



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114929697 A

(43) 申请公布日 2022. 08. 19

(21) 申请号 202080092956.2

(22) 申请日 2020.11.12

(30) 优先权数据

2019-205344 2019.11.13 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.07.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/042247 2020.11.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/095801 JA 2021.05.20

(71) 申请人 日本新药株式会社

地址 日本京都市

(72) 发明人 及川幸也 山中卓人 平井祥

胁田和彦

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 蔡晓菡 梅黎

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

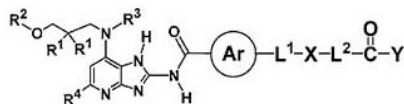
权利要求书3页 说明书86页

(54) 发明名称

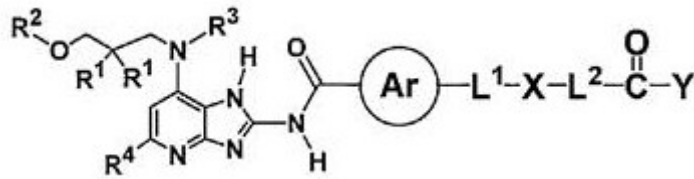
氮杂苯并咪唑化合物和药物

(57) 摘要

本发明的目的在于提供具有M3 PAM作用的化合物。作为本发明,可列举例如下式[1]所示的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐。本发明的化合物具有M3 PAM活性。另外,由于本发明的化合物具有M3 PAM活性,因此作为膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下和神经原性膀胱中的排尿障碍、蓄尿障碍的预防剂或治疗剂是有用的。



1. 下式[1]表示的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐或其溶剂化物：  
[化1]



式中，

$R^1$ 为氢原子或烷基，或2个 $R^1$ 可以与相邻的碳原子一起形成3~7元环烷基或含有氧的非芳香族杂环，

$R^2$ 为氢原子、烷基、环烷基、环烷基取代的烷基或烷氧基烷基，

$R^3$ 为氢原子、烷基或烷氧基烷基，

$R^4$ 为可以被选自烷基、三卤代烷基、烷氧基、氰基和环烷基中的1个或2个基团取代的吡啶基或可以被选自三卤代烷基、卤素、烷氧基和环烷基中的1个~3个基团取代的苯基，

Ar为芳香族碳环式基团或芳香族杂环式基团，

Ar的芳香族碳环式基团和芳香族碳杂环式基团可以被选自以下的(1)~(3)中的基团取代，

(1) 卤素

(2) 烷基

(3) 烷氧基、

$L^1$ 为结合键、(C1~C6)亚烷基、(C1~C6)卤代亚烷基、(C1~C6)亚烷基-N(Ra)-、(C1~C6)亚烷基-O-或-C(O)-，

在此，Ra为氢原子或烷基，

X为环烷基、烷基、可以被卤素取代的非芳香族碳杂环式基团或结合键，

$L^2$ 为结合键、(C1~C6)亚烷基、-O-(C1~C6)亚烷基或-N(Rb)-(C1~C6)亚烷基，

在此，Rb为氢原子或烷基，

Y为OH、 $\text{NHSO}_2$ (烷基)、 $\text{NHSO}_2$ (环烷基)、 $\text{NHSO}_2$ (卤代烷基)、 $\text{NHSO}_2$ (单烷基氨基)、 $\text{NHSO}_2$ (二烷基氨基)、 $\text{NHSO}_2$ (烷氧基)、NH(烷氧基)或NH(烷基)。

2. 根据权利要求1所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物，其中，

$R^1$ 为烷基或2个 $R^1$ 与相邻的碳原子一起为3~7元环烷基，

$R^2$ 为烷基，

$R^3$ 为烷基，

$R^4$ 为可以被选自三卤代烷基、烷氧基和环烷基中的1个或2个基团取代的吡啶基或可以被选自三卤代烷基和环烷基中的1个~3个基团取代的苯基。

3. 根据权利要求1所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物，其中，

$R^1$ 与2个 $R^1$ 的相邻碳原子一起形成3~7元环烷基，

$R^2$ 为烷基，

R<sup>3</sup>为烷基，

R<sup>4</sup>为被三卤代烷基和选自以下的基团中的1个基团取代的吡啶基，

(1) 烷氧基

(2) 环烷基、

Ar为芳香族杂环式基团，

L<sup>1</sup>为结合键、(C1~C6)亚烷基、(C1~C6)亚烷基-N(Ra)-，

在此,Ra为烷基，

X为结合键，

L<sup>2</sup>为结合键，

Y为OH。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物,其中,氮杂苯并咪唑化合物为以下的(1)~(14)的任一项中所述的化合物,

(1) 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(2) 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(3) 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(4) 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸、

(5) 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸、

(6) 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)氨基)乙酸、

(7) 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸、

(8) 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(9) 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸、

(10) 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸、

(11) 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(12) 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]

甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(13) 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(14) 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸。

5. 药物组合物,其含有权利要求1~4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

6. M3正向变构调节剂(PAM),其含有权利要求1~4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

7. 与M3受体相关的膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍或蓄尿障碍、青光眼或糖尿病的预防剂或治疗剂,其含有权利要求1~4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

8. 根据权利要求1~4中任一项所述的预防剂或治疗剂,其中,与M3受体相关的膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍或蓄尿障碍为由膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下、神经原性膀胱、尿道松弛不全或排尿肌-外尿道括约肌协调不全导致的。

## 氮杂苯并咪唑化合物和药物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及含有新型氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 乙酰胆碱 (ACh) 是由副交感神经、运动神经的末端释放、通过与乙酰胆碱受体 (AChR) 结合而传达神经刺激的神经递质。乙酰胆碱受体大致分为G蛋白偶联型的毒蕈碱受体和离子通道型的烟碱受体。毒蕈碱受体分为M1~M5的5种亚型。报告了亚型M3的毒蕈碱受体 (以下有时称为“M3受体”) 主要在膀胱、消化道、瞳孔、唾液腺、泪腺等发现, 参与膀胱、消化道、瞳孔的收缩、唾液和泪液的分泌等 (参照非专利文献1、2)。

[0003] 另外, 期待具有增强M3受体信号的作用的化合物作为膀胱·泌尿系统疾病、消化道疾病、口腔疾病和眼疾病等的预防剂或治疗剂是有用的 (参照非专利文献3~6)。

[0004] 现有技术文献

非专利文献

非专利文献1 : Pharmacological Reviews, 1998, Vol.50, No.2, p.279-290

非专利文献2 : British Journal of Pharmacology, 2006, Vol.148, No.5, p.565-578

非专利文献3 : Arabian Journal of Urology, 2013, Vol.11, No.4, p.319-330

非专利文献4 : Clinics in Colon and Rectal Surgery., 2012, Vol.25, p.12-19

非专利文献5 : Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2009, Vol.10, No.16, p.2663-2677

非专利文献6 : Journal of Inflammation, 2017, Nov 21, 14:26

非专利文献7 : Trends in Pharmacological Sciences, 2017, Vol.38, No.9, p.837-847

非专利文献8 : Nature, 2012, Vol.482, p.552-556。

### 发明内容

[0005] 发明要解决的课题

G蛋白偶联型的受体中, 报告了大量与内源性的激动剂结合的正构位点不同的变构位点的结构, 近年来, 该变构位点受到了瞩目 (参照非专利文献7)。通过结合于变构位点的配体, 改变受体的结构, 增加内源性的激动剂与受体的结合力。由此可增强受体的内源性的激动剂刺激依存性信号水平。本说明书中, 这样通过结合于变构位点使起因于内源性激动剂的受体信号水平增强的配体称为正向变构调节剂 (Positive Allosteric Modulator: PAM)。即, 正向变构调节剂是指结合于与内源性激动剂结合的正构位点不同的变构位点而

增强激动剂的信号的配体。

[0006] 另外,近年来,关于M3受体报告了与内源性的激动剂(乙酰胆碱、毒蕈碱)结合的正构位点不同的变构位点(参照非专利文献8)。M3受体的PAM(以下称为“M3 PAM”)认为可增强对于M3受体的内源性的激动剂刺激依存性信号水平。因此,M3 PAM进一步在生理条件下可增强M3受体的信号水平,期待对与M3受体相关的疾病的治疗有用。

[0007] 本发明的目的在于提供具有M3 PAM活性的化合物。

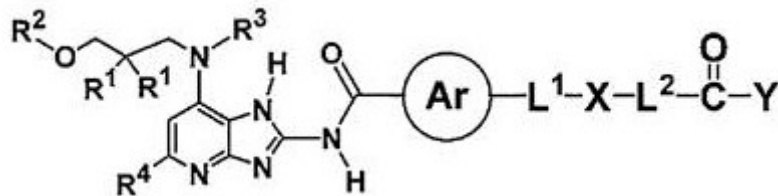
[0008] 解决课题的手段

本发明人深入研究的结果发现,下述的式[1]所示的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物(说明书中,有时称为“本发明化合物”)具有M3 PAM活性,完成了本发明。

[0009] 即,本发明可列举以下的(项1)~(项8)的发明。

[0010] (项1)

下式[1]表示的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物  
[化1]



[式中,

R<sup>1</sup>为氢原子或烷基,或者2个R<sup>1</sup>可以与相邻的碳原子一起形成3~7元环烷基、或含有氧的非芳香族杂环,

R<sup>2</sup>为氢原子、烷基、环烷基、环烷基取代的烷基或烷氧基烷基,

R<sup>3</sup>为氢原子、烷基或烷氧基烷基,

R<sup>4</sup>为可以被选自烷基、三卤代烷基、烷氧基、氰基和环烷基中的1个或2个基团取代的吡啶基、或者可以被选自三卤代烷基、卤素、烷氧基和环烷基中的1个~3个基团取代的苯基,

Ar为芳香族碳环式基团或芳香族杂环式基团,

Ar的芳香族碳环式基团和芳香族杂环式基团可以被选自以下的(1)~(3)中的基团取代,

(1) 卤素

(2) 烷基

(3) 烷氧基、

L<sup>1</sup>为结合键、(C1~C6)亚烷基、(C1~C6)卤代亚烷基、(C1~C6)亚烷基-N(Ra)-、(C1~C6)亚烷基-O-或-C(O)-,

在此,Ra为氢原子或烷基,

X为环烷基、烷基、可以被卤素取代的非芳香族碳杂环式基团或结合键,

L<sup>2</sup>为结合键、(C1~C6)亚烷基、-O-(C1~C6)亚烷基或-N(Rb)-(C1~C6)亚烷基,

在此,Rb为氢原子或烷基,

Y为OH、NHSO<sub>2</sub>(烷基)、NHSO<sub>2</sub>(环烷基)、NHSO<sub>2</sub>(卤代烷基)、NHSO<sub>2</sub>(单烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(二烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(烷氧基)、NH(烷氧基)或NH(烷基)]。

[0011] (项2)

项1所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物,其中,  
R<sup>1</sup>为烷基或2个R<sup>1</sup>与相邻的碳原子一起为3~7元环烷基,

R<sup>2</sup>为烷基,

R<sup>3</sup>为烷基,

R<sup>4</sup>为可以被选自三卤代烷基、烷氧基和环烷基中的1个或2个基团取代的吡啶基或可以被选自三卤代烷基和环烷基中的1个~3个基团取代的苯基。

[0012] (项3)

项1所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物,其中,  
R<sup>1</sup>与2个R<sup>1</sup>的相邻碳原子一起形成3~7元环烷基,

R<sup>2</sup>为烷基,

R<sup>3</sup>为烷基,

R<sup>4</sup>为被三卤代烷基和选自以下的基团中的1个基团取代的吡啶基,

(1) 烷氧基

(2) 环烷基、

Ar为芳香族杂环式基团,

L<sup>1</sup>为结合键、(C1~C6)亚烷基、(C1~C6)亚烷基-N(Ra)-,

在此,Ra为烷基,

X为结合键,

L<sup>2</sup>为结合键,

Y为OH。

[0013] (项4)

项1~项3中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物、或其医药上允许的盐或其溶剂化物,其中,

氮杂苯并咪唑化合物为以下的(1)~(14)中任一项所述的化合物,

(1) 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(2) 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(3) 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(4) 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸、

(5) 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸、

(6) 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)氨基)乙酸、

(7) 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸、

(8) 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(9) 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸、

(10) 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸、

(11) 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(12) 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸、

(13) 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸、

(14) 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸。

[0014] (项5)

药物组合物,其含有项1~项4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

[0015] (项6)

M3正向变构调节剂(PAM),其含有项1~项4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

[0016] (项7)

与M3受体相关的膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍、或蓄尿障碍、青光眼或糖尿病的预防剂或治疗剂,其含有项1~项4中任一项所述的氮杂苯并咪唑化合物或其医药上允许的盐、或其溶剂化物作为有效成分。

[0017] (项8)

项1~项4中任一项所述的预防剂或治疗剂,其中,与M3受体相关的膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍或蓄尿障碍是由膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下、神经源性膀胱、尿道松弛不全或排尿肌-外尿道括约肌协调不全导致的。

[0018] 发明效果

根据本发明,可提供具有M3 PAM活性的氮杂苯并咪唑化合物。

## 具体实施方式

[0019] 以下说明本说明书中使用的各术语的意义。各术语在没有特别说明的情况下,在单独使用的情况下或与其他术语组合使用的情况下以相同的意思使用。

[0020] “卤素”表示氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0021] 作为“烷基”,可列举例如直链或支链的具有1个~10个碳原子、优选1个~8个碳原子、更优选1个~6个碳原子的烷基。具体而言,可列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、叔戊基、2-甲基丁基、异戊基、新戊基、正己基、仲己基、1-乙基丁基、异己基、新己基、1,1-二甲基丁基、己基、2-乙基丁基、1,2,2-三甲基丙基、2,2-二甲基丁基、正庚基、异庚基、正辛基和异辛基等。

[0022] “三卤代烷基”表示上述“烷基”上取代了3个上述“卤素”的基团。具体而言,可列举例如三氟甲基、三氯甲基和三氟乙基等。

[0023] “烷氧基”表示上述“烷基”键合于氧原子上的基团。可列举例如直链或支链的具有1个~8个碳原子、优选1个~6个碳原子的烷氧基。具体而言,可列举甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、正庚氧基和正辛氧基等。

[0024] 作为“烷氧基烷基”的烷氧基部分,可列举与上述同样的“烷氧基”。

[0025] “亚烷基”可列举具有碳数1~6的直链或支链状的2价烃基的亚烷基。具体而言,可列举亚甲基、亚乙基和亚丙基等。

[0026] 作为“环烷基取代的烷基”的环烷基部分,可列举后述的“环烷基”。

[0027] 作为“含有氧的非芳香族杂环基”,可列举例如作为构成环的原子除了碳原子以外还含有氧原子的3~8元非芳香族杂环基、更优选列举5~7元非芳香族杂环基。具体而言,可列举氧杂环戊烷基(1-氧杂环戊烷基、2-氧杂环戊烷基)、氧杂环己烷基(1-氧杂环己烷基、2-氧杂环己烷基、3-氧杂环己烷基)和氧杂环庚烷基(1-氧杂环庚烷基、2-氧杂环庚烷基、3-氧杂环庚烷基)等。

[0028] 作为“芳香族碳环式基团”,可列举例如单环~3环的碳数为6~14个的芳香族烃基。具体而言,可列举苯基、1-萘基、2-萘基、1-蒎基、2-蒎基、9-蒎基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、10-菲基等。其中,优选苯基。

[0029] “环烷基”可列举单环~3环的环状的非芳香族烃基。具体而言,可列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0030] 上述的“环烷基”可以是桥连式烃基。作为所述桥连式烃基,可列举例如:

·双环[2.2.1]庚基(例如双环[2.2.1]庚烷-1-基、双环[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.1]庚烷-7-基)、

·双环[1.1.1]戊基(例如双环[1.1.1]戊烷-1-基、双环[1.1.1]戊烷-2-基)、

·双环[4.1.0]庚基(例如双环[4.1.0]庚烷-1-基、双环[4.1.0]庚烷-2-基、双环[4.1.0]庚烷-3-基、双环[4.1.0]庚烷-7-基)、

·双环[2.2.2]辛基(例如双环[2.2.2]辛烷-1-基、双环[2.2.2]辛烷-2-基)、

·双环[3.1.1]庚基(例如双环[3.1.1]庚烷-1-基、双环[3.1.1]庚烷-2-基、双环[3.1.1]庚烷-3-基、双环[3.1.1]庚烷-6-基)或

·立方烷-1-基。

[0031] 上述的“环烷基”可以是螺环基。作为该螺环基,可列举例如:

- 螺[3.3]庚基(例如螺[3.3]庚烷-1-基、螺[3.3]庚烷-2-基)、
- 螺[4.4]壬基(例如螺[4.4]壬烷-1-基、螺[4.4]壬烷-2-基)、
- 螺[5.5]十一烷基、(例如螺[5.5]十一烷-1-基、螺[5.5]十一烷-2-基、螺[5.5]十一烷-3-基)或
- 螺[2.5]辛基(例如螺[2.5]辛烷-1-基、螺[2.5]辛烷-4-基、螺[2.5]辛烷-5-基、螺[2.5]辛烷-6-基)。

[0032] 作为“杂芳基”,可列举例如单环~3环的、作为构成原子具有1~3个选自氮原子、氧原子、硫原子中的杂原子、碳数为6~14个的芳香环。具体而言,可列举例如:

- 呋喃基(例如2-呋喃基、3-呋喃基)、
- 噻吩基(例如2-噻吩基、3-噻吩基)、
- 吡咯基(例如1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、
- 咪唑基(例如1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基)、
- 吡唑基(例如1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基)、
- 三唑基(例如1,2,4-三唑-1-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-4-基)、
- 四唑基(例如1-四唑基、2-四唑基、5-四唑基)、
- 噁唑基(例如2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、
- 异噁唑基(例如3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基)、
- 噁二唑基(例如1,3,4-噁二唑-2-基)、
- 噻唑基(例如2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、
- 噻二唑基(例如1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基)、
- 异噻唑基(例如3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基)、
- 吡啶基(例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、
- 哒嗪基(例如3-哒嗪基、4-哒嗪基)、
- 嘧啶基(例如2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、
- 吡嗪基(例如2-吡嗪基)、
- 苯并噻二唑基(例如1,2,3-苯并噻二唑-4-基、1,2,3-苯并噻二唑-5-基、2,1,3-苯并噻二唑-4-基、2,1,3-苯并噻二唑-5-基)、
- 苯并噻唑基(例如苯并噻唑-2-基、苯并噻唑-4-基、苯并噻唑-5-基、苯并噻唑-6-基、苯并噻唑-7-基)、
- 吡啶基(例如吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、吡啶-7-基)、
- 苯并噻吩基(例如1-苯并噻吩-2-基、1-苯并噻吩-3-基、1-苯并噻吩-4-基、1-苯并噻吩-5-基、1-苯并噻吩-6-基、1-苯并噻吩-7-基)、
- 1,1-二氧化-1-苯并噻吩基(例如1,1-二氧化-1-苯并噻吩-2-基、1,1-二氧化-1-苯并噻吩-3-基、1,1-二氧化-1-苯并噻吩-4-基、1,1-二氧化-1-苯并噻吩-5-基、1,1-二氧化-1-苯并噻吩-6-基、1,1-二氧化-1-苯并噻吩-7-基)、
- 喹啉基(喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、喹啉-8-基)或
- 1,3-苯并噁唑-2-基。

[0033] “非芳香族杂环式基”可列举环内具有1个以上选自氮原子、氧原子、硫原子中的相同或不同的杂原子的单环或2环以上的环状的非芳香族环式基团。具体而言,可列举例如:

