



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108349940 B

(45) 授权公告日 2021.08.13

(21) 申请号 201680060019.2

(22) 申请日 2016.10.03

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108349940 A

(43) 申请公布日 2018.07.31

(30) 优先权数据
62/241,184 2015.10.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.04.13

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/055096 2016.10.03

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2017/066014 EN 2017.04.20

(73) 专利权人 淄博百极常生制药有限公司
地址 255430 山东省淄博市临淄区临淄大道786号临淄区创业孵化基地第23层2306房间
专利权人 中国科学院上海药物研究所

(72) 发明人 廖希斌 李佳 吕志俭 周宇波
高安慧

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 陈卓

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 102918040 A, 2013.02.06

CN 1436079 A, 2003.08.13

WO 9413659 A1, 1994.06.23

US 4144341 A, 1979.03.13

US 3759933 A, 1973.09.18

US 2013197014 A1, 2013.08.01

CN 106459049 A, 2017.02.22

CN 105753863 A, 2016.07.13

WO 2013113097 A1, 2013.08.08

US 2015094299 A1, 2015.04.02

Reddouane Achour, et al..SYNTHESES

DES BENZIMIDAZOLO[1,12-a] BENZIMIDAZOLES A PARTIR DES BENZODIAZEPINE-1150NES-2.

《Bull. SOC. Chim. Belg.》.1987,787-792.

Jipan Yu, et al..Metal-Free Oxidative C-H Amidation of N,N'-Diaryllureas with PhI(OAc)₂: Synthesis of Benzimidazol-2-one Derivatives.《Eur. J. Org. Chem.》.2015, 5869-5875.

审查员 秦雪

权利要求书21页 说明书103页

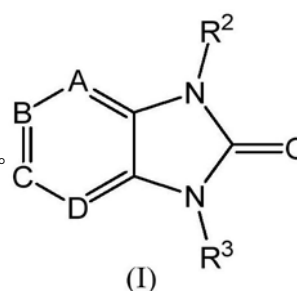
(54) 发明名称

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

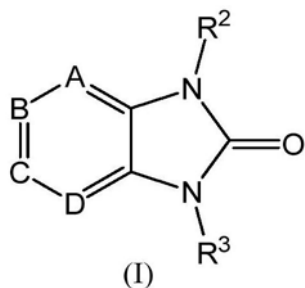
(57) 摘要

本发明涉及布鲁顿的酪氨酸激酶抑制剂,制备这些抑制剂的方法,以及含有这样的抑制剂的药物组合物。本发明提供具有以下结构式(I)的化合物,其异构体或互变异构体,药物活性代谢物,药学上可接受的制剂混合物,或其药学上可

接受的前体药物。



1. 一种具有以下结构式 (I) 的化合物:



式 (I)

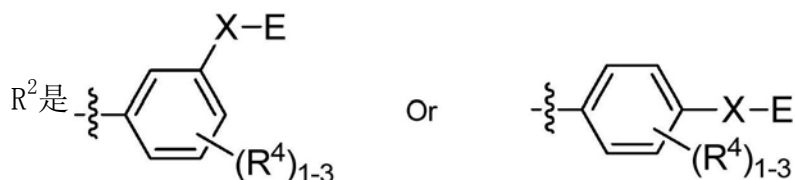
其中:

A是CR¹;

B为N;

C和D为CH;

R¹是H, OH, CN, -NHOH或CONH₂;



-X-E是下列条件之一:

