.67 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); <sup>19</sup> F NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm -111.322 |