- 氧杂环丁烷基(例如2-氧杂环丁烷基、3-氧杂环丁烷基)、
- 氮杂环丁烷基(例如2-氮杂环丁烷基、3-氮杂环丁烷基)、
- 四氢吡喃基(例如2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基)、
- 1,4-二氧杂环己烷基(例如1,4-二氧杂环己烷-2-基)、
- 1,3-二氧杂环己烷基(例如1,3-二氧杂环己烷-2-基、1,3-二氧杂环己烷-4-基、1,3-二氧杂环己烷-5-基)、
- 吡咯烷基(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基)、
- 哌啶基(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、
- 哌嗪基(例如1-哌嗪基、2-哌嗪基、3-哌嗪基)、
- 氮杂环庚烷基(例如1-氮杂环庚烷基、2-氮杂环庚烷基、3-氮杂环庚烷基、4-氮杂环庚烷基)、
- 氮杂环辛烷基(例如1-氮杂环辛烷基、2-氮杂环辛烷基、3-氮杂环辛烷基、4-氮杂环辛烷基、5-氮杂环辛烷基)、
- 高哌啶基(homopiperidinyl)(例如2-高哌啶基、3-高哌啶基、4-高哌啶基)、
- 吗啉基(例如2-吗啉基、3-吗啉基、4-吗啉基)、
- 硫代吗啉基(例如2-硫代吗啉基、3-硫代吗啉基、4-硫代吗啉基)或
- 四氢呋喃基(2-四氢呋喃基、3-四氢呋喃基)。

[0034] 上述的“非芳香族杂环式基”可以是桥环式基。作为该桥环式基,可列举例如、

- 3-氮杂双环[3.2.1]辛基(例如3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-1-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-6-基、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)、
- 3-氮杂双环[3.1.0]己基(例如3-氮杂双环[3.1.0]己烷-1-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基)、
- 奎宁环基(例如奎宁环-2-基、奎宁环-3-基、奎宁环-4-基)或
- 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚基(例如6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-2-基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-7-基)。

[0035] 上述的“非芳香族杂环式基”可以是螺环基。作为该螺环基,可列举例如:

- 6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-基(例如6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-基、6-氮杂螺[2.5]辛烷-4-基、6-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)、
- 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-基(例如3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-1-基、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-2-基、3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)、
- 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-基(例如2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-1-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-5-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-6-基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)、
- 7-氮杂螺[3.5]壬基、(7-氮杂螺[3.5]壬烷-1-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-5-基、7-氮杂螺[3.5]壬烷-6-基)或

·2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、(2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-1-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-3-基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)。

[0036] 以下对式[1]的各符号进行说明。

[0037] 式[1]中的 $R^1$ 为氢原子或烷基,或者2个 $R^1$ 可以与相邻的碳原子一起形成3~7元环烷基、或含有氧的非芳香族杂环。

[0038] 作为 $R^1$ 的“烷基”,优选甲基、乙基、正丙基、正丁基,更优选甲基、乙基。

[0039]  $R^1$ 的2个 $R^1$ 与相邻的碳原子一起形成的3~7元环烷基优选环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基,更优选环丁基、环戊基、环己基。

[0040] 式[1]中的 $R^2$ 为氢原子、烷基、环烷基、环烷基取代的烷基或烷氧基烷基。

[0041] 作为 $R^2$ 的“烷基”,优选甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基,更优选甲基、乙基、正丙基、正丁基。

[0042] 式[1]中的 $R^3$ 为氢原子、烷基、环烷基、环烷基取代的烷基或烷氧基烷基。

[0043] 作为 $R^3$ 的“烷基”,优选甲基、乙基、正丙基,更优选甲基、乙基。

[0044] 式[1]中的 $R^4$ 为可以被选自烷基、三卤代烷基、烷氧基、氰基和环烷基中的1个或2个基团取代的吡啶基、或可以被选自三卤代烷基、卤素、烷氧基和环烷基中的1个~3个基团取代的苯基。

[0045] 作为 $R^4$ 的可以被1个或2个烷基取代的吡啶基中的“三卤代烷基”,优选三氟甲基。

[0046] 作为 $R^4$ 的可以被1个或2个烷氧基取代的吡啶基中的“烷氧基”,优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基,更优选乙氧基。

[0047] 作为 $R^4$ 的可以被1个或2个环烷基取代的吡啶基中的“环烷基”,优选环丙基、环丁基,更优选环丙基。

[0048] 作为 $R^4$ 的可以被1个~3个三卤代烷基取代的苯基中的“三卤代烷基”,优选三氟甲基。

[0049] 作为 $R^4$ 的可以取代于苯基的“环烷基”,优选环丙基、环丁基,更优选环丙基。

[0050] 作为 $R^4$ ,优选被选自上述烷基、三卤代烷基、烷氧基、氰基和环烷基中的1个基团、和三卤代烷基取代的吡啶基。

[0051] 作为Ar,为芳香族碳环式基团或芳香族杂环式基团。

[0052] 优选芳香族杂环式基团,

更优选吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基、1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶、5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,2-a]吡啶基、5,6,7,8-四氢异喹啉、哒嗪基。

[0053]  $L^1$ 为结合键、(C1~C6)亚烷基、(C1~C6)亚烷基-N(Ra)-、(C1~C6)亚烷基-O-或-C(O)-。

[0054] 优选结合键、(C1~C6)亚烷基,

更优选(C1~C6)亚烷基。

[0055] X为结合键、环烷基或非芳香族碳杂环式基团。

[0056] 优选结合键、非芳香族碳杂环式基团。

[0057]  $L^2$ 为结合键、(C1~C6)亚烷基、-O-(C1~C6)亚烷基或-N(Rb)-(C1~C6)亚烷基。

[0058] 优选结合键、(C1~C6) 亚烷基，  
更优选结合键。

[0059] Y为OH、NHSO<sub>2</sub>(烷基)、NHSO<sub>2</sub>(环烷基)、NHSO<sub>2</sub>(卤代烷基)、NHSO<sub>2</sub>(单烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(二烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(烷氧基)、NH(烷氧基)或NH(烷基)。

[0060] 更优选OH。

[0061] 本发明化合物可由公知化合物或可容易合成的中间体例如按照以下所述的方法、后述实施例或公知的方法制造。本发明化合物的制造中，原料具有影响反应的取代基时，一般将原料预先用公知的方法以适当的保护基团保护后进行反应。保护基团在反应后可通过公知的方法除去。

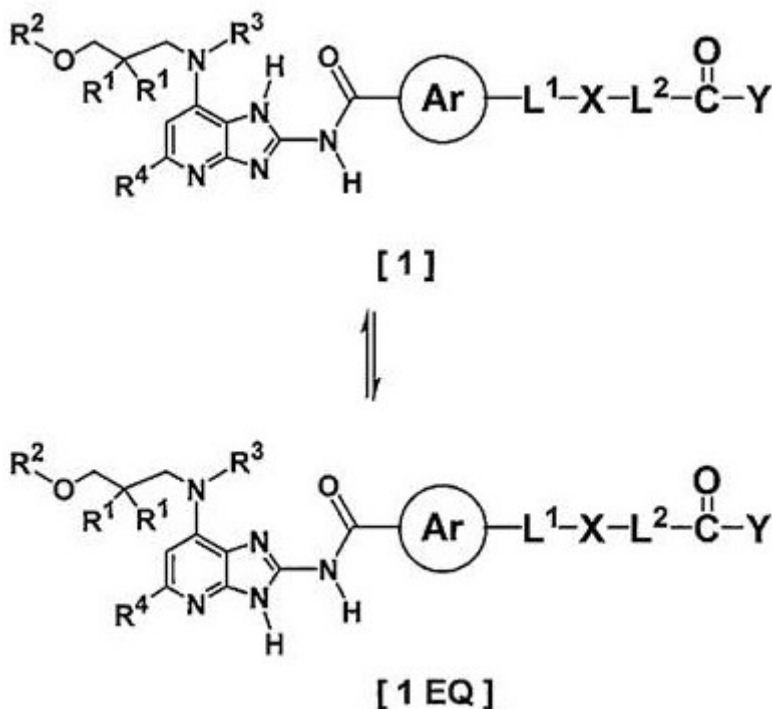
[0062] 本发明的氮杂苯并咪唑化合物可直接用作药物，也可通过公知的方法制成医药上允许的盐、溶剂化物、或盐的溶剂化物的形式使用。作为医药上允许的盐，可列举例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸等矿酸的盐；乙酸、苹果酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸等的有机酸的盐；或锂、钾、钠等的碱金属的盐、镁、钙等碱土金属的盐、铵盐等有机碱的盐。这些盐可通过通常进行的方法形成。

[0063] 例如，本发明化合物为盐酸盐的情况下，可将本发明的氮杂苯并咪唑化合物溶解于氯化氢的醇溶液、氯化氢的乙酸乙酯溶液、氯化氢的1,4-二氧杂环己烷溶液、氯化氢的环戊基甲基醚溶液或氯化氢的二乙基醚溶液而得到。

[0064] 本发明化合物中具有不对称碳的本发明化合物的各立体异构体和它们的混合物均包含在本发明中。立体异构体例如可由外消旋体利用其碱性使用光学活性酸(酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、10-樟脑磺酸等)通过公知的方法进行光学拆分、或者使用预先制备的光学活性化合物作为原料制造。另外，可通过采用手性柱的光学拆分、不对称合成制造。

[0065] 本发明中的式[1]不限于特定的异构体，包括所有可能的异构体、外消旋体。例如，如下所述，也包括互变异构体[1Eq]、立体异构体。

[0066] [化2]



(式中,各符号与前述同义)

(本发明化合物的制造方法)

本发明化合物[1]和其盐可由本身公知的化合物或可由公知的化合物容易制备的中间体例如按照下述的方法、后述实施例或公知的方法制造。

[0067] 以下的制造方法中的各步骤中使用的溶剂、试剂和原料有市售时,可直接使用市售品。另外,后述的制造方法中的各步骤中得到的化合物、所使用的原料可以形成盐,可以通过公知的方法转化为其它种类的盐或游离体。相反,以下的制造方法中的各步骤中得到的化合物、所使用的原料为游离体时,可通过公知的方法转化为目标盐。作为该盐的例子,可列举与前述的本发明化合物中使用的盐同样的盐。

[0068] 本发明的式[1]所示的化合物或其制药上允许的盐有时形成溶剂化物(例如水合物等)和/或多晶型,本发明也包含这样的各种溶剂化物和多晶型。“溶剂化物”可以对式[1]所示的化合物配位任意数量的溶剂分子(例如水分子等)。通过将式[1]所示的化合物或其制药上允许的盐放置于大气中,吸收水分,有吸收水附着的情况、形成水合物的情况。另外,通过将式[1]所示的化合物或其制药上允许的盐重结晶有时形成它们的多晶型。

[0069] 本发明化合物的制造中,原料具有可影响反应的取代基时,可以在这些取代基上预先通过公知的方法导入保护基团,反应后根据需要除去保护基团可得到目标化合物。这样的保护基团的导入和保护基团的除去例如可以适当选择Wuts和Greene著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”、第4版、John Wiley & Sons Inc.、2006年、或P.J.Kocienski著的“Protecting Groups”、第3版、Thieme、2005年所示的条件使用。

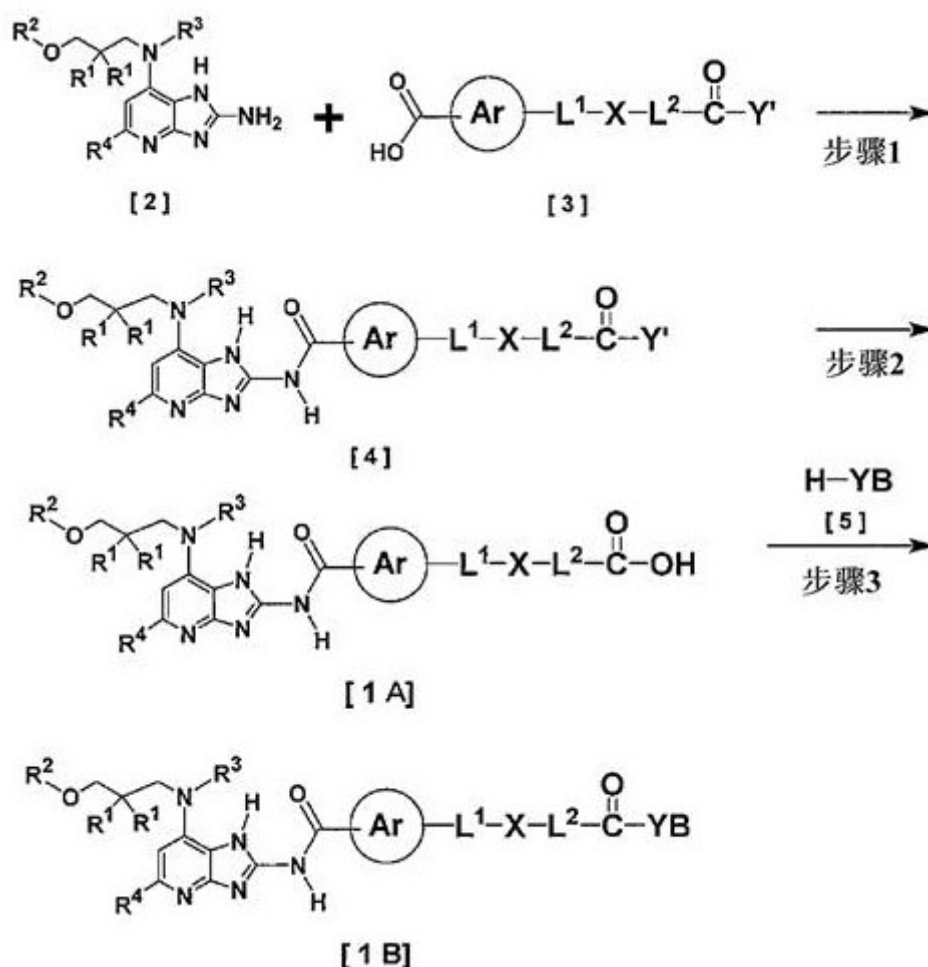
[0070] 以下的制造方法的各步骤中得到的化合物可按照常规方法使用溶剂萃取、浓缩、蒸馏、升华、重结晶、再沉淀、色谱等方法进行分离或纯化,或者,能够以反应混合物或粗产物的状态用于下面的步骤。

[0071] 以下的制造方法中的各步骤的反应只要没有特别说明,可将公知的方法、例如

R.C.Larock著“Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition”、John Wiley & Sons Inc.、1999年、日本化学会编“实验化学讲座”、第4版、丸善、1992年、L.Kuerti和B.Czako著、富冈清监译“人名反应に学ぶ有機合成戦略(人名反应中学习的有机合成战略)”、化学同人、2006年、G.S.Zweifel和M.H.Nantz著、檜山为次郎译“最新有机合成法·设计和战略”化学同人、2009年等中记载的方法或者实施例中记载的方法等适当改良,组合使用而进行。

[0072] 制法1:化合物[1]中,化合物[1A](Y为OH时)和化合物[1B](Y为选自NHSO<sub>2</sub>(烷基)、NHSO<sub>2</sub>(环烷基)、NHSO<sub>2</sub>(卤代烷基)、NHSO<sub>2</sub>(单烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(二烷基氨基)、NH(烷氧基)或NH(烷基)中的基团时)的制法

[化3]



(式中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Ar、L<sup>1</sup>、X、L<sup>2</sup>与前述同义。Y'表示烷氧基,可列举例如甲氧基或乙氧基。YA表示前述Y中的羟基,YB表示前述Y中的NHSO<sub>2</sub>(烷基)、NHSO<sub>2</sub>(环烷基)、NHSO<sub>2</sub>(卤代烷基)、NHSO<sub>2</sub>(单烷基氨基)、NHSO<sub>2</sub>(二烷基氨基)、NH(烷氧基)或NH(烷基),在此适当的烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基与前述同义。)

[0073] 步骤1

本反应是通过化合物[2]与市售、或可按照公知的方法制造的化合物[3]或其盐的缩合制造化合物[4]的酰胺化反应,可按照本身公知的方法进行。

[0074] 作为化合物[3]的盐,可列举与适当的酸的盐、例如盐酸盐、三氟乙酸盐等。

[0075] 本反应中使用的化合物[2]的量相对于化合物[3]为0.5摩尔当量~2摩尔当量是适当的。

[0076] 本反应在缩合剂存在下进行。作为所使用的缩合剂,可列举例如0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(以下称为“HBTU”)、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(以下称为“HATU”)、0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(以下称为“TBTU”)、1-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(以下称为“EEDQ”),氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(以下称为“TCFH”)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(以下称为“EDCI”)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物(以下称为“DMT-MM”)、N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代乙叉基氨基氧)二甲基氨基(吗啉代)]脲六氟磷酸盐(以下称为“COMU”)、N,N'-羰基二咪唑(以下称为“CDI”)等。

[0077] 缩合剂相对于化合物[2]为1摩尔当量~4摩尔当量是适当的。

[0078] 本反应中根据需要可使用碱。作为可使用的碱,可列举例如三乙基胺、N,N-二异丙基乙基胺(以下称为“DIPEA”)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯(以下称为“DBU”)、吡啶、N-甲基吗啉等有机碱、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠等无机碱。

[0079] 作为碱的使用量,例如相对于化合物[2]为1摩尔当量~10摩尔当量是适当的。

[0080] 本反应中,根据需要可加入1-羟基苯并三唑(以下称为“HOBT”)、N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(以下称为“HOAt”)、4-二甲基氨基吡啶(以下称为“DMAP”)等添加剂。

[0081] 本反应中使用前述添加剂时,作为添加剂的使用量,相对于化合物[2]分别为1摩尔当量~3摩尔当量是适当的。

[0082] 作为本反应中使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举甲苯、二甲苯等烃类、二氯甲烷、氯仿等的卤代烃类、1,4-二氧杂环己烷、四氢呋喃(以下称为“THF”)、乙二醇二甲基醚(以下称为“DME”)等醚类、二甲基甲酰胺(以下称为“DMF”)、二甲基乙酰胺(以下称为“DMA”)、N-甲基吡咯烷酮(以下称为“NMP”)等酰胺类、乙醇、异丙醇等醇类、二甲基亚砜(以下称为“DMSO”)、乙腈、水、或它们的混合溶剂。

[0083] 反应温度可在0℃~200℃、优选0℃~70℃的范围内进行。另外,根据需要可以使用微波反应装置(例如,微波合成系统“Initiator”(バイオタージ・ジャパン公司制))。

[0084] 反应时间因所使用的原料的种类、反应温度而不同,通常在0.5小时~72小时的范围内是适当的。

#### [0085] 步骤2

本步骤是将化合物[4]在适当的酸或碱存在下在适当的溶剂中进行水解得到[1A]的步骤。

[0086] 本反应中,作为使用的酸,可列举盐酸、硫酸这样的无机酸、三氟乙酸(以下称为“TFA”)、甲磺酸、甲苯磺酸这样的有机酸。作为碱,可列举氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂等无机碱。

[0087] 本反应中,酸或碱的使用量相对于化合物[4]为1~50摩尔当量是适当的。

[0088] 作为使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举例如甲醇、乙醇、异丙醇等醇类、THF、二乙基醚、1,4-二氧杂环己烷、DME等的醚类、乙腈、丙腈等腈类、丙酮等酮类、水或它们的混合溶剂。

[0089] 可在反应温度-10℃~200℃、优选0℃~70℃的范围内进行。另外,根据需要,可以使用微波反应装置。

[0090] 反应时间因所使用的原料的种类、反应温度而不同,通常为0.5小时~4天的范围是适当的。

#### [0091] 步骤3

本步骤是通过化合物[1A]与市售、或可按照公知的方法制造的化合物[5]或其盐的缩合反应制造化合物[1B]的步骤,可按照其本身公知的方法进行。

[0092] 作为化合物[5]的盐,可列举与适当的酸的盐,例如盐酸盐、三氟乙酸盐等。

[0093] 本反应中使用的化合物[5]的量相对于化合物[1A]为1摩尔当量~10摩尔当量的范围内是适当的。

[0094] 本反应在缩合剂的存在下进行。作为所使用的缩合剂,可列举例如HBTU、HATU、TBTU、EEDQ,TCFH、EDC、DMT-MM、COMU、CDI等。

[0095] 缩合剂相对于化合物[1A]为1摩尔当量~4摩尔当量的范围内是适当的。

[0096] 本反应中根据需要可使用碱。作为可使用的碱,可列举例如三乙基胺、DIPEA、DBU、吡啶、N-甲基吗啉等有机碱、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠等无机碱。

[0097] 作为碱的使用量,可列举例如相对于化合物[1A]为1摩尔当量~10摩尔当量的范围内时适当的。

[0098] 本反应中,根据需要可加入HOBt、N-羟基琥珀酰亚胺、HOAt、DMAP等的添加剂。

[0099] 本反应中使用前述添加剂时,作为添加剂的使用量,相对于化合物[1A]分别为1摩尔当量~3摩尔当量的范围内是适当的。

[0100] 作为本反应中使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举甲苯、二甲苯等的烃类、二氯甲烷、氯仿等的卤代烃类、1,4-二氧杂环己烷、THF、DME等的醚类、DMF、DMA、NMP等的酰胺类、乙醇、异丙醇等的醇类、DMSO、乙腈、水或这些的混合溶剂。

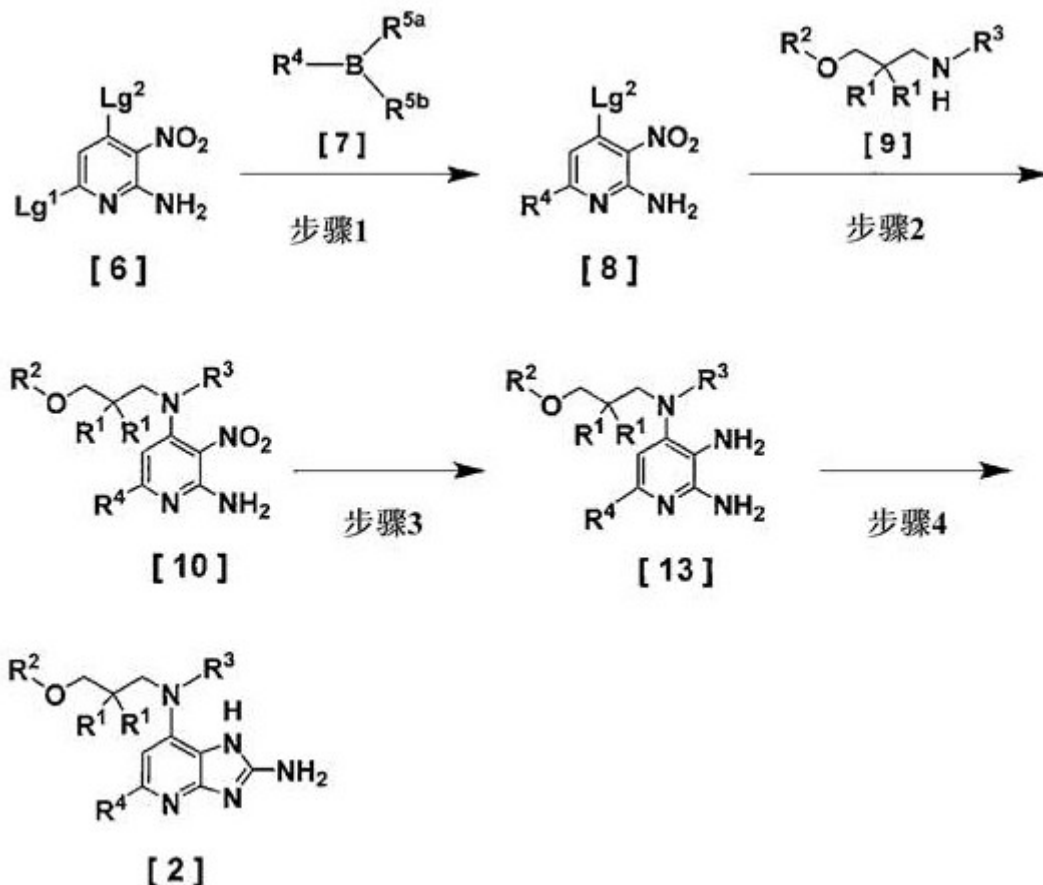
[0101] 可在反应温度0℃~200℃、优选0℃~70℃的范围内进行。另外,根据需要可以使用微波反应装置。

[0102] 反应时间因所使用的原料的种类、反应温度而不同,通常在0.5小时~4天的范围内是适当的。

#### [0103] 化合物[2]制法

化合物[2]例如可按照下面列举的制法制造。

#### [0104] [化4]



(式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 与前述同义。 $R^{5a}$ 和 $R^{5b}$ 均表示羟基,或 $R^{5a}$ 与 $R^{5b}$ 一起为 $-O-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$ 、 $-O-(CH_2)_3-O-$ 或 $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$ 。 $Lg^1$ 、 $Lg^2$ 为离去基团,作为 $Lg^1$ 、 $Lg^2$ 的例子,可列举例如氯原子、溴原子等。)

#### [0105] 步骤1

本步骤是通过化合物[6]在钯催化剂和碱存在下与市售或可通过公知的方法制造的硼化合物[7]的反应,即交叉偶联反应得到化合物[8]的步骤。

[0106] 所使用的化合物[7]的量相对于化合物[6]为1摩尔当量~3摩尔当量的范围内是适当的。

[0107] 作为使用的钯催化剂,可列举例如三(二苄叉丙酮)双钯·氯仿加成物(以下称为“Pd2(dba)3·CHCl3”)、三(二苄叉丙酮)双钯(以下称为“Pd2(dba)3”)、四(三苯基膦)钯(以下称为“Pd(PPh3)4”)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物(以下称为“Pd(dppf)Cl2·CH2Cl2”)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(以下称为“PdCl2(PPh3)2”)、[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)(以下称为“Pd(dtbpf)Cl2”)、双(三环己基膦)钯(II)二氯化物(以下称为“PdCl2(PCy3)2”)、乙酸钯(II)(以下称为“Pd(OAc)2”)等。

[0108] 所使用的钯催化剂的量例如相对于化合物[6]为0.01摩尔当量~0.3摩尔当量的范围内是适当的。

[0109] 作为所使用的碱,可列举例如碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠、碳酸氢钠、乙酸钠、乙酸钾、磷酸三钠、磷酸三钾等无机碱。

[0110] 所使用的碱的量相对于化合物[6]例如为1摩尔当量~4摩尔当量的范围内是适当

的。

[0111] 本步骤中,根据需要可以使用适当的配体。作为可使用的配体的离子,可列举例如1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(以下称为“dppf”)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(以下称为“Xantphos”)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(以下称为“XPhos”)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(以下称为“BINAP”)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙基联苯(以下称为“RuPhos”)、三苯基膦(以下称为“PPh3”)、三环己基膦(以下称为“PCy3”)等。

[0112] 所使用的配体的量例如相对于钯催化剂为1摩尔当量~5摩尔当量的范围内是适当的。

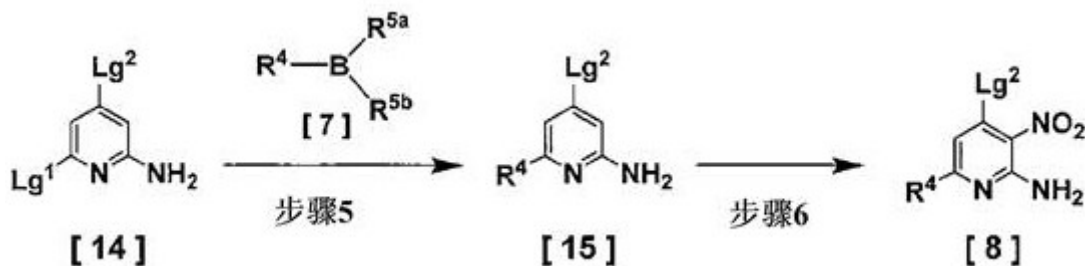
[0113] 本步骤中,作为所使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举例如甲苯、二甲苯等的烃类、1,4-二氧杂环己烷、THF、DME等的醚类、DMF、DMA、NMP等的酰胺类、乙醇、2-丙醇、叔丁醇等的醇类、水、或这些的混合溶剂。

[0114] 反应温度因所使用的原料和试剂的种类而不同,通常为20℃~200℃的范围内是适当的。另外,根据需要可以使用微波反应装置。

[0115] 反应时间因所使用的原料的种类、反应温度而不同,通常为0.1小时~24小时的范围内是适当的。

[0116] 另外,化合物[8]可经由以下的步骤5和步骤6制造。

[0117] [化5]



(式中, $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $Lg^1$ 和 $Lg^2$ 与前述同义。)

[0118] 步骤 5

本步骤是化合物[14]与化合物[7]的使用钯催化剂的交叉偶联反应,可在与上述化合物[2]制法、步骤1同样的反应条件下实施。

[0119] 步骤 6

本步骤是在适当的硝基化剂存在下将化合物[15]硝基化得到化合物[8]的步骤,作为硝基化反应可按照公知的方法实施。

[0120] 作为所使用的硝基化剂,可列举例如硝酸、发烟硝酸、硝酸铜、硝酸钠、硝酸钾等。

[0121] 所使用的硝基化剂的量相对于化合物[15]为1摩尔当量~1.1摩尔当量的范围内是适当的。

[0122] 本步骤中,作为所使用的溶剂,按照所使用的试剂的种类选择,可列举例如浓硫酸、浓盐酸等。

[0123] 反应温度因所使用的原料和试剂的种类而不同,通常为0℃~40℃的范围内、更优选5℃~10℃的范围内是适当的。

[0124] 反应时间因所使用的原料和试剂的种类、反应温度而不同,通常为0.5小时~12小时的范围内、更优选1小时~3小时的范围内是适当的。

### [0125] 步骤 2

本步骤是通过化合物[8]与市售或可通过公知的方法制造的化合物[9]的反应得到芳香族氨基化合物[10]的步骤。

[0126] 化合物[9]能够以与适当的酸的盐、例如盐酸盐、三氟乙酸盐等的形态使用。

[0127] 作为化合物[9]的使用量,相对于化合物[8]为0.5摩尔当量~1.5摩尔当量的范围内是适当的。

[0128] 本步骤中根据需要可使用碱。作为可使用的碱,可列举例如三乙基胺、DIPEA、DBU等的有机碱、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钠等的无机碱。

[0129] 作为碱的使用量,例如相对于化合物[8]为1摩尔当量~10摩尔当量的范围内是适当的。

[0130] 作为所使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举例如甲苯、二甲苯等的烃类、1,4-二氧杂环己烷、THF、DME等的醚类、DMF、DMA等的酰胺类、乙腈、丙腈等的腈类、2-丙醇、叔丁醇等的醇类、DMSO、水、或这些的混合溶剂。

[0131] 反应温度因所使用的原料和试剂的种类而不同,通常为20 °C~200 °C的范围内是适当的。另外,根据需要可以使用微波反应装置。

[0132] 反应时间因所使用的原料的种类、反应温度而不同,通常为0.5小时~24小时的范围内是适当的。

[0133] 另外,将化合物[6]作为原料制造化合物[10]时,可交换步骤1与步骤2的顺序得到化合物[10]。此时的反应条件与上述化合物[2]制法、步骤1和步骤2的反应条件相同。

### [0134] 步骤3

本步骤是通过将化合物[10]的硝基还原得到芳香族二胺化合物[13]的步骤,可按照其本身公知的方法进行。本还原反应例如通过在适当的溶剂中进行使用还原铁和氯化铵等的铁还原、使用锌粉末和氯化铵或乙酸等的锌还原等达成。

[0135] 作为本还原反应中使用的还原剂,可列举还原铁、锌粉末、氯化锡(II)等。

[0136] 本步骤中,所使用的还原剂的量相对于化合物[10]为1摩尔当量~10摩尔当量的范围内是适当的。

[0137] 本还原反应中使用上述金属试剂时,通常使用酸。作为所使用的酸,可列举盐酸、乙酸、氯化铵等。

[0138] 本步骤中,所使用的酸的量相对于化合物[10]为1摩尔当量~10摩尔当量的范围内是适当的。

[0139] 本步骤中,作为所使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举例如甲苯、1,4-二氧杂环己烷等烃类、THF、DME等醚类、乙酸乙酯等酯类、丙酮等酮类、乙腈等腈类、DMF等酰胺类、或甲醇、乙醇、2-丙醇、叔丁醇等的醇类、水、或这些的混合溶剂。

[0140] 反应温度因所使用的原料和试剂的种类而不同,通常为0 °C~200 °C的范围内是适当的。

[0141] 反应时间因所使用的原料和试剂的种类、反应温度而不同、通常为1小时~24小时的范围内是适当的。

### [0142] 步骤4

本步骤是二胺化合物[13]与溴化氰反应得到化合物[2]的闭环反应,例如可通过

国际公开第2005/082901号中记载的方法制造。

[0143] 本步骤中,所使用的溴化氰的量相对于化合物[13]为2摩尔当量~10摩尔当量的范围内是适当的。

[0144] 本步骤中,作为所使用的溶剂,只要不参与反应则没有特别限定,可列举例如甲醇、乙醇、2-丙醇、叔丁醇等的醇类。

[0145] 反应温度因所使用的原料而不同,通常为20 °C~70 °C的范围内是适当的。

[0146] 反应时间因所使用的原料和试剂的种类、反应温度而不同,通常为1小时~72小时的范围内是适当的。

[0147] 蓄尿和排尿通过膀胱和尿道的作用调节。膀胱平滑肌(排尿肌)的松弛和尿道括约肌的收缩维持排尿节制,进行蓄尿。另一方面,通过膀胱平滑肌的收缩和尿道平滑肌的松弛进行排尿。排尿时,从支配膀胱的副交感神经,即骨盆神经的神经末梢释放乙酰胆碱。释放的乙酰胆碱与膀胱平滑肌的M3受体结合,膀胱平滑肌收缩。

[0148] 例如如果由于膀胱过度活动等引起蓄尿障碍则蓄尿时无法保持尿。另外,例如如果由于膀胱活动低下等而产生排尿障碍,则排尿时不能将尿充分排出。进一步,排尿障碍中有时在排尿后发现残尿。如果残尿量增加,则有时产生尿频等症状。即,有时蓄尿障碍和排尿障碍重合而发病(参照Current Urology Report, 2016, 17:17)。

[0149] 本发明化合物可用于M3受体参与的疾病,特别是与膀胱收缩相关的膀胱·泌尿系统疾病、与消化道收缩相关的消化器官疾病、与唾液分泌相关的口腔疾病、与泪液分泌或瞳孔收缩相关的眼疾病等的预防或治疗。本发明化合物在膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍、蓄尿障碍、眼疾病中的青光眼、糖尿病的预防或治疗中特别有用。在此,糖尿病是指与M3受体相关的胰岛素分泌能力(参照Cell Metabolism, 2006, Vol.3, p.449-461)降低的糖尿病。

[0150] 作为利用本发明化合物的预防或治疗特别有用的排尿障碍、蓄尿障碍,可列举例如膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下、神经原性膀胱、尿道松弛不全、排尿肌-外尿道括约肌协调不全、膀胱过度活动、尿频、夜间尿频、尿失禁、前列腺肥大症、间质性膀胱炎、慢性前列腺炎和尿路结石等中的排尿障碍、蓄尿障碍。

[0151] 本发明化合物对于膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下、前列腺肥大症和神经原性膀胱中的排尿障碍、蓄尿障碍的预防或治疗特别有用。例如膀胱活动低下中,排尿时由于膀胱排尿肌的收缩力降低而产生排尿障碍,但是根据本发明化合物,可使排尿时的膀胱排尿肌的收缩力提高,促进排尿。

[0152] 本发明化合物对于特定原因导致的膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱和排尿肌活动低下的预防或治疗特别有用。作为特定的原因,可列举神经疾病(多系统萎缩症、帕金森病、多发性硬化、脊髓损伤、腰椎间盘突出症等)、糖尿病、骨盆内手术、前列腺肥大症和老化等。

[0153] 乙酰胆碱通过眼睛的睫状肌的M3受体使睫状肌收缩。通过睫状肌收缩,巩膜静脉窦打开,房水通过巩膜静脉窦排出。由此眼压降低。作为利用本发明化合物的预防或治疗特别有用的青光眼,可列举例如原发开放角性青光眼、正常眼压青光眼、原发闭角性青光眼等。

[0154] 将本发明化合物作为药物施与时,可将本发明化合物直接或作为在医药上允许的

无毒性且无活性的载体中含有例如0.001%~99.5%、优选0.1%~90%的药物组合物施与包括人在内的哺乳动物。

[0155] 作为载体,可使用固体、半固体或液态的稀释剂、填充剂和其它处方用的助剂的一种以上。本发明的药物组合物希望以给药单位形态施与。药物组合物可组织内施与、经口施与、静脉内施与、局部施与(经皮施与、滴眼、腹腔内、胸腔内等)或经直肠施与。当然是以适合这些施与方法的剂型施与。

[0156] 药物的用量希望考虑年龄、体重、疾病的种类、程度等患者的状态、施与路径、本发明化合物的种类、是否为盐、盐的种类进行调整,通常成人的本发明化合物或其医药上允许的盐的有效分量在经口施与时为每天0.01 mg~5 g/成人的范围内、优选1 mg~500 mg/成人的范围内是适当的。根据情况其以下也足够,另外有时也需要比这多的用量。通常每天1次或分成几次施与,或者静脉施与的情况下快速施与或在24小时以内持续施与。

[0157] 本发明化合物的1个以上的氢、碳和/或其它原子可分别被氢、碳和/或其它原子的同位素替代。作为这样的同位素的例子,分别包括<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I和<sup>36</sup>Cl,即氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯。被这些同位素替代的化合物作为药物是有用的,包括本发明化合物的所有放射性标记体。

[0158] 以下列举比较例、实施例和试验例更详细地说明本发明,但这些并不限定本发明。

[0159] 实施例中使用以下的缩写。

TFA:三氟乙酸

Pt-C:铂-碳

Pd-C:钯-碳

Pd(OH)<sub>2</sub>-C:氢氧化钯(II)-碳

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub>:三(二苄叉丙酮)双钯·氯仿加成物

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>:三(二苄叉丙酮)双钯

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)·二氯甲烷加

成物

Pd(OAc)<sub>2</sub>:乙酸钯(II)

dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

RuPhos:2-二环己基膦基-2',6'-二异丙基联苯

Dave-Phos:2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯

SPhos:2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯

PPh<sub>3</sub>:三苯基膦

Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>:乙酸铑(II)二聚体

Boc:叔丁氧基羰基

Bn:苄基

Ts:4-甲磺酰基

HBTU:0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒 六氟磷酸盐

HATU:0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒 六氟磷酸盐

TBTU:0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒 四氟硼酸盐

EEDQ:1-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉  
TCFH:氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐  
EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐  
DMT-MM:4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物  
COMU:N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代乙叉基氨基氧)二甲基氨基(吗啉代)]脒六氟

磷酸盐

CDI:N,N'-羰基二咪唑  
HOBt:1-羟基苯并三唑  
HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑  
DMAP:4-二甲基氨基吡啶  
DEAD:偶氮二甲酸二乙酯  
DMA:二甲基乙酰胺  
DMF:二甲基甲酰胺  
DMSO:二甲基亚砷  
THF:四氢呋喃  
NMP:N-甲基吡咯烷酮  
DIPEA:N,N-二异丙基乙基胺  
TEA:三乙基胺  
DBU:1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一烯  
CDCl<sub>3</sub>:氘代氯仿  
DMSO-d<sub>6</sub>:氘代二甲基亚砷  
TLC:薄层色谱  
MS:质谱  
LCMS:高效液相色谱质量分析  
ESI:电子轰击离子化(Electron Spray Ionization)  
M:摩尔浓度(mol/L)。

[0160] MS通过LCMS测定。作为离子化法,使用ESI法。将观测的质量分析的值用m/z表示。

[0161] LCMS的测定条件如下。

分析仪器:ACQUITY UPLC MS/PDA 系统(Waters公司制)质量分析仪:Waters 3100

MS检测器

光电二极管阵列检测器:ACQUITY PDA 检测器(UV检测波长:210 nm~400 nm)

柱:Acquity BEH C18,1.7 μm,2.1×50 mm

流速:0.5 mL/min

柱温度:40℃

溶剂:

A液:0.1 %甲酸/H<sub>2</sub>O(v/v;下同)

B液:0.1 %甲酸/乙腈

<sup>1</sup>H NMR谱通过JNM-ECS400型核磁共振装置(株式会社JEOL RESONANCE制)测定。观测的峰用化学位移值δ(ppm)表示(s=单峰、d=双峰、t=三重峰、q=四重峰、brs=宽单峰、m=多

重峰、dd=双二重峰、dt=双三重峰)。

[0162] 微波实验使用Initiator 60 (Biotage制)。可达成40°C~250°C的温度,可达到20bar的压力。

[0163] 本说明书中的化合物名使用遵循IUPAC规则的命名软件、ACD/NAME (注册商标、Advanced Chemistry Development Inc.),或者使用ChemBioDraw (version14.0、Cambridge Soft公司制),或按照IUPAC命名法命名。

[0164] 化合物名的r和s (小写) 按照IUPAC规则,表示假不对称碳原子的立体化学。

[0165] 参考例1 1-[1-(乙氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺盐酸盐

[步骤1] 1-(乙氧基甲基)环戊烷-1-甲腈的制造

向1-(羟基甲基)环戊烷-1-甲腈(43 g)的DMF(1150 mL)溶液中在冰冷却下添加60%氢化钠(17 g),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中在冰冷却下加入碘乙烷(64 g),在室温下搅拌。用TLC确认原料的消失后,向反应混合物中加入水和乙酸乙酯,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,将溶剂减压蒸馏除去。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(48 g)。

[0166] [步骤2]叔丁基 {[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}甲基氨基甲酸酯的制造

将氢化锂铝(11 g)悬浮在THF(800 mL)中,在冰冷却搅拌下滴加步骤1中得到的1-(乙氧基甲基)环戊烷-1-甲腈(46 g)的THF(200 mL)溶液。滴加结束后,在室温搅拌2小时。向反应混合物中在冰冷却下依次加入水(11 mL)、15%氢氧化钠水溶液(11 mL)、水(34 mL)。在室温搅拌2小时,将不溶物用硅藻土过滤,用THF(220 mL)洗涤3次。向滤液中在室温下搅拌的同时,加入TEA(46 mL)、二碳酸二叔丁酯(72 g),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,将残留物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将得到的残留物溶解在DMF(600 mL)中,在冰冷却下加入60%氢化钠(14 g),在室温下搅拌1小时。向反应混合物中在冰冷却下滴加碘甲烷(23 mL),在室温下搅拌15小时。将反应混合物进行冰冷却,用水稀释后,用乙酸乙酯-己烷(1:2)萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(71 g)。

[0167] [步骤3] 1-[1-(乙氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺盐酸盐的制造

向步骤2中得到的叔丁基 {[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}甲基氨基甲酸酯(71 g)的乙酸乙酯(53 mL)溶液中在室温下加入氯化氢(4 M 乙酸乙酯溶液、328 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,滤取析出的固体,用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(50g)。

[0168] 参考例2 1-[1-(甲氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺盐酸盐

[步骤1]叔丁基 {[1-(羟基甲基)环戊基]甲基}氨基甲酸酯的制造

向[1-(氨基甲基)环戊基]甲醇(51 g)的THF(304 mL)溶液中在冰冷却下依次滴加TEA(60 mL)、二碳酸二叔丁酯(94 g)的THF(101 mL)溶液,在室温下搅拌整夜。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用乙酸乙酯-己烷(1:9)(700 mL)稀释,在室温下搅拌3小时。滤取沉淀物,用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(49g)。另外,对于滤液,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(16g)。

[0169] [步骤2] 叔丁基{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}甲基氨基甲酸酯的制造

向步骤1中得到的叔丁基{[1-(羟基甲基)环戊基]甲基}氨基甲酸酯(58 g)的DMF(505mL)溶液中在室温下搅拌的同时,添加碘甲烷(47 mL)。接着,在冰冷却下、分数次添加60%氢氧化钠(30g)。在冰冷却下搅拌30分钟后,在室温下搅拌整夜。向反应混合物中在冰冷却下滴加水(800mL),用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(68 g)。

[0170] [步骤3] 1-[1-(甲氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺盐酸盐的制造

通过参考例1的步骤3的方法,使用参考例2的步骤2中得到的叔丁基{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}甲基氨基甲酸酯代替叔丁基{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}甲基氨基甲酸酯,得到标题化合物(52g)。

[0171] 参考例3 6-氯-N<sup>4</sup>-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N<sup>4</sup>-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺

将4,6-二氯-3-硝基吡啶-2-胺(6.3 g)、3-甲氧基-N,2,2-三甲基丙烷-1-胺盐酸盐(6.6 g)、DIPEA(16 mL)和2-丙醇(100 mL)的混合物在60℃搅拌1小时。在室温下加入水(50 mL),滤取沉淀物,依次用2-丙醇、水洗涤后,干燥得到标题化合物(8.0g)。

[0172] 参考例4 6'-环丙基-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺

将6-氯-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(2.5 g)、2-环丙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶(2.7 g)、碳酸钾(3.0 g)、1,4-二氧杂环己烷(29 mL)和水(11 mL)的混合物脱气,在氩气氛下在室温下搅拌的同时,添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.24g),在95℃搅拌2小时。在室温下将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(3.5g)。

[0173] 参考例5 2'-乙氧基-N<sup>4</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺

将6-氯-N<sup>4</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺(0.70 g)、2-乙氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(0.78 g)、碳酸钾(0.85 g)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(67 mg)、1,4-二氧杂环己烷(8.2 mL)和水(3.1 mL)的混合物脱气,在氩气氛下在90℃下搅拌2小时。在室温下将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到2'-乙氧基-N<sup>4</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺。将其与2-丙醇(6.8 mL)、水(3.4 mL)、氯化铵(0.33 g)、锌粉末(0.67 mg)混合,在室温下搅拌1小时。将不溶物用硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(0.83g)。

[0174] 参考例6 6'-乙氧基-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5'-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺

向6'-乙氧基-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺(510 mg)、2-丙醇(7.5 mL)和水(2.5 mL)的混合物中在室温

下加入氯化铵 (165 mg)、还原铁 (粉末状、172 mg), 在90°C搅拌整夜。在室温下用乙酸乙酯、水稀释, 滤取不溶物。将滤液用乙酸乙酯萃取, 将有机层用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去, 将残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (429mg)。

[0175] 参考例7 6'-环丙基-N<sup>4</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺

向6'-环丙基-N<sup>4</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺 (5.8 g)、氯化铵 (1.9 g)、2-丙醇 (39 mL)、水 (20 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 加入锌粉末 (3.9 g), 在50°C搅拌4小时。在室温下将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 滤取不溶物。将滤液在减压下浓缩后, 将残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (5.3 g)。

[0176] 参考例8 5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺

将6'-乙氧基-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺 (0.39 g) 溶解在甲醇 (4.2 mL) 中, 在冰冷却下加入溴化氰 (0.18 g), 在室温搅拌10分钟后, 在50°C搅拌6小时。冷却至室温后, 用水、碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水依次洗涤后, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (0.27 g)。

[0177] 参考例9 5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺

将6'-环丙基-N<sup>4</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>4</sup>-甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺 (0.42 g) 溶解于甲醇 (4.6 mL), 在冰冷却下加入溴化氰 (0.20 g), 在室温下搅拌10分钟后, 在50°C搅拌6小时。冷却至室温后, 用水、碳酸氢钠水溶液稀释、用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水依次洗涤后, 在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (0.31 g)。

[0178] 参考例10 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶甲酸酯的制造

将2-(6-溴吡啶-3-基)乙酸乙酯 (100 mg)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mg)、dppf (45 mg)、TEA (0.57 mL)、DMF (1 mL) 和苄醇 (1 mL) 的混合物脱气, 进行氩置换。将其在常压一氧化氮气氛中在80°C搅拌整夜。冷却至室温后, 将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (105 mg)。

[0179] [步骤2] 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶甲酸酯 (105 mg) 溶解在异丙醇 (1.5 mL) 中, 添加20%Pd(OH)<sub>2</sub>-C (20 mg)。将其脱气, 进行氩置换后, 在常压在氢气气氛中在室温下搅拌5小时。滤取反应混合物的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤。在减压下浓缩该滤液, 得到标题化合物 (63mg)。

[0180] 参考例11 5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸酯的制造

将5-溴吡啶甲酸苄基酯 (2.2 g)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (166 mg)、三邻甲苯甲酰基膦 (451

mg)、DIPEA (2.6 mL)、丙烯酸乙酯 (3.2 mL)、丙腈 (15 mL) 的混合物脱气,进行氩置换后,在 110℃ 搅拌整夜。在室温下,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物 (1.9 g)。

[0181] [步骤2] 5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苜基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸酯(1.9 g)溶解在异丙醇(20 mL)、THF(5 mL)中,添加10%Pd-C(200 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4 MPa氢气气氛下在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用乙酸乙酯洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物在己烷-乙酸乙酯(10:1)(200 mL)中悬浮,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(1.3 g)。

[0182] 参考例12 5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苜基 5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸酯的制造

向5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸(622 mg)、碳酸钾(741 mg)、DMF(5 mL)的混合物中添加溴化苜(0.38 mL),在80℃搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(779mg)。

[0183] [步骤2] 苜基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸酯的制造

将步骤1中得到的苜基5-溴-4-甲氧基吡啶甲酸酯(779 mg)与Pd(OAc)<sub>2</sub>(54 mg)、三邻甲苯甲酰膦(147mg)、DIPEA(0.84 mL)、丙烯酸乙酯(1.1 mL)、DMF(4.8 mL)制成混合物。将其脱气,进行氩置换后,在110℃搅拌整夜。在室温下将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(496 mg)。

[0184] [步骤3] 5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸的制造

将步骤2中得到的苜基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸酯(496 mg)溶解在异丙醇(5 mL)、THF(5 mL)、乙醇(5 mL)中,添加10% Pd-C(100 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4 MPa氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用乙酸乙酯洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮于己烷-乙酸乙酯(10:1)(50 mL),滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(297 mg)。

[0185] 参考例13 5-[2-(乙氧基羰基)环丙基]吡啶-2-甲酸盐酸盐

[步骤1] 叔丁基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶甲酸酯的制造

将5-溴吡啶甲酸叔丁酯(200mg)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(35mg)、三邻甲苯甲酰基膦(94mg)、DIPEA(0.27mL)、丙烯酸乙酯(0.34mL)、DMF(2 mL)的混合物脱气,进行氩置换。将其在110℃搅拌整夜。在室温下将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(197 mg)。

[0186] [步骤2] 叔丁基5-[2-(乙氧基羰基)环丙基]吡啶甲酸酯的制造

向三甲基碘化亚砷(157 mg)、DMSO(1.8 mL)的混合物中加入氢化钠(27 mg),在室温搅拌15分钟。向其中加入步骤1中得到的叔丁基(E)-5-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)

吡啶甲酸酯(147 mg),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(79 mg)。

[0187] [步骤3] 5-[2-(乙氧基羰基)环丙基]吡啶-2-甲酸盐酸盐的制造

向步骤2中得到的叔丁基5-[2-(乙氧基羰基)环丙基]吡啶甲酸酯(101 mg)中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、0.87 mL),在室温下搅拌整夜。然后,在50℃搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1)(10 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(70 mg)。

[0188] 参考例14 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-3-甲酸

[步骤1] 苄基(E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)烟酸酯的制造

将6-甲基烟酸苄基酯(200 mg)、2-氧代乙酸乙酯(47%甲苯溶液、440 mg)、乙酸酐(0.80 mL)的混合物在130℃搅拌72小时。冷却至室温后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(267 mg)。

[0189] [步骤2] 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-3-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基(E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)烟酸酯(267mg)溶解于乙醇(10 mL)中,添加10% Pd-C(27 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4 MPa氢气气氛中在室温搅拌整夜。滤取不溶物,用乙酸乙酯洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1、30 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(97mg)。

[0190] 参考例15 5-(5-乙氧基-5-氧代戊基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-(5-乙氧基-5-氧代戊-1-炔-1-基)吡啶甲酸酯的制造

将5-溴吡啶甲酸苄基酯(200 mg)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(158 mg)、碘化铜(I)(26 mg)、TEA(0.48 mL)、DMF(1.4 mL)的混合物脱气,进行氩置换。将其在75℃搅拌2小时。在室温下向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(251mg)。

[0191] [步骤2] 5-(5-乙氧基-5-氧代戊基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-(5-乙氧基-5-氧代戊-1-炔-1-基)吡啶甲酸酯(230 mg)溶解在异丙醇(5 mL)、THF(2 mL)中,添加10%Pd-C(40 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4MPa氢气气氛中在室温下搅拌整夜。将不溶物用硅藻土过滤,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1、20 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(139 mg)。

[0192] 参考例16 5-[[ (1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基]吡啶-2-甲酸2盐酸盐

[步骤1] 甲基(1R,5S,6r)-3-[[6-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯的制造

向5-(溴甲基)吡啶甲酸叔丁酯(100 mg)、碳酸钾(152 mg)、乙腈(0.74 mL)的混合物中添加甲基(1R,5S,6r)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯盐酸盐(78 mg),在室温下搅拌3小时。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水

洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(83mg)。

[0193] [步骤2] 5-[(1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基吡啶-2-甲酸的制造

向步骤1中得到的甲基(1R,5S,6r)-3-[[6-(叔丁氧基羰基)吡啶-3-基]甲基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯(83 mg)的1,4-二氧杂环己烷(1.5 mL)溶液中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、5 mL),在50 °C搅拌整夜。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物(75 mg)。

[0194] 参考例17 5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 乙基N-(6-溴吡啶-3-基)-N-甲基甘氨酸酯的制造

向6-溴-N-甲基吡啶-3-胺(622 mg)、DIPEA(0.60 mL)、DMF(3.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时加入2-溴乙酸乙酯(0.29 mL),在110°C搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(395 mg)。

[0195] [步骤2] 苄基5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡啶甲酸酯的制造

将步骤1中得到的乙基N-(6-溴吡啶-3-基)-N-甲基甘氨酸酯(395 mg)与Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (118 mg)、TEA(0.61 mL)、DMF(1.5 mL)和苄基醇(1.5 mL)混合。将其脱气,进行氩置换后,在常压一氧化碳气氛中在80°C搅拌4小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(512 mg)。

[0196] [步骤3] 5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡啶-2-甲酸的制造

将步骤2中得到的苄基5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡啶甲酸酯(512 mg)溶解在异丙醇(10 mL)中,添加10% Pd-C(55 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4 MPa氢气气氛中在室温下搅拌整夜。将反应混合物的不溶物用硅藻土过滤,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-乙酸乙酯(10:1)(50 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(300mg)。

[0197] 参考例18 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶甲酸酯的制造

将5-溴吡啶甲酸苄基酯(150 mg)、哌啶-4-甲酸乙酯(0.12 mL)、Pd(OAc) $_2$ (12 mg)、RuPhos(48 mg)、碳酸铯(251 mg)、1,4-二氧杂环己烷(2.6 mL)的混合物脱气,进行氩置换。将其在100°C搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(151mg)。

[0198] [步骤2] 5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶甲酸酯(151 mg)溶解在异丙醇(4 mL)、THF(2 mL)中,添加20%Pd(OH) $_2$ -C(20 mg)、将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用乙酸乙酯洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-乙酸乙酯(10:1)(15 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(99 mg)。

[0199] 参考例19 5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲酸盐

## 酸盐

[步骤1] 叔丁基(S)-5-[3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基]吡啶甲酸酯的制造

将5-溴吡啶甲酸叔丁酯(100 mg)、(S)-2-(吡咯烷-3-基氧基)乙酸乙酯盐酸盐(122mg)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(8.7 mg)、RuPhos(36 mg)、碳酸铯(379 mg)、1,4-二氧杂环己烷(1.9 mL)的混合物脱气,进行氩置换。将其在100℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(120 mg)。

[0200] [步骤2] 5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲酸盐酸的制造

向步骤1中得到的叔丁基(S)-5-[3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基]吡啶甲酸酯(120 mg)的1,4-二氧杂环己烷(0.50 mL)溶液中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、1.7 mL),在50℃搅拌5小时。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物(89mg)。

[0201] 参考例20 6-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]嘧啶-4-甲酸

[步骤1] 苄基6-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]嘧啶-4-甲酸酯的制造

向苄基6-氯嘧啶-4-甲酸酯(50 mg)、TEA(0.084 mL)、乙腈(0.40 mL)的混合物中添加2-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐(37mg),在50℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(74 mg)。

[0202] [步骤2] 6-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]嘧啶-4-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基6-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]嘧啶-4-甲酸酯(102 mg)溶解在异丙醇(1 mL)中,添加20% Pd(OH)<sub>2</sub>-C(11 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用乙酸乙酯洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1)(10 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(64 mg)。

[0203] 参考例21 5-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基]吡啶甲酸酯的制造

向6-[(苄氧基)羰基]烟酸 盐酸盐(100 mg)、DIPEA(0.30 mL)、DMF(1 mL)的混合物中添加HATU(233 mg),在室温搅拌10分钟。向其中添加脯氨酸甲酯盐酸盐(85 mg),在室温下搅拌2小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(160 mg)。

[0204] [步骤2] 5-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基]吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基]吡啶甲酸酯(160 mg)溶解在异丙醇(4 mL)、THF(2mL)中,添加20%Pd(OH)<sub>2</sub>-C(40 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中,在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,得到标题化合物(134 mg)。

[0205] 参考例22 5-[(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基]吡啶-2-甲酸盐酸的制造

[步骤1] 叔丁基5-[(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基]吡啶甲酸酯的制造

向叔丁基5-(羟基甲基)吡啶甲酸酯(73 mg)的THF(0.70 mL)溶液中在冰冷却下分

成几份添加60%氢氧化钠(17mg)。将其在冰冷却下搅拌10分钟后,添加2-溴乙酸乙酯(0.050 mL),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(33 mg)。

[0206] [步骤2] 5-[(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基]吡啶-2-甲酸盐的制造

向步骤1中得到的叔丁基5-[(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基]吡啶甲酸酯(33 mg)中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、0.57 mL),在50℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1)(3 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(26 mg)。

[0207] 参考例23 5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 乙基2-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]乙酸酯的制造

向2-(6-氯吡啶-3-基)乙烷-1-醇(435 mg)、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (24 mg)、二氯甲烷(10 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时用15分钟滴加15%重氮乙酸乙酯(甲苯溶液、2.9 mL),在室温下搅拌整夜。接着添加 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (24 mg)后,用15分钟滴加15%重氮乙酸乙酯(甲苯溶液、2.9 mL),在室温搅拌整夜。将反应混合物在减压下浓缩后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(295 mg)。

[0208] [步骤2] 苄基5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基]吡啶甲酸酯的制造

将步骤1中得到的乙基2-[2-(6-氯吡啶-3-基)乙氧基]乙酸酯(295 mg)与Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (198 mg)、TEA(0.51 mL)、DMF(1.2 mL)和苄醇(1.2 mL)混合。将其脱气,进行氩置换后,在常压一氧化碳气氛中在80℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(250mg)。

[0209] [步骤3] 5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基]吡啶-2-甲酸的制造

将步骤2中得到的苄基5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基]吡啶甲酸酯(250 mg)溶解在异丙醇(5 mL)、THF(1 mL)中,添加20%Pd(OH) $_2$ -C(50 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,得到标题化合物(205 mg)。

[0210] 参考例24 5-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)吡啶甲酸酯的制造

向5-羟基吡啶甲酸苄基酯(86 mg)、碳酸钾(103 mg)、DMF(1.9 mL)的混合物中添加4-溴丁酸乙酯(0.059 mL),在80℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(131mg)。

[0211] [步骤2] 5-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-(4-乙氧基-4-氧代丁氧基)吡啶甲酸酯(131 mg)溶解在异丙醇(4 mL)、THF(1 mL)中,添加20%Pd(OH) $_2$ -C(30 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中,在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1)(15 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(75 mg)。

[0212] 参考例25 4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 4-羟基吡啶甲酸苄基酯的制造

将4-羟基吡啶甲酸(500 mg)溶解在NMP(5mL)中,在冰冷却搅拌下,分步添加60%氢氧化钠(158mg)。将其在室温下搅拌1小时后,添加苄基溴(0.43 mL),在40℃搅拌整夜。冷却至室温后,向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(346mg)。

[0213] [步骤2] 苄基4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡啶甲酸酯的制造

将步骤1中得到的4-羟基吡啶甲酸苄基酯(346 mg)与碳酸钾(625 mg)、丙酮(3mL)制成混合物。向其中在室温下搅拌的同时添加2-溴乙酸乙酯(0.17 mL),在60℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(58mg)。

[0214] [步骤3] 4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤2中得到的苄基4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡啶甲酸酯(58 mg)溶解在异丙醇(1 mL)中,添加20%Pd(OH)<sub>2</sub>-C(6.0 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,得到标题化合物(21mg)。

[0215] 参考例26 6-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)嘧啶-4-甲酸盐酸盐

[步骤1] 叔丁基6-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)嘧啶-4-甲酸酯的制造

将6-氯嘧啶-4-甲酸叔丁酯(274 mg)、2-羟基乙酸乙酯(0.15 mL)、碳酸钾(529 mg)、DMF(2.6 mL)的混合物在50℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(253mg)。

[0216] [步骤2] 6-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)嘧啶-4-甲酸 盐酸盐的制造

向步骤1中得到的叔丁基6-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)嘧啶-4-甲酸酯(300 mg)中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液,3.2 mL),在室温下搅拌整夜。将反应混合物在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-二乙基醚(3:1)(12 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(244 mg)。

[0217] 参考例27 1-(4-乙氧基-4-氧代丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸

[步骤1] 苄基1-(4-乙氧基-4-氧代丁-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸酯的制造

向1H-咪唑-4-甲酸苄基酯(205 mg)、碳酸钾(741 mg)、DMF(2 mL)的混合物中在冰冷却搅拌下添加3-溴丁酸乙酯(0.20 mL),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(348 mg)。

[0218] [步骤2] 1-(4-乙氧基-4-氧代丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基1-(4-乙氧基-4-氧代丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸酯(348 mg)溶解在异丙醇(3.5 mL)、THF(1 mL)中,添加20%Pd(OH)<sub>2</sub>-C(35 mg)。将其脱气,进行氩置换后,在常压氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下

浓缩,将残留物悬浮在己烷-乙酸乙酯(10:1)(15 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(184 mg)。

[0219] 参考例28 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酯的制造

向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(468 mg)、碳酸钾(536 mg)、DMF(6.5 mL)的混合物中添加苄基溴(0.28 mL),在80℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(389 mg)。

[0220] [步骤2] 苄基(E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酯的制造

将步骤1中得到的苄基6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酯(300 mg)与Pd(OAc)<sub>2</sub>(20 mg)、三邻甲苯甲酰基膦(55 mg)、DIPEA(0.31 mL)、丙烯酸乙酯(0.30 mL)、DMF(1.8 mL)混合。将其脱气,进行氩置换后,在110℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,将不溶物用硅藻土过滤后,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(226mg)。

[0221] [步骤3] 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸的制造

将步骤2中得到的苄基(E)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸酯(226 mg)溶解在异丙醇(2 mL)、THF(2.5 mL)、甲醇(5 mL)中,添加10%Pd/C(100mg)。将其脱气,进行氩置换后,在0.4 MPa氢气气氛中在50℃搅拌5小时。滤取不溶物,用甲醇洗涤。将该滤液在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-乙酸乙酯(10:1)(20 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(149 mg)。

[0222] 参考例29 5-[1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-甲酸2盐酸盐

[步骤1] 叔丁基5-[1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]吡啶甲酸酯的制造

向5-(哌啶-4-基)吡啶甲酸叔丁酯(180 mg)、DIPEA(0.24 mL)、乙腈(2 mL)的混合物中添加3-溴丙酸乙酯(0.11mL),在室温搅拌3小时。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(203 mg)。

[0223] [步骤2] 5-[1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-甲酸2盐酸盐的制造

向步骤1中得到的叔丁基5-[1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]吡啶甲酸酯(203 mg)中加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、5.6 mL),在50℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物在减压下浓缩,将残留物悬浮在己烷-氯仿(10:1)(20 mL)中,滤取沉淀物。将其用己烷洗涤后,干燥,得到标题化合物(158 mg)。

[0224] 参考例30 7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸 2盐酸盐

[步骤1] 甲基7-(2,2,2-三氟乙酰基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯的制造

将4-溴-1-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲醛(2.9 g)的1,4-二氧

杂环己烷 (50 mL) 溶液脱气后,在氩气氛下在室温下搅拌的同时添加Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.23 g)、Dave-Phos (0.81 g)、乙酸钠 (1.7 g)、2-乙酰氨基丙烯酸甲酯 (1.9 g),在80℃搅拌2小时后,在100℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物 (1.7 g)。

[0225] [步骤2] 7-((苄氧基)羰基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸的制造

将步骤1中得到的甲基7-(2,2,2-三氟乙酰基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯 (1.7 g) 的THF (20 mL)、水 (20 mL) 的溶液在室温下搅拌的同时,添加4M氢氧化钠水溶液 (5.8 mL),在室温下搅拌1小时后,加入氯甲酸苄基酯 (0.92 mL),搅拌2小时。向反应混合物中在冰冷却下加入1M盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用二乙基醚-己烷 (1:1) 稀释,滤取不溶物,干燥,得到标题化合物 (1.2g)。

[0226] [步骤3] 2-苄基 6-(叔丁基) 3,4-二氢-2,7-萘啶-2,6(1H)-二甲酸酯的制造

向步骤2中得到的7-((苄氧基)羰基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸 (1.2 g)、DMAP (47 mg) 中加入叔丁醇 (15 mL)、THF (15 mL),在室温下搅拌的同时添加二碳酸二叔丁酯 (2.5 g),在50℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物 (1.1 g)。

[0227] [步骤4] 叔丁基5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯盐酸盐的制造

向步骤3中得到的2-苄基6-(叔丁基) 3,4-二氢-2,7-萘啶-2,6(1H)-二甲酸酯 (1.1 g) 的2-丙醇 (10 mL)、THF (10 mL) 溶液中在氩气氛下在室温下搅拌的同时添加5%Pd-C (0.62 g),在0.4MPa的氢气气氛中在室温搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,滤取不溶物后,添加氯化氢 (4M 1,4-二氧杂环己烷溶液、1.5 mL),在减压下浓缩,将残留物用乙酸乙酯稀释,滤取沉淀物,干燥,得到标题化合物 (0.75 g)。

[0228] [步骤5] 叔丁基7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯的制造

向步骤4中得到的叔丁基5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯盐酸盐 (0.35 g) 的乙腈 (5 mL) 溶液中在室温下搅拌的同时添加DIPEA (0.89 mL)、3-溴丙酸乙酯 (0.25 mL),在80℃搅拌4小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物 (0.29 g)。

[0229] [步骤6] 7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸2盐酸盐的制造

向步骤5中得到的叔丁基7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯 (0.29 g) 中添加氯化氢 (4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、8.7 mL),在50℃搅拌2小时。在减压下浓缩,将残留物用乙酸乙酯稀释,滤取沉淀物,干燥,得到标题化合物 (0.24g)。

[0230] 参考例31 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酸盐盐酸盐

[步骤1] 1,6-萘啶-2-甲酸叔丁酯的制造

向1,6-萘啶-2-甲酸 (0.15 g)、DMAP (11 mg) 中加入THF (10 mL),在室温下搅拌的同时添加二碳酸二叔丁基酯 (0.38 g),在室温下搅拌整夜。在减压下浓缩,将残留物用硅胶

柱色谱纯化,得到标题化合物(0.19 g)。

[0231] [步骤2] 2-(叔丁氧基羰基)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1,6-萘啶-6-鎊溴化物的制造

向步骤1中得到的1,6-萘啶-2-甲酸叔丁酯(100 mg)的1,4-二氧杂环己烷(5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入3-溴丙酸乙酯(0.79 mL),在110℃搅拌2天。在减压下浓缩,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(92 mg)。

[0232] [步骤3] 6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酸盐酸盐的制造

向步骤2中得到的2-(叔丁氧基羰基)-6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1,6-萘啶-6-鎊溴化物(90 mg)的THF(3 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入乙酸(0.062 mL)、氰基硼氢化钠(41 mg),在室温下搅拌整夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液后,用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,将得到的粗产物溶解在氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、2 mL)中,在70℃搅拌1小时。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,滤取沉淀,干燥,得到标题化合物(42 mg)。

[0233] 参考例32 7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸2盐酸盐  
[步骤1] 叔丁基7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯的制造

向参考例30的步骤4中得到的叔丁基5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯盐酸盐(60 mg)的乙腈(2 mL)溶液中在室温下搅拌的同时添加DIPEA(0.13 mL)、溴乙酸乙酯(0.029 mL),在室温下搅拌4小时。将反应混合物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(57mg)。

[0234] [步骤2] 7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸2盐酸盐的制造

向步骤1中得到的叔丁基7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸酯(55 mg)中添加二氯甲烷(2 mL)、三氟乙酸(2 mL),在室温下搅拌3小时。在减压下浓缩,将残留物用乙酸乙酯稀释,添加氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、0.095 mL),在室温下搅拌1小时。滤取沉淀,干燥,得到标题化合物(47mg)。

[0235] 参考例33 7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酸

[步骤1] 乙基4-溴-3-甲酰基环己-3-烯-1-甲酸酯的制造

向DMF(1.4 mL)的氯仿(15 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入三溴化磷(1.4 mL),在70℃搅拌1小时。冷却至室温后,加入4-氧代环己烷-1-甲酸乙酯(1 g)的氯仿(5 mL)溶液,在70℃搅拌5小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(0.82g)。

[0236] [步骤2] 7-乙基 3-甲基 5,6,7,8-四氢异喹啉-3,7-二甲酸酯的制造

将步骤1中得到的乙基4-溴-3-甲酰基环己-3-烯-1-甲酸酯(0.2 g)的1,4-二氧杂环己烷(5 mL)溶液脱气后,在氩气氛下在室温下搅拌的同时添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(17 mg)、三(邻甲苯基)膦(47 mg)、DIPEA(0.27 mL)、2-乙酰氨基丙烯酸甲酯(0.14 g),在100℃搅拌2小

时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(70mg)。

[0237] [步骤3]7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酸的制造

向步骤2中得到的7-乙基 3-甲基 5,6,7,8-四氢异喹啉-3,7-二甲酸酯(20 mg)的乙腈(1 mL)溶液中在室温下搅拌的同时添加碘化锂(30 mg),在90℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,加入1M盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩,得到标题化合物(17mg)。

[0238] 参考例34 6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸

[步骤1]2-苄基6-甲基 咪唑并[1,2-a]吡啶-2,6-二甲酸酯的制造

向6-氨基烟酸甲酯(0.60 g)的1,4-二氧杂环己烷(10 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入3-溴丙酮酸(0.724 g),在110℃搅拌5小时。冷却至室温后,在减压下浓缩。向残留物中加入DMF(10 mL),在室温下搅拌的同时添加碳酸钾(1.6 g)、溴化苄(0.94 mL),在60℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(0.58g)。

[0239] [步骤2]6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸的制造

向步骤1中得到的2-苄基6-甲基 咪唑并[1,2-a]吡啶-2,6-二甲酸酯(0.20 g)的甲醇(10 mL)溶液中在氩气氛下在室温下搅拌的同时添加10%Pd-C(68 mg),在0.4MPa的氢气气氛中在50℃搅拌4小时。将反应混合物用甲醇稀释,滤取不溶物后,在减压下浓缩,得到标题化合物(0.14 g)。

[0240] 参考例35 5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸酯的制造

向乙基5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸酯(60 mg)的THF(1 mL)、水(1 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入氢氧化锂一水合物(28 mg),在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,加入1M盐酸,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。向残留物中加入DMF(2 mL),在室温下搅拌的同时添加碳酸钾(93 mg)、溴化苄(0.053 mL),在50℃搅拌3小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(54 mg)。

[0241] [步骤2]2-苄基5-乙基 吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸酯的制造

向步骤1中得到的苄基5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸酯(50 mg)的乙醇(1 mL)、DMF(1 mL)溶液中在室温下搅拌的同时,添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12 mg)、DIPEA(0.052 mL),脱气后,在一氧化碳气氛中在80℃搅拌4小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、乙酸乙酯稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(32 mg)。

[0242] [步骤3]5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-2-甲酸的制造

向步骤2中得到的2-苄基5-乙基 吡唑并[1,5-a]吡啶-2,5-二甲酸酯(30 mg)的乙醇(5 mL)溶液中在氩气氛下在室温下搅拌的同时添加10%Pd-C(20 mg),在0.4MPa的氢气气

氛中在50℃搅拌5小时。将反应混合物用甲醇稀释，滤取不溶物后，在减压下浓缩，得到标题化合物(18 mg)。

[0243] 参考例36 5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸盐

[步骤1] 叔丁基5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-2-甲酸酯的制造  
向5-甲酰基吡啶-2-甲酸叔丁酯(83 mg)、氯化锂(34 mg)、三乙基 2-氟-2-膦基乙酸酯(0.17 mL)的THF(4 mL)溶液中在冰冷却下滴加DBU(0.12 mL)，在同温度下搅拌1小时后，在室温下搅拌整夜。在冰冷却下用水、饱和氯化铵水溶液稀释，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水依次洗涤，用无水硫酸镁干燥后，在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化，得到标题化合物(110 mg)。

[0244] [步骤2] 叔丁基5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸酯的制造

将步骤1中得到的叔丁基5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡啶-2-甲酸酯(60 mg)、10%Pd-C(43 mg)、THF(2 mL)、异丙醇(2 mL)的混合物在0.38 MPa的氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物，用乙酸乙酯洗涤后，将该滤液在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化，得到标题化合物(43 mg)。

[0245] [步骤3] 5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸盐的制造

向步骤2中得到的叔丁基5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸酯(43 mg)的1,4-二氧杂环己烷(0.40 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、0.80 mL)，在50℃搅拌整夜。冷却至室温后，将溶剂在减压下蒸馏除去，得到标题化合物(50 mg)。

[0246] 参考例37 5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸

[步骤1] 苄基5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸酯的制造

将5-溴吡啶-2-甲酸苄基酯(0.70 g)的THF(4 mL)溶液脱气，在氩气氛下在室温下加入SPhos(39 mg)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(11 mg)，脱气，在氩气氛下在同温度下搅拌15分钟。向其中在冰冷却下滴加4-乙氧基-4-氧代丁基锌溴化物(0.5 M THF溶液、5.8 mL)，在室温下搅拌2小时。在冰冷却下用饱和氯化铵水溶液稀释，用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去后，将残留物用硅胶柱色谱纯化，得到标题化合物(0.41 g)。

[0247] [步骤2] 5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸的制造

将步骤1中得到的苄基5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸酯(0.41 g)、10% Pd-C(0.40 g)、异丙醇(11 mL)的混合物在0.27 MPa的氢气气氛中在室温下搅拌整夜。滤取不溶物，用乙酸乙酯洗涤后，将该滤液在减压下浓缩。向残留物中加入己烷-二乙基醚-乙酸乙酯(3:3:1)(3 mL)，使其沉淀，将溶剂除去后干燥，得到标题化合物(0.27 g)。

[0248] 参考例38 5-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸2  
盐酸盐

[步骤1] 叔丁基5-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸酯的制造

将5-甲酰基吡啶-2-甲酸叔丁酯(0.10 g)、2-氨基-2-甲基丙酸甲酯盐酸盐(0.15 g)、无水硫酸镁(0.17 g)、TEA(0.14 mL)、二氯甲烷(4 mL)的混合物在室温下搅拌3小时。向其中在冰冷却下搅拌的同时，加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.26 g)，在室温下搅拌3天。在

冰冷却下用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(92 mg)。

[0249] [步骤2]5- {[ (1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基) 氨基] 甲基} 吡啶-2-甲酸2盐酸盐的制造

向步骤1中得到的叔丁基5- {[ (1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基) 氨基] 甲基} 吡啶-2-甲酸酯(92 mg)的1,4-二氧杂环己烷(0.5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时加入氯化氢(4 M 1,4-二氧杂环己烷溶液、1.5 mL),在50°C搅拌8小时。冷却至室温,添加己烷(3 mL)后,滤取沉淀物,用己烷洗涤后干燥,得到标题化合物(88 mg)。

[0250] 参考例39 乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸(17 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.022 mL)、HATU(31mg),在50°C搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(42mg)。

[0251] 参考例40 乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯

向5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸三氟乙酸盐(25 mg)、DMA(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加DIPEA(0.033 mL)、HATU(31 mg),在50°C搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(34 mg)。

[0252] 参考例41 乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯

向5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸三氟乙酸盐(26 mg)、DMA(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.033 mL)、HATU(31 mg),在50°C搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(34 mg)。

[0253] 参考例42 乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸酯

通过按照参考例39的方法,使用5-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸(18 mg)代替5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸,得到标题化合物(35 mg)。

[0254] 参考例43 甲基 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸(17 mg)、NMP(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加COMU(41 mg)、DIPEA(0.022 mL),在70℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(23 mg)。

[0255] 参考例44 乙基 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)氨基)乙酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸 2盐酸盐(25 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加DIPEA(0.049 mL)、HATU(31 mg),在50℃搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(33 mg)。

[0256] 参考例45 乙基 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、1-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-1H-咪唑-4-甲酸(17 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加DIPEA(0.022 mL)、COMU(35 mg),在50℃搅拌整夜。追加1-(4-乙氧基-4-氧代丁基)-1H-咪唑-4-甲酸(17 mg)、DIPEA(0.022 mL)、COMU(35 mg),在50℃搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(23 mg)。

[0257] 参考例46 乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(80 mg)、5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸(56 mg)、DMA(2.1 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加DIPEA(0.12 mL)、HATU(90 mg),在55℃搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层依次用饱和碳酸氢钠水溶液、水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(65 mg)。

[0258] 参考例47 乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧

基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯

向5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸 2盐酸盐(26 mg)、DMA(0.4 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时添加HATU(29 mg)、DIPEA(0.049 mL),在55 °C搅拌整夜。冷却至室温后,将反应混合物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(23 mg)。

[0259] 参考例48 乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯

通过按照参考例47的方法,使用5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)代替5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺,得到标题化合物(22 mg)。

[0260] 参考例49 乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.027 mL)、HATU(37 mg),在55 °C搅拌6小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(36 mg)。

[0261] 参考例50 乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯

向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.027 mL)、HATU(38 mg),在55 °C搅拌6小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(33 mg)。

[0262] 参考例51 乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯

向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸(16 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.021 mL)、HATU(30 mg),在50 °C搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸

乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(38 mg)。

[0263] 参考例52 乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯

向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸(22 mg)、DMA(0.3 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.026 mL)、HATU(37 mg),在55℃搅拌6小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(35 mg)。

[0264] 参考例53 乙基 N-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羧基]-N-甲基甘氨酸酯

向6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸(20 mg)、DIPEA(0.019 mL)、DMF(0.3 mL)的混合物中添加HATU(15 mg),在室温下搅拌10分钟。向其中加入乙基甲基甘氨酸酯盐酸盐(5.9 mg),在同温度下搅拌2小时。向其中添加DIPEA(0.011 mL)、HATU(15 mg),在室温下搅拌整夜。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、水、乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(9.4 mg)。

[0265] 参考例129 乙基 2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]乙酸酯

向5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-咪唑-4-甲酸(15 mg)、DMA(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,添加DIPEA(0.022 mL)、HATU(31 mg)、DMAP(0.77 mg),在同温度下搅拌整夜后,在50℃搅拌整夜。向其中追加1-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-1H-咪唑-4-甲酸(6.3 mg)、DIPEA(0.011 mL)、HATU(14 mg),在50℃搅拌7小时。冷却至室温后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥后,将溶剂在减压下蒸馏除去,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(14 mg)。

[0266] 实施例1 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯(21 mg)的乙醇(0.5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时,滴加1 M氢氧化钠水溶液(0.16 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩后,用6M盐酸中和。加入水,滤取析出的

沉淀,干燥,得到标题化合物(17 mg)。

[0267] 实施例2 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯(34 mg)的乙醇(0.5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液(0.25 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。向残留物中加入水,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(29 mg)。

[0268] 实施例3 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯(34 mg)的乙醇(0.5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液(0.25 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩后,用6M盐酸中和。加入水,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(27 mg)。

[0269] 实施例4 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸

向乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸酯(35 mg)的乙醇(0.5 mL)溶液中在室温下搅拌的同时滴加1M氢氧化钠水溶液(0.25 mL),在同温度下搅拌2.5小时。向其中追加1M氢氧化钠水溶液(0.25 mL),在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。向残留物中加入水,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(27 mg)。

[0270] 实施例5 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸

向甲基 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸酯(23 mg)、THF(0.5 mL)和水(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,加入4M氢氧化钠水溶液(0.042 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释,用6M盐酸中和。滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(18 mg)。

[0271] 实施例6 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)氨基)乙酸

向乙基 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲

基} (甲基)氨基) 乙酸酯 (33 mg)、THF (0.1 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 添加 1 M 氢氧化钠水溶液 (0.23 mL), 在同温度下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 6M 盐酸中和, 在减压下蒸馏除去溶剂。加入水, 滤取析出的沉淀, 干燥, 得到标题化合物 (21 mg)。

[0272] 实施例7 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸

向乙基 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸酯 (23 mg)、THF (0.2 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 加入 1M 氢氧化钠水溶液 (0.17 mL), 在同温度下搅拌 2 小时。将反应混合物用 6M 盐酸中和, 在减压下浓缩。加入水、1M 盐酸, 滤取析出的沉淀, 干燥, 得到标题化合物 (17 mg)。

[0273] 实施例8 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

向乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯 (30 mg)、THF (0.1 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 加入 1M 氢氧化钠水溶液 (0.22 mL), 在同温度下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 6M 盐酸中和, 在减压下浓缩。加入水、1M 盐酸, 滤取析出的沉淀, 干燥, 得到标题化合物 (24 mg)。

[0274] 实施例9 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯 (22 mg)、THF (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 加入 4M 氢氧化钠水溶液 (0.037 mL), 在同温度下搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用 6M 盐酸中和。滤取析出的沉淀, 干燥, 得到标题化合物 (18 mg)。

[0275] 实施例10 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯 (22 mg)、THF (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时, 加入 4M 氢氧化钠水溶液 (0.037 mL), 在同温度下搅拌 2 小时。将反应混合物用水稀释, 用 6M 盐酸中和。滤取析出的沉淀, 干燥, 得到标题化合物 (18 mg)。

[0276] 实施例11 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

向乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)

环己基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯 (36 mg)、THF (0.1 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液 (0.26 mL),在同温度下搅拌1.5小时。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。加入水、1M盐酸,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物 (30 mg)。

02777 实施例12 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

向乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯 (33 mg)、THF (0.1 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液 (0.23 mL),在同温度下搅拌1.5小时。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。加入水、1M盐酸,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物 (26 mg)。

02778 实施例13 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯 (38 mg)、THF (0.2 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液 (0.27 mL),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。加入水、1M盐酸,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物 (34 mg)。

02779 实施例14 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

向乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯 (35 mg)、THF (0.1 mL) 和乙醇 (0.5 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时,滴加1M氢氧化钠水溶液 (0.25 mL),在同温度下搅拌1.5小时。将反应混合物用6M盐酸中和,在减压下浓缩。加入水、1M盐酸,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物 (30 mg)。

02800 实施例27 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

向乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯 (36 mg)、THF (0.52 mL)、甲醇 (0.52 mL) 和水 (0.52 mL) 的混合物中在室温下搅拌的同时,添加氢氧化锂一水合物 (12 mg),在同温度下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,将残留物用水稀释后,用2M盐酸中和。滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物 (27 mg)。

02811 实施例40 1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基}甲基} (甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸

[步骤1]6-氯-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}哒嗪-3-甲酰胺的制造

向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(51 mg)、6-氯哒嗪-3-甲酸(16 mg)的DMF(1 mL)溶液中在室温下搅拌的同时,加入EEDQ(26 mg),在同温度下搅拌26小时。向其中在冰冷却下追加6-氯哒嗪-3-甲酸(4.9 mg)和EEDQ(7.6 mg),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水、稀盐酸、饱和食盐水依次洗涤后,用无水硫酸镁干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(34 mg)。

[0282] [步骤2]乙基 1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯的制造

向步骤1中得到的6-氯-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}哒嗪-3-甲酰胺(15 mg)、乙基氮杂环丁烷-3-甲酸酯盐酸盐(7.9 mg)、DIPEA(0.021 mL)、NMP(0.5 mL)的混合物在70℃搅拌2小时。冷却至室温后,将反应混合物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物(11 mg)。

[0283] [步骤3]1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸的制造

向步骤2中得到的乙基 1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)哒嗪-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯(11 mg)、THF(0.5 mL)和乙醇(0.5 mL)的混合物中在室温下搅拌的同时,滴加2M氢氧化钠水溶液(0.047 mL),在同温度下搅拌整夜。将反应混合物在减压下浓缩后,将残留物用水稀释,用2M盐酸中和。滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(7.5 mg)。

[0284] 实施例93 N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲磺酰基氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-甲酰胺

向3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸(40 mg)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液中在冰冷却下加入DMAP(20 mg)、EDCI(15 mg),接着加入甲磺酰胺(7.0 mg),在室温下搅拌整夜。向其中在冰冷却下追加DMAP(7.5 mg)、EDCI(5.9 mg),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用1M盐酸稀释,用乙酸乙酯萃取后,将有机层用无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去后,将残留物用反相硅胶柱色谱纯化。将溶剂在减压下蒸馏除去,向残渣中加入己烷-二乙基醚混合溶剂,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(30 mg)。

[0285] 实施例111 N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲氧基氨基甲酰基)乙

基]吡啶-2-甲酰胺

向3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸(20 mg)的DMF(0.5 mL)溶液中在室温下加入DIPEA(0.016 mL)、HATU(15 mg),在同温度下搅拌10分钟。向其中加入O-甲基羟基胺盐酸盐(3.3 mg),在室温下搅拌整夜。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压下蒸馏除去溶剂。将残留物用硅胶柱色谱纯化,将溶剂在减压下蒸馏除去后,将残渣用己烷-氯仿混合溶剂稀释,搅拌浆料后,滤取沉淀物,干燥,得到标题化合物(15 mg)。

[0286] 实施例116 5-{2-[ (环丙烷磺酰基)氨基甲酰基]乙基}-N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲酰胺

向3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸(20 mg)的THF(0.61 mL)溶液中在室温下加入CDI(10 mg),在同温度下搅拌整夜。向其中加入环丙烷磺酰胺(5.6 mg)、DBU(0.014 mL),在室温下搅拌6小时。将反应混合物用1M盐酸稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和食盐水依次洗涤后,用无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏除去后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,在减压下蒸馏除去溶剂。将残渣用己烷-氯仿混合溶剂稀释,搅拌浆料后,滤取沉淀物,干燥,得到标题化合物(19 mg)。

[0287] 实施例122 1-({[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}氨基)环丁烷-1-甲酸

向5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N<sup>7</sup>-{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N<sup>7</sup>-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺(30 mg)、5-({[1-(甲氧基羰基)环丁基]氨基}甲基)吡啶-2-甲酸2盐酸盐(27 mg)、DMA(0.61 mL)的混合物中在室温下添加DIPEA(0.047 mL)、HATU(32 mg),在55℃搅拌11小时。冷却至室温后,将反应混合物用水、碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯萃取。将有机层在减压下浓缩后,将残留物用硅胶柱色谱纯化,得到甲基1-({[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}氨基)环丁烷-1-甲酸酯(41 mg)。将其用乙醇(1.1 mL)、THF(0.18 mL)稀释,在冰冷冷却下添加2M氢氧化钠水溶液(0.14 mL),在室温下搅拌3小时。将反应混合物用2M盐酸中和后,用水稀释,滤取析出的沉淀,干燥,得到标题化合物(29 mg)。

[0288] 以下的表1~表65中示出参考例和实施例化合物。

[0289] 表中,参照参考例表示该化合物通过按照与该编号对应的参考例编号的化合物的制造方法的方法,使用对应的原料制造的。例如,参照参考例的编号为1的参考例化合物是通过按照参考例1的方法制造的。

[0290] 表中,参照实施例表示该化合物通过按照与该编号对应的实施例编号的化合物的制造方法的方法,使用对应的原料制造的。例如,参照实施例的编号为1的参考例化合物是通过按照实施例1的方法制造的。

[0291] 表中,化学名表示与该参考例和实施例的编号对应的化合物的名称。

[0292] 表中,数据表示该化合物的仪器分析数据。例如,质量分析数据(m/z值)、<sup>1</sup>H NMR数据(峰的δ(ppm))、元素分析数据(C、H、N的组成(%))等属于仪器分析数据。

[0293] [表1]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
1	1	1-[1-(乙氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺 盐酸盐	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.58 (dd, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.74 (t, 3H), 1.76-1.58 (m, 8H), 1.21 (t, 3H)
2	2	1-[1-(甲氧基甲基)环戊基]-N-甲基甲烷胺 盐酸盐	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ : 3.42 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.75 (t, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 6H)
3	3	6-氯-N <sup>4</sup> -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 303.6 (M+H) <sup>+</sup>
4	4	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 494.4 (M+H) <sup>+</sup>
5	5	2'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.4 (M+H) <sup>+</sup>
6	6	6'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 4.23 (br, 2H), 3.72 (br, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.24-1.46 (m, 13H)

[0294] [表2]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
7	7	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.3 (M+H) <sup>+</sup>
8	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.4 (M+H) <sup>+</sup>
9	9	5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 475.5 (M+H) <sup>+</sup>
10	10	5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 210.4 (M+H) <sup>+</sup>
11	11	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 224.2 (M+H) <sup>+</sup>

12	12	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-4-甲氧基吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 254.4 (M+H) <sup>+</sup>
13	13	5-[2-(乙氧基羰基)环丙基]吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 236.4 (M+H) <sup>+</sup>
14	14	6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-3-甲酸	MS (ESI+) m/z 224.4 (M+H) <sup>+</sup>

[0295] [表3]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
15	15	5-(5-乙氧基-5-氧代戊基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 252.4 (M+H) <sup>+</sup>
16	16	5-[(1R,5S,6r)-6-(甲氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基]甲基吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 277.4 (M+H) <sup>+</sup>
17	17	5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 239.4 (M+H) <sup>+</sup>
18	18	5-[4-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) <sup>+</sup>
19	19	5-[3S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 295.4 (M+H) <sup>+</sup>
20	20	6-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]嘧啶-4-甲酸	MS (ESI+) m/z 240.4 (M+H) <sup>+</sup>
21	21	5-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) <sup>+</sup>
22	22	5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)甲基]吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 240.2 (M+H) <sup>+</sup>
23	23	5-[2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 226.4 (M+H) <sup>+</sup>
24	24	5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 254.0 (M+H) <sup>+</sup>
25	25	4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 226.2 (M+H) <sup>+</sup>

[0296] [表4]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
26	26	6-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)嘧啶-4-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 227.3 (M+H) <sup>+</sup>
27	27	1-(4-乙氧基-4-氧代丁烷-2-基)-1H-咪唑-4-甲酸	MS (ESI+) m/z 227.4 (M+H) <sup>+</sup>
28	28	6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 267.0 (M+H) <sup>+</sup>
29	29	5-[1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)哌啶-4-基]吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 307.4 (M+H) <sup>+</sup>

30	30	7-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) <sup>+</sup>
31	31	6-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 279.4 (M+H) <sup>+</sup>
32	32	7-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-5,6,7,8-四氢-2,7-萘啶-3-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) <sup>+</sup>
33	33	7-(乙氧基羰基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-3-甲酸	MS (ESI+) m/z 250.4 (M+H) <sup>+</sup>
34	34	6-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 225.4 (M+H) <sup>+</sup>
35	35	5-(甲氧基羰基)-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 239.4 (M+H) <sup>+</sup>

[0297] [表5]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
36	36	5-(3-乙氧基-2-氟-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 242.1 (M+H) <sup>+</sup>
37	37	5-(4-乙氧基-4-氧代丁基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 238.1 (M+H) <sup>+</sup>
38	38	5-[(1-甲氧基-2-甲基-1-氧代丙烷-2-基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 253.1 (M+H) <sup>+</sup>
39	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 680.4 (M+H) <sup>+</sup>
40	40	乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 684.7 (M+H) <sup>+</sup>
41	41	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 680.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0298] [表6]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
-----	-------	------	----

42	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) <sup>+</sup>
43	43	甲基 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 681.9 (M+H) <sup>+</sup>
44	44	乙基 2-({6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}(甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.6 (M+H) <sup>+</sup>
45	45	乙基 4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 683.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0299] [表7]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
46	46	乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) <sup>+</sup>
47	47	乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 739.8 (M+H) <sup>+</sup>

48	47	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>
49	49	乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 708.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0300] [表8]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
50	50	乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 698.6 (M+H) <sup>+</sup>
51	51	乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 698.8 (M+H) <sup>+</sup>
52	52	乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 712.8 (M+H) <sup>+</sup>
53	53	乙基 N-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]-N-甲基甘氨酸酯	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0301] [表9]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
-----	-------	------	----

54	2	1-[1-(甲氧基甲基)环己基]-N-甲基甲烷胺 盐酸盐	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :9.16 (brs, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.62-1.39 (m, 10H)
55	3	6-氯-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 315.5 (M+H) <sup>+</sup>
56	3	6-氯-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 329.1 (M+H) <sup>+</sup>
57	3	6-氯-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 343.5 (M+H) <sup>+</sup>
58	3	6-氯-N <sup>4</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 343.2 (M+H) <sup>+</sup>
59	4	6-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-3-硝基吡啶-2,4-二胺	MS (ESI+) m/z 479.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0302] [表10]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
60	4	6'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 484.1 (M+H) <sup>+</sup>
61	4	6'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 498.7 (M+H) <sup>+</sup>
62	4	2'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 484.7 (M+H) <sup>+</sup>
63	4	2'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 498.7 (M+H) <sup>+</sup>
64	4	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0303] [表11]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
65	4	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 494.3 (M+H) <sup>+</sup>
66	4	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 454.7 (M+H) <sup>+</sup>
67	4	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 466.7 (M+H) <sup>+</sup>

68	4	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5-硝基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,6-二胺	MS (ESI+) m/z 480.6 (M+H) <sup>+</sup>
69	6	6-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基吡啶-2,3,4-三胺	MS (ESI+) m/z 449.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0304] [表12]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
70	7	6'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 454.7 (M+H) <sup>+</sup>
71	7	2'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 454.4 (M+H) <sup>+</sup>
72	6	2'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.7 (M+H) <sup>+</sup>
73	7	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) <sup>+</sup>
74	7	6'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.5 (M+H) <sup>+</sup>

[0305] [表13]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
75	6	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 424.7 (M+H) <sup>+</sup>
76	6	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 436.7 (M+H) <sup>+</sup>
77	7	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 450.6 (M+H) <sup>+</sup>
78	5	2'-环丙基-N <sup>4</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-6'-(三氟甲基)[2,4'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 464.8 (M+H) <sup>+</sup>
79	5	6'-乙氧基-N <sup>4</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>4</sup> -甲基-5'-(三氟甲基)-[2,3'-联吡啶]-4,5,6-三胺	MS (ESI+) m/z 468.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0306] [表14]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
80	8	5-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 474.6 (M+H) <sup>+</sup>
81	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 479.4 (M+H) <sup>+</sup>
82	8	5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.4 (M+H) <sup>+</sup>
83	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 479.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0307] [表15]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
84	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.7 (M+H) <sup>+</sup>
85	8	5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 493.6 (M+H) <sup>+</sup>
86	8	5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) <sup>+</sup>
87	8	5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0308] [表16]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
88	8	5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 449.6 (M+H) <sup>+</sup>
89	8	5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 461.4 (M+H) <sup>+</sup>
90	8	5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 475.5 (M+H) <sup>+</sup>
91	8	5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-N <sup>7</sup> -{[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}-N <sup>7</sup> -甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2,7-二胺	MS (ESI+) m/z 489.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0309] [表17]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
92	11	4-(3-乙氧基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 224.2 (M+H) <sup>+</sup>
93	12	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-6-甲氧基吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 254.2 (M+H) <sup>+</sup>
94	12	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-6-甲基吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 238.1 (M+H) <sup>+</sup>
95	12	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-4-甲基吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) <sup>+</sup>
96	12	5-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-3-甲基吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) <sup>+</sup>
97	11	5-(3-乙氧基-2-甲基-3-氧代丙基)吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 238.4 (M+H) <sup>+</sup>
98	16	5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 253.4 (M+H) <sup>+</sup>
99	16	5-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(乙基)氨基]甲基吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 267.5 (M+H) <sup>+</sup>

100	16	5-([1-(乙氧基羰基)环丙基]氨基)甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.2 (M+H) <sup>+</sup>
101	38	5-([1-(甲氧基羰基)环丁基]氨基)甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.4 (M+H) <sup>+</sup>
102	16	5-[(3R)-3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]甲基)吡 啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) <sup>+</sup>

[0310] [表18]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
103	16	5-[(3S)-3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]甲基)吡啶-2- 甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.5 (M+H) <sup>+</sup>
104	16	5-([3-(乙氧基羰基)-3-甲基吡咯烷-1-基]甲基)吡啶- 2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 293.5 (M+H) <sup>+</sup>
105	16	5-[(3R)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基] 甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 309.5 (M+H) <sup>+</sup>
106	16	5-[(3S)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1-基] 甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 309.5 (M+H) <sup>+</sup>
107	16	5-[(3S)-3-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡咯 烷-1-基]甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 322.4 (M+H) <sup>+</sup>
108	16	5-[(3R)-3-[(2-乙氧基-2-氧代乙基)(甲基)氨基]吡咯 烷-1-基]甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 322.4 (M+H) <sup>+</sup>
109	16	5-[[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]甲基)吡啶-2-甲酸 2 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 265.2 (M+H) <sup>+</sup>
110	16	5-[[3-(乙氧基羰基)哌啶-1-基]甲基)吡啶-2-甲酸 2盐 酸盐	MS (ESI+) m/z 293.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0311] [表19]

参 考 例	参 照 参 考 例	化合物名	数据
111	16	5-[[3-(甲氧基羰基)吗啉-4-基]甲基)吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 281.5 (M+H) <sup>+</sup>
112	16	5-[[2-(甲氧基羰基)吗啉-4-基]甲基)吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 281.4 (M+H) <sup>+</sup>
113	18	5-[3-(乙氧基羰基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 251.4 (M+H) <sup>+</sup>
114	19	5-[(3R)-3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)吡咯烷-1- 基]吡啶-2-甲酸 盐酸盐	MS (ESI+) m/z 295.4 (M+H) <sup>+</sup>
115	18	4-[2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 251.4 (M+H) <sup>+</sup>
116	27	1-[(2S)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基]-1H-咪 唑-4-甲酸	MS (ESI+) m/z 213.4 (M+H) <sup>+</sup>
117	27	1-[(2R)-3-甲氧基-2-甲基-3-氧代丙基]-1H-咪 唑-4-甲酸	MS (ESI+) m/z 213.4 (M+H) <sup>+</sup>

118	27	1-(3-乙氧基-3-氧代丙基)-1H-吡啶-3-甲酸	MS (ESI+) m/z 213.1 (M+H) <sup>+</sup>
119	34	7-(甲氧基羰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸	MS (ESI+) m/z 225.4 (M+H) <sup>+</sup>
120	16	5-([3-氟-3-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-基]甲基)吡啶-2-甲酸 2盐酸盐	MS (ESI+) m/z 283.4 (M+H) <sup>+</sup>

[0312] [表20]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
121	39	甲基 6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 638.7 (M+H) <sup>+</sup>
122	39	乙基 2-({6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}氧)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) <sup>+</sup>
123	39	甲基 4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-3-氟苯甲酸酯	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) <sup>+</sup>
124	39	乙基 5-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 653.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0313] [表21]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
125	39	乙基 2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)苯基]乙酸酯	MS (ESI+) m/z 651.7 (M+H) <sup>+</sup>

126	39	甲基 6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 642.7 (M+H) <sup>+</sup>
127	39	甲基 6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 638.6 (M+H) <sup>+</sup>
128	39	乙基 3-[5-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 680.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0314]

[表22]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
129	129	乙基 2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]乙酸酯	MS (ESI+) m/z 655.4 (M+H) <sup>+</sup>
130	129	乙基 3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 669.5 (M+H) <sup>+</sup>
131	129	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5-甲基吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.4 (M+H) <sup>+</sup>

132	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) <sup>+</sup>
-----	----	--	--

[0315] [表23]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
133	39	乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 698.8 (M+H) <sup>+</sup>
134	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) <sup>+</sup>
135	39	乙基 3-[6-({5-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 679.7 (M+H) <sup>+</sup>
136	39	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0316] [表24]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
137	39	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) <sup>+</sup>

138	39	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)氨基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 654.7 (M+H) <sup>+</sup>
139	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-4-甲基吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.4 (M+H) <sup>+</sup>
140	39	乙基 3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-3-氟苯基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 697.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0317]

[表25]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
141	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 694.7 (M+H) <sup>+</sup>
142	39	乙基 3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 684.7 (M+H) <sup>+</sup>
143	39	乙基 3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-4-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 680.9 (M+H) <sup>+</sup>

144	43	乙基 3-[3-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 669.8 (M+H) <sup>+</sup>
-----	----	---	--

[0318] [表26]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
145	39	乙基 2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]乙酸酯	MS (ESI+) m/z 666.8 (M+H) <sup>+</sup>
146	43	乙基 3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-3-甲氧基苯基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.5 (M+H) <sup>+</sup>
147	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-2-甲氧基吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 710.6 (M+H) <sup>+</sup>
148	39	乙基 2-{{2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-4-基}氧}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0319] [表27]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
149	39	乙基 1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>

150	39	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-4-甲氧基吡啶-3-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 710.7 (M+H) <sup>+</sup>
151	43	乙基 2-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)噻啉-4-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 696.7 (M+H) <sup>+</sup>
152	43	乙基 2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 669.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0320]

[表28]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
153	43	乙基 3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 683.6 (M+H) <sup>+</sup>
154	44	乙基 2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]环丙烷-1-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 692.6 (M+H) <sup>+</sup>
155	43	甲基 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 681.9 (M+H) <sup>+</sup>

156	43	乙基 2-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)嘧啶-4-基]氧}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 683.9 (M+H) <sup>+</sup>
-----	----	--	--

[0321] [表29]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
157	44	乙基 3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>
158	43	甲基 (2R)-3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸酯	MS (ESI+) m/z 669.9 (M+H) <sup>+</sup>
159	43	甲基 (2S)-3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸酯	MS (ESI+) m/z 669.9 (M+H) <sup>+</sup>

[0322] [表30]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
160	43	乙基 2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-5-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 695.6 (M+H) <sup>+</sup>

161	44	乙基 3-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>
162	44	甲基 1-{6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0323] [表31]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
163	44	乙基 1-{6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}哌啶-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) <sup>+</sup>
164	43	乙基 1-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>
165	39	乙基 1-[5-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 736.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0324] [表32]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
166	43	甲基 1-[2-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-4-基]吡咯烷-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>

167	39	乙基 3-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 706.7 (M+H) <sup>+</sup>
168	44	乙基 2-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲氧基}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 696.6 (M+H) <sup>+</sup>
169	39	甲基 1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]吡咯烷-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0325] [表33]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
170	44	乙基 3-{{4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸酯	MS (ESI+) m/z 763.8 (M+H) <sup>+</sup>
171	44	乙基 2-{{6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲基}(甲基)氨基}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.7 (M+H) <sup>+</sup>
172	44	乙基 2-{{6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲基}(甲基)氨基}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0326] [表34]

参考例	参照参考例	化合物名	数据

173	44	甲基 1-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]吡咯烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>
174	53	乙基 1-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 763.7 (M+H) <sup>+</sup>
175	53	乙基 1-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 763.7 (M+H) <sup>+</sup>
176	44	甲基 4-{[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吗啉-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 737.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0327]

[表35]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
177	44	乙基 2-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]乙酸酯	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) <sup>+</sup>
178	53	甲基 1-[6-((5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) <sup>+</sup>

179	53	乙基 2-[4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]乙酸酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) <sup>+</sup>
-----	----	---	--

[0328] [表36]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
180	53	乙基 3-[4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 792.9 (M+H) <sup>+</sup>
181	44	乙基 3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 753.7 (M+H) <sup>+</sup>
182	44	乙基 3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 749.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0329] [表37]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
183	44	甲基 (3R)-1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>

184	44	甲基 (3S)-1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>
185	44	甲基 (1R,5S,6r)-3-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 733.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0330] [表38]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
186	44	乙基 2-{{(3R)-1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基}氧}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 765.8 (M+H) <sup>+</sup>
187	44	乙基 2-{{(3S)-1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基}氧}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 765.8 (M+H) <sup>+</sup>
188	44	乙基 2-{{(3R)-1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]吡咯烷-3-基}氧}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 751.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0331] [表39]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
-----	-------	------	----

189	44	乙基 2-[(3S)-1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]吡咯烷-3-基]氧)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 751.8 (M+H) <sup>+</sup>
190	44	乙基 2-[(3R)-1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基]吡咯烷-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) <sup>+</sup>
191	44	乙基 2-[(3S)-1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基]吡咯烷-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 778.8 (M+H) <sup>+</sup>

[0332] [表40]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
192	43	乙基 2-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 695.8 (M+H) <sup>+</sup>
193	44	乙基 1-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)氨基)环丙烷-1-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) <sup>+</sup>
194	44	乙基 2-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(乙基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 723.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0333] [表41]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
195	44	乙基 1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲基}-3-甲基吡咯烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 749.4 (M+H) <sup>+</sup>
196	44	甲基 4-{{6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲基}吗啉-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 741.8 (M+H) <sup>+</sup>
197	44	乙基 1-{{6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}甲基}氨基)环丙烷-1-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 735.4 (M+H) <sup>+</sup>
198	39	乙基 4-{{6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}丁酸酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0334] [表42]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
199	39	乙基 4-{{6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}丁酸酯	MS (ESI+) m/z 694.3 (M+H) <sup>+</sup>
200	43	乙基 2-{{6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}(甲基)氨基}乙酸酯	MS (ESI+) m/z 695.3 (M+H) <sup>+</sup>

201	43	乙基 2-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.3 (M+H) <sup>+</sup>
202	43	乙基 2-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 713.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0335] [表43]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
203	39	乙基 4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 708.4 (M+H) <sup>+</sup>
204	39	乙基 4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) <sup>+</sup>
205	39	乙基 4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 680.3 (M+H) <sup>+</sup>
206	39	乙基 4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[3-甲氧基-2,2-二甲基丙基](甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 668.6 (M+H) <sup>+</sup>

[0336] [表44]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
207	43	乙基 2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.4 (M+H) <sup>+</sup>

208	43	乙基 2-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基)(甲基)氨基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 713.8 (M+H) <sup>+</sup>
209	44	乙基 3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基)-2-氟丙酸酯	MS (ESI+) m/z 698.3 (M+H) <sup>+</sup>
210	39	乙基 5-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基)戊酸酯	MS (ESI+) m/z 708.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0337] [表45]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
211	39	乙基 2-{2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]乙氧基)乙酸酯	MS (ESI+) m/z 710.6 (M+H) <sup>+</sup>
212	39	乙基 4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基)氧}丁酸酯	MS (ESI+) m/z 710.3 (M+H) <sup>+</sup>
213	39	乙基 4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) <sup>+</sup>
214	39	乙基 4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸酯	MS (ESI+) m/z 712.3 (M+H) <sup>+</sup>

[0338] [表46]

参考例	参照参考例	化合物名	数据
215	39	乙基 3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸酯	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) <sup>+</sup>
216	44	甲基 2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}氨基)-2-甲基丙酸酯	MS (ESI+) m/z 709.4 (M+H) <sup>+</sup>
217	39	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸	MS (ESI+) m/z 741.2 (M+H) <sup>+</sup>
218	44	甲基 1-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}-3-氟吡咯烷-3-甲酸酯	MS (ESI+) m/z 739.4 (M+H) <sup>+</sup>

[0339]

[表47]

实施例	参照实施例	化合物名
1	1	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
2	2	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
3	3	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
4	4	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-甲基丙酸
5	5	2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸

6	6	2-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)氨基)乙酸
7	7	4-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸

[0340] [表48]

实施例	参照实施例	化合物名
8	8	4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
9	9	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸
10	10	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸
11	11	4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
12	12	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
13	13	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
14	14	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
15	2	6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸

[0341] [表49]

实施例	参照实施例	化合物名
16	2	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]氧)乙酸
17	2	4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-氟苯甲酸

18	2	5-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-甲酸
19	2	2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)苯基]乙酸
20	2	6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸
21	2	6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-甲酸
22	2	3-[5-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-2-基]丙酸
23	2	2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]乙酸

[0342]

[表50]

实施例	参照实施例	化合物名
24	2	3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丙酸
25	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-5-甲基吡啶-3-基]丙酸
26	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
27	27	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
28	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
29	2	3-[6-({5-[4-环丙基-3-(三氟甲基)苯基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
30	2	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸

31	2	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
----	---	---

[0343] [表51]

实施例	参照实施例	化合物名
32	2	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]}-7-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)氨基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
33	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-甲基吡啶-3-基]丙酸
34	2	3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-氟苯基]丙酸
35	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基]丙酸
36	2	3-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]丙酸
37	2	3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-4-基]丙酸
38	2	3-[3-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-基]丙酸
39	2	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]乙酸

[0344] [表52]

实施例	参照实施例	化合物名
40	40	1-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸
41	2	3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-3-甲氧基苯基]丙酸
42	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-2-甲氧基吡啶-3-基]丙酸

43	2	2-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-4-基]氧)乙酸
44	2	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]氮杂环丁烷-3-甲酸
45	2	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-4-甲氧基吡啶-3-基]丙酸
46	2	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)噻啶-4-基](甲基)氨基)乙酸
47	2	2-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丙酸

[0345]

[表53]

实施例	参照实施例	化合物名
48	2	3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]丁酸
49	2	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]环丙烷-1-甲酸
50	5	2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸
51	2	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)噻啶-4-基]氧)乙酸
52	5	3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-6-基]丙酸
53	7	(2R)-3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸
54	7	(2S)-3-[4-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1H-咪唑-1-基]-2-甲基丙酸

[0346]

[表54]

实施例	参照实施例	化合物名
-----	-------	------

55	5	2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-5-甲酸
56	5	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸
57	6	1-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)吡咯烷-2-甲酸
58	6	1-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)哌啶-3-甲酸
59	6	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸
60	6	1-[5-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-2-基]哌啶-4-甲酸

[0347] [表55]

实施例	参照实施例	化合物名
61	6	1-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-4-基]吡咯烷-2-甲酸
62	5	3-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢异喹啉-7-甲酸
63	6	2-([6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲氧基)乙酸
64	6	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]吡咯烷-2-甲酸
65	6	3-{4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]哌啶-1-基}丙酸
66	6	2-([6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)氨基)乙酸
67	6	2-([6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)(甲基)氨基)乙酸

[0348] [表56]

实施例	参照实施例	化合物名
68	6	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]吡咯烷-3-甲酸
69	6	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-3-甲酸
70	6	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-4-甲酸
71	1	4-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吗啉-2-甲酸
72	9	2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]乙酸
73	1	1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌啶-2-甲酸
74	1	2-{1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]-N-甲基甲酰胺}乙酸

[0349]

[表57]

实施例	参照实施例	化合物名
75	1	2-{4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基}乙酸
76	1	3-{4-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-羰基]哌嗪-1-基}丙酸
77	1	3-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸
78	1	3-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)-1,2,3,4-四氢-2,7-萘啶-2-基]丙酸
79	1	(3R)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-甲酸
80	1	(3S)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-甲酸

81	1	(1R,5S,6r)-3-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酸
----	---	--

[0350]

[表58]

实施例	参照实施例	化合物名
82	1	2-{[(3R)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基]氧}乙酸
83	1	2-{[(3S)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基]氧}乙酸
84	1	2-{[(3R)-1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]吡咯烷-3-基]氧}乙酸
85	1	2-{[(3S)-1-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]吡咯烷-3-基]氧}乙酸
86	1	2-{[(3R)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基](甲基)氨基}乙酸
87	1	2-{[(3S)-1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}吡咯烷-3-基](甲基)氨基}乙酸
88	1	2-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基}乙酸

[0351]

[表59]

实施例	参照实施例	化合物名
89	1	1-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}氨基)环丙烷-1-甲酸
90	1	2-({[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}(乙基)氨基}乙酸
91	1	1-{[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}-3-甲基吡咯烷-3-甲酸

92	1	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基]吗啉-3-甲酸
93	93	N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲磺酰基氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-甲酰胺
94	1	1-({[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基}氨基)环丙烷-1-甲酸
95	8	4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

[0352] [表60]

实施例	参照实施例	化合物名
96	8	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
97	8	2-({[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸
98	8	2-({[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸
99	8	2-({[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基](甲基)氨基)乙酸
100	8	4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
101	8	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
102	8	4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-({[1-(甲氧基甲基)环丁基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
103	8	4-[6-({5-[2-环丙基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]-7-[3-(甲氧基-2,2-二甲基丙基)(甲基)氨基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

[0353] [表61]

实施例	参照实施例	化合物名
-----	-------	------

104	8	2-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}(甲基)氨基}乙酸
105	8	2-{{6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环己基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}(甲基)氨基}乙酸
106	93	N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(三氟甲磺酰基氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-甲酰胺
107	93	N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[丙烷-2-磺酰基]氨基甲酰基}乙基}吡啶-2-甲酰胺
108	93	N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[二甲基氨磺酰基]氨基甲酰基}乙基}吡啶-2-甲酰胺
109	93	N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[3-(甲磺酰基氨基甲酰基)丙基]吡啶-2-甲酰胺
110	1	3-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]-2-氟丙酸

[0354]

[表62]

实施例	参照实施例	化合物名
111	111	N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲氧基氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-甲酰胺
112	8	5-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]戊酸
113	8	2-{{2-[6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}乙氧基}乙酸
114	8	4-{{6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基}氧}丁酸
115	1	4-[6-({5-[2-乙氧基-6-(三氟甲基)吡啶-4-基]}-7-({[1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸
116	116	5-{2-[环丙烷磺酰基]氨基甲酰基}乙基}-N-{{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]}-7-({[1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基}(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲酰胺

117	116	5-{2-[ (二甲基氨磺酰基)氨基甲酰基]乙基}-N-{5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}吡啶-2-甲酰胺
118	1	4-[6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(乙氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]丁酸

[0355] [表63]

实施例	参照实施例	化合物名
119	8	3-[2-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸
120	1	2-({6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)氨基)-2-甲基丙酸
121	116	N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-{2-[ (甲基氨磺酰基)氨基甲酰基]乙基}吡啶-2-甲酰胺
122	122	1-({6-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)氨基)环丁烷-1-甲酸
123	116	N-{5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}-5-[2-(甲基氨基甲酰基)乙基]吡啶-2-甲酰胺
124	8	3-[2-({5-[6-乙氧基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环己基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基]丙酸
125	1	1-({6-({5-[6-环丙基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]-7-([1-(甲氧基甲基)环戊基]甲基)(甲基)氨基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基}氨基甲酰基)吡啶-3-基]甲基)-3-氟吡咯烷-3-甲酸

[0356] [表64]

实施例	数据	实施例	数据
1	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) <sup>+</sup>	3 3	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) <sup>+</sup>
2	MS (ESI+) m/z 656.6 (M+H) <sup>+</sup>	3 4	MS (ESI+) m/z 669.6 (M+H) <sup>+</sup>
3	MS (ESI+) m/z 652.6 (M+H) <sup>+</sup>	3 5	MS (ESI+) m/z 666.6 (M+H) <sup>+</sup>
4	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) <sup>+</sup>	3 6	MS (ESI+) m/z 656.8 (M+H) <sup>+</sup>
5	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) <sup>+</sup>	3 7	MS (ESI+) m/z 652.8 (M+H) <sup>+</sup>
6	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) <sup>+</sup>	3 8	MS (ESI+) m/z 641.8 (M+H) <sup>+</sup>
7	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) <sup>+</sup>	3 9	MS (ESI+) m/z 638.4 (M+H) <sup>+</sup>
8	MS (ESI+) m/z 666.9 (M+H) <sup>+</sup>	4 0	MS (ESI+) m/z 698.7 (M+H) <sup>+</sup>
9	MS (ESI+) m/z 711.8 (M+H) <sup>+</sup>	4 1	MS (ESI+) m/z 681.4 (M+H) <sup>+</sup>
1 0	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>	4 2	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) <sup>+</sup>
1 1	MS (ESI+) m/z 680.6 (M+H) <sup>+</sup>	4 3	MS (ESI+) m/z 654.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 2	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) <sup>+</sup>	4 4	MS (ESI+) m/z 679.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 3	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) <sup>+</sup>	4 5	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 4	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) <sup>+</sup>	4 6	MS (ESI+) m/z 668.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 5	MS (ESI+) m/z 624.7 (M+H) <sup>+</sup>	4 7	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) <sup>+</sup>
1 6	MS (ESI+) m/z 654.6 (M+H) <sup>+</sup>	4 8	MS (ESI+) m/z 655.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 7	MS (ESI+) m/z 641.6 (M+H) <sup>+</sup>	4 9	MS (ESI+) m/z 664.7 (M+H) <sup>+</sup>
1 8	MS (ESI+) m/z 625.6 (M+H) <sup>+</sup>	5 0	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) <sup>+</sup>
1 9	MS (ESI+) m/z 637.6 (M+H) <sup>+</sup>	5 1	MS (ESI+) m/z 655.6 (M+H) <sup>+</sup>
2 0	MS (ESI+) m/z 628.6 (M+H) <sup>+</sup>	5 2	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) <sup>+</sup>
2 1	MS (ESI+) m/z 624.6 (M+H) <sup>+</sup>	5 3	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) <sup>+</sup>
2 2	MS (ESI+) m/z 652.7 (M+H) <sup>+</sup>	5 4	MS (ESI+) m/z 655.9 (M+H) <sup>+</sup>
2 3	MS (ESI+) m/z 627.4 (M+H) <sup>+</sup>	5 5	MS (ESI+) m/z 667.6 (M+H) <sup>+</sup>
2 4	MS (ESI+) m/z 641.4 (M+H) <sup>+</sup>	5 6	MS (ESI+) m/z 707.6 (M+H) <sup>+</sup>
2 5	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) <sup>+</sup>	5 7	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>
2 6	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) <sup>+</sup>	5 8	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>
2 7	MS (ESI+) m/z 670.5 (M+H) <sup>+</sup>	5 9	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>
2 8	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) <sup>+</sup>	6 0	MS (ESI+) m/z 708.7 (M+H) <sup>+</sup>
2 9	MS (ESI+) m/z 651.7 (M+H) <sup>+</sup>	6 1	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) <sup>+</sup>
3 0	MS (ESI+) m/z 666.7 (M+H) <sup>+</sup>	6 2	MS (ESI+) m/z 678.7 (M+H) <sup>+</sup>
3 1	MS (ESI+) m/z 638.7 (M+H) <sup>+</sup>	6 3	MS (ESI+) m/z 668.5 (M+H) <sup>+</sup>
3 2	MS (ESI+) m/z 626.5 (M+H) <sup>+</sup>	6 4	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>

[0357] [表65]

实施例	数据	实施例	数据
6 5	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>	9 6	MS (ESI+) m/z 670.3 (M+H) <sup>+</sup>
6 6	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) <sup>+</sup>	9 7	MS (ESI+) m/z 667.4 (M+H) <sup>+</sup>
6 7	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) <sup>+</sup>	9 8	MS (ESI+) m/z 681.3 (M+H) <sup>+</sup>
6 8	MS (ESI+) m/z 721.7 (M+H) <sup>+</sup>	9 9	MS (ESI+) m/z 685.3 (M+H) <sup>+</sup>
6 9	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 0	MS (ESI+) m/z 680.3 (M+H) <sup>+</sup>
7 0	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 1	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) <sup>+</sup>
7 1	MS (ESI+) m/z 723.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 2	MS (ESI+) m/z 652.5 (M+H) <sup>+</sup>
7 2	MS (ESI+) m/z 693.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 3	MS (ESI+) m/z 640.5 (M+H) <sup>+</sup>
7 3	MS (ESI+) m/z 735.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 4	MS (ESI+) m/z 681.6 (M+H) <sup>+</sup>
7 4	MS (ESI+) m/z 695.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 5	MS (ESI+) m/z 685.4 (M+H) <sup>+</sup>
7 5	MS (ESI+) m/z 750.6 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 6	MS (ESI+) m/z 783.6 (M+H) <sup>+</sup>
7 6	MS (ESI+) m/z 764.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 7	MS (ESI+) m/z 757.7 (M+H) <sup>+</sup>
7 7	MS (ESI+) m/z 725.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 8	MS (ESI+) m/z 758.7 (M+H) <sup>+</sup>
7 8	MS (ESI+) m/z 721.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 0 9	MS (ESI+) m/z 743.3 (M+H) <sup>+</sup>
7 9	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 0	MS (ESI+) m/z 670.4 (M+H) <sup>+</sup>
8 0	MS (ESI+) m/z 707.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 1	MS (ESI+) m/z 681.7 (M+H) <sup>+</sup>
8 1	MS (ESI+) m/z 719.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 2	MS (ESI+) m/z 680.4 (M+H) <sup>+</sup>
8 2	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 3	MS (ESI+) m/z 682.6 (M+H) <sup>+</sup>
8 3	MS (ESI+) m/z 737.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 4	MS (ESI+) m/z 682.7 (M+H) <sup>+</sup>
8 4	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 5	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) <sup>+</sup>
8 5	MS (ESI+) m/z 723.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 6	MS (ESI+) m/z 755.3 (M+H) <sup>+</sup>
8 6	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 7	MS (ESI+) m/z 776.3 (M+H) <sup>+</sup>
8 7	MS (ESI+) m/z 750.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 8	MS (ESI+) m/z 684.3 (M+H) <sup>+</sup>
8 8	MS (ESI+) m/z 667.7 (M+H) <sup>+</sup>	1 1 9	MS (ESI+) m/z 695.6 (M+H) <sup>+</sup>
8 9	MS (ESI+) m/z 693.4 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 0	MS (ESI+) m/z 695.4 (M+H) <sup>+</sup>
9 0	MS (ESI+) m/z 695.5 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 1	MS (ESI+) m/z 744.5 (M+H) <sup>+</sup>
9 1	MS (ESI+) m/z 721.5 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 2	MS (ESI+) m/z 725.5 (M+H) <sup>+</sup>
9 2	MS (ESI+) m/z 727.8 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 3	MS (ESI+) m/z 665.6 (M+H) <sup>+</sup>
9 3	MS (ESI+) m/z 729.6 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 4	MS (ESI+) m/z 713.3 (M+H) <sup>+</sup>
9 4	MS (ESI+) m/z 707.5 (M+H) <sup>+</sup>	1 2 5	MS (ESI+) m/z 725.8 (M+H) <sup>+</sup>
9 5	MS (ESI+) m/z 666.4 (M+H) <sup>+</sup>		

[0358] 以下示出用于本发明的化合物的生物试验例。

[0359] 各实施例的化合物的药理活性通过以下的试验研究。要说明的是，以下的说明中有时将各实施例的化合物称为各“受试化合物”。

[0360] <试验例1:M3 PAM活性的评价>

将导入人毒蕈碱M3受体基因(GenBank登录号:NM\_000740.2)稳定表达M3受体的CHO-K1细胞(以下有时称为“M3R表达细胞”)在37℃、5%CO<sub>2</sub>的条件下使用增殖培养基进行继代培养。作为增殖培养基,使用包含最终浓度10%的灭活胎牛血清(Cat.No.172012、Sigma公司制)、最终浓度2mM的GlutaMAX(注册商标)(Cat.No.35050、GIBCO公司制)、最终浓度20U/mL的青霉素和20μg/mL的链霉素(青霉素-链霉素混合溶液、Cat.No.26253-84、nacalaitesque株式会社制)、最终浓度0.2mg/mL的G418(Cat.No.16513-26、nacalaitesque株式会社制)的alpha Modified Eagle Minimum Essential Medium(α-MEM、D8042、Sigma公司

制)。

[0361] 测定细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度的前一天,在增殖培养基中悬浮M3R表达细胞,以40,000个/孔播种在黑色透明底的96孔板(Cat.No.215006、Porvair Sciences公司制)上。将播种在96孔板上的M3R表达细胞在37℃、5%CO<sub>2</sub>的条件下培养一晚。

[0362] 使用钙测定分析试剂盒(Screen QuestFluo-8 Medium Removal Calcium Assay Kit、Cat.No.36309、AAT Bioquest公司制),按照所附的说明书测定M3R表达细胞内的Ca<sup>2+</sup>浓度。在测定日除去增殖培养基,在96孔板中加入100μL/孔的加样缓冲液,在37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下培养30分钟后,在室温下静置30分钟。由此,在M3R表达细胞上负载可见光激发的钙指示剂(Fluo-8(注册商标)、AAT Bioquest公司制)。作为加样缓冲液,使用含有钙指示剂的缓冲液。作为缓冲液,使用含有最终浓度20 mM的HEPES(Cat.No.340-01371、株式会社同仁化学研究所制)和最终浓度2.5 mM的probenecid(165-15472、和光纯药株式会社制)的pH7.4的Hanks平衡盐类溶液(HBSS缓冲液)。要说明的是,Hanks平衡盐类溶液是将10×HBSS(Cat.No.14065-056、GIBCO公司制)用超纯水稀释10倍制备的。

[0363] 然后,将96孔板转移至荧光筛选系统(FLIPR TETRA(注册商标)、Molecular Devices公司制)中,测定受试化合物导致的细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度依赖性的荧光强度。要说明的是,荧光强度的测定中,使激发波长为470 nm-495 nm、荧光波长为515 nm-575 nm。

[0364] 向96孔板中添加含有受试化合物的介质或仅介质,测定2分钟荧光强度。作为介质使用HBSS缓冲液。要说明的是,受试化合物溶解在二甲基亚砷中后加入HBSS缓冲液中。此时,使二甲基亚砷的最终浓度为2.5%。另外,使受试化合物的最终浓度在0μM~30μM的范围变化。然后,添加给与最大活性的约20%的作用的EC<sub>20</sub>(20 % Effective Concentration)的乙酰胆碱,测定荧光强度1分钟。此时,EC<sub>20</sub>为约10nM~30 nM的范围。

[0365] 以仅添加HBSS缓冲液代替受试化合物并添加最终浓度100μM的乙酰胆碱时的荧光强度Lb为100%,以在EC<sub>20</sub>的乙酰胆碱存在下仅添加HBSS缓冲液代替受试化合物时的荧光强度La为0%。另外,以添加受试化合物时的荧光强度为Lc,通过下式(1)算出受试化合物导致的荧光强度的增强率Gr(单位:%)。基于增强率Gr评价受试化合物的M3 PAM活性。

[0366] 
$$Gr=100 \times (Lc-La) / (Lb-La) \cdots (1)$$

基于受试化合物的各浓度下的增强率Gr使用统计程序(SAS系统、SAS Institute Japan),通过逻辑斯谛式推定增强率Gr的EC<sub>50</sub>(50% Effective Concentration)。本试验的结果示于表66~表68。增强率Gr的EC<sub>50</sub>越低则判定M3 PAM活性越高。

[0367] [表66]

受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)	受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)
1	3.01	26	10.0
2	8.78	27	11.1
3	9.46	28	4.12
4	10.9	29	22.4
5	2.37	30	8.00
6	2.75	31	21.9
7	1.20	32	29.6
8	9.96	33	14.6
9	5.77	34	28.7
10	17.5	35	18.6
11	5.15	36	30.1
12	13.5	37	37.5
13	7.50	38	74.0
14	8.40	39	11.2
15	3.52	40	7.16
16	1.27	41	24.6
17	5.95	42	19.9
18	0.578	43	4.50
19	48.9	44	8.60
20	2.90	45	5.38
21	8.40	46	3.87
22	21.2	47	6.09
23	2.90	48	4.26
24	1.29	49	7.57
25	14.1	50	9.89

[0368] [表67]

受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)	受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)
51	6.34	76	2.04
52	13.7	77	11.8
53	5.42	78	9.78
54	2.02	79	9.20
55	5.93	80	8.80
56	14.2	81	9.31
57	4.35	82	2.99
58	10.4	83	2.11
59	88.8	84	10.6
60	65.3	85	7.95
61	7.79	86	2.47
62	6.52	87	3.81
63	1.36	88	5.12
64	5.38	89	4.02
65	14.9	90	6.38
66	9.28	91	12.9
67	2.60	92	3.62
68	1.69	93	0.383
69	2.83	94	7.44
70	2.76	95	9.70
71	2.88	96	14.8
72	7.92	97	8.19
73	1.79	98	6.59
74	1.93	99	7.51
75	0.728	100	23.3

[0369] [表68]

受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)	受试化合物 (实施例编号)	EC <sub>50</sub> (nM)
101	9.46	114	3.40
102	27.2	115	12.9
103	26.8	116	2.60
104	4.71	117	4.30
105	4.80	118	7.30
106	1.60	119	1.40
107	1.80	120	3.40
108	1.60	121	0.70 0
109	1.10	122	5.60
110	0.800	123	13.8
111	7.70	124	32.2
112	10.5	125	1.53
113	1.50		

[0370] 如表66~表68所示,受试化合物均示出高的M3 PAM活性。

[0371] 要说明的是,在不存在乙酰胆碱的条件下单独添加受试化合物时荧光强度不上升。由此可知,受试化合物不表现M3受体激动剂活性。

[0372] <试验例2:在麻醉大鼠骨盆神经电刺激诱发膀胱内压上升中的作用>

作为In vivo的神经刺激依存性膀胱收缩的作用,通过以下的方法测定受试化合物对采用大鼠的骨盆神经电刺激诱发膀胱内压上升的作用。

[0373] 给SD系雌性大鼠(日本SLC株式会社)皮下给与1200 mg/kg的聚氨酯(和光纯药工业株式会社)进行麻醉,然后沿正中中线切开大鼠的下腹部。将两侧的尿管结扎切断后,从外尿道口将膀胱内压测定用的插管(PE-60、BECTON DICKINSON公司制)插入膀胱内,用缝合线固定。通过插入膀胱内的插管注入约200 μL的生理食盐水后,将另一方接在压力传感器上测定膀胱内压。

[0374] 在实体显微镜观察下剥离大鼠膀胱附近的骨盆神经,留置神经刺激用电极(K2-14015M-PT、株式会社Brain Science idea制)。在大鼠的腹腔内充满液体石蜡(26114-75、nacalai tesque株式会社制)。经过术后稳定期后,使用电刺激装置(SEN-7203、日本光电工业株式会社制)对骨盆神经进行电刺激引起膀胱内压上升。此时,使刺激频率为8Hz、脉冲宽度为0.3m秒,刺激时间为10秒。调整电刺激装置的电压,使膀胱内压的上升幅度为10V刺激时的约50%~70%。

[0375] 然后,重复间隔10分钟的电刺激,电刺激导致的膀胱内压上升稳定3次以上后,将受试化合物(施与量0.3mg/kg)、地斯的明溴化物(施与量 0.03、0.1 mg/kg)或介质通过留置在大腿静脉的插管以1.0 mL/kg进行单次静脉内施与,测定受试化合物对膀胱内压上升的作用1小时。作为介质使用生理食盐水,受试化合物溶解在二甲基亚砷中后加入介质中。

此时,使二甲基亚砷的最终浓度为10%。

[0376] 将反应数据(膀胱内压)通过数据收集·分析系统(PowerLab(注册商标)、ADInstruments公司制)导入个人计算机,通过分析软件(LabChart(注册商标)、ADInstruments公司制)进行分析。算出对于各电刺激的膀胱内压上升的AUC(膀胱内压的推移的曲线下面积),通过下式(2)算出相对于施与受试化合物前的值(AUC)的变化率Rc(单位:%)。式(2)中,Ab表示施与受试化合物前的AUC,Aa表示受试化合物施与后的AUC。另外,将受试化合物给与后1小时中的最大作用(最大的变化率Rc)作为受试化合物的作用。变化率Rc越大,增强膀胱收缩力的作用越大,膀胱内压上升作用越大。本试验的结果示于表69。

[0377]  $Rc=100 \times (Aa - Ab) / Ab \cdots (2)$ 。

[0378] [表69]

受试化合物 (实施例编号)	变化率 (%)	受试化合物 (实施例编号)	变化率 (%)
1	55.3	9	44.0
2	36.5	10	33.7
3	28.5	11	80.7
4	89.5	12	53.4
5	49.1	13	113.3
6	55.1	14	70.4
7	41.8	49	43.6
8	85.7	53	50.2

[0379] 受试化合物均显示膀胱收缩力增强作用。要说明的是,地斯的明臭化物也显示膀胱收缩力增强作用,但是在0.1 mg/kg下观察到尼古丁性的副作用(纤维束收缩)。

[0380] 另外,本试验中评价的受试化合物在不给与大鼠电刺激的状态下均未引起膀胱内压上升。由此确认受试化合物单独不显示膀胱内压上升作用。

[0381] 由以上可确认表69中记载的受试化合物在大鼠中受试化合物单独不显示膀胱内压上升作用,但具有增强骨盆神经电刺激诱发膀胱内压上升的作用。

[0382] 进一步地,受试化合物单独对M3受体不显示激动剂作用,但具有神经刺激依存性的膀胱收缩增强作用。由此,通过具有M3 PAM活性的受试化合物在生理条件下可增强M3受体的信号水平,对与M3受体相关的疾病的治疗有希望。另外,受试化合物有可能避开现有的药剂(例如地斯的明溴化物)中所报告的源自胆碱能的副作用(胆碱能危象),成为安全性更优异的治疗药。

[0383] <试验例3:在大鼠腰椎管狭窄症模型中的作用>

对8周龄的SD系雌性大鼠(日本クレア株式会社)腹腔内施与40 mg/kg的氯胺酮(ケタラル(注册商标)、第一三共株式会社制)和5 mg/kg的噻拉嗪(セラクター(注册商标)、バイエル药品株式会社制)的混合麻醉,将大鼠麻醉。在麻醉下切开大鼠的背部,露出第5腰椎弓和第6腰椎弓。

[0384] 在第5腰椎弓中穿直径约1.5 mm的孔,将硅橡胶(株式会社コクコ`制)的小片插入

第5腰椎与第6腰椎之间的硬膜外腔。由此压迫大鼠的马尾神经。将压迫了马尾神经的大鼠以下有时称为处置大鼠。要说明的是,小片形成为长3.5 mm、宽5.0 mm、厚0.5 mm。插入小片后缝合切开部分将切开部分闭合。然后,对处置大鼠全身给与抗生物质(注射用氨苄西林、每只100 mg、明治制菓株式会社制)。

[0385] 马尾神经压迫处置2周后,对处置大鼠口服给与一定量的注射用水(以下称为“水”)负荷后,将处置大鼠放入代谢笼(株式会社夏目制作所制),测定从水负荷开始6小时内的排尿量。水负荷1小时前将溶解在0.5%甲基纤维素水溶液(介质)中的受试化合物、地斯的明溴化物或仅介质单次经口给与处置大鼠。通过电子天平(GX-200、株式会社エー・アンド・デイ制)测定排尿量,通过数据收集·分析系统(PowerLab(注册商标)、ADInstruments公司制)导入个人计算机,通过分析用软件(LabChart(注册商标)、ADInstruments公司制)分析。要说明的是,代谢笼的大小为宽230 mm、长220 mm、高150 mm。

[0386] 评价水负荷后6小时的总排尿量。进一步地,水负荷开始6小时后将处置大鼠从代谢笼拿出,用手指对处置大鼠的下腹部进行指压排尿,测定残尿量。

[0387] 如试验例1和试验例2所记载的,本发明化合物显示M3 PAM活性,对in vivo模型有效,因此作为例如膀胱活动低下、低张力膀胱、无收缩膀胱、排尿肌活动低下和神经原性膀胱中的排尿障碍、蓄尿障碍的预防剂或治疗剂是有用的。

[0388] 制剂例1

片剂(内服片)

处方1片80 mg中

实施例1的本发明化合物	5.0 mg
玉米淀粉	46.6 mg
结晶纤维素	24.0 mg
甲基纤维素	4.0 mg
硬脂酸镁	0.4 mg

将该比例的混合粉末通过通常的方法进行压片成型制成内服片。

[0389] 产业实用性

本发明化合物或其医药上允许的盐显示M3 PAM活性,因此作为与M3受体相关的膀胱·泌尿系统疾病中的排尿障碍或蓄尿障碍、青光眼或糖尿病的预防剂或治疗剂是有用的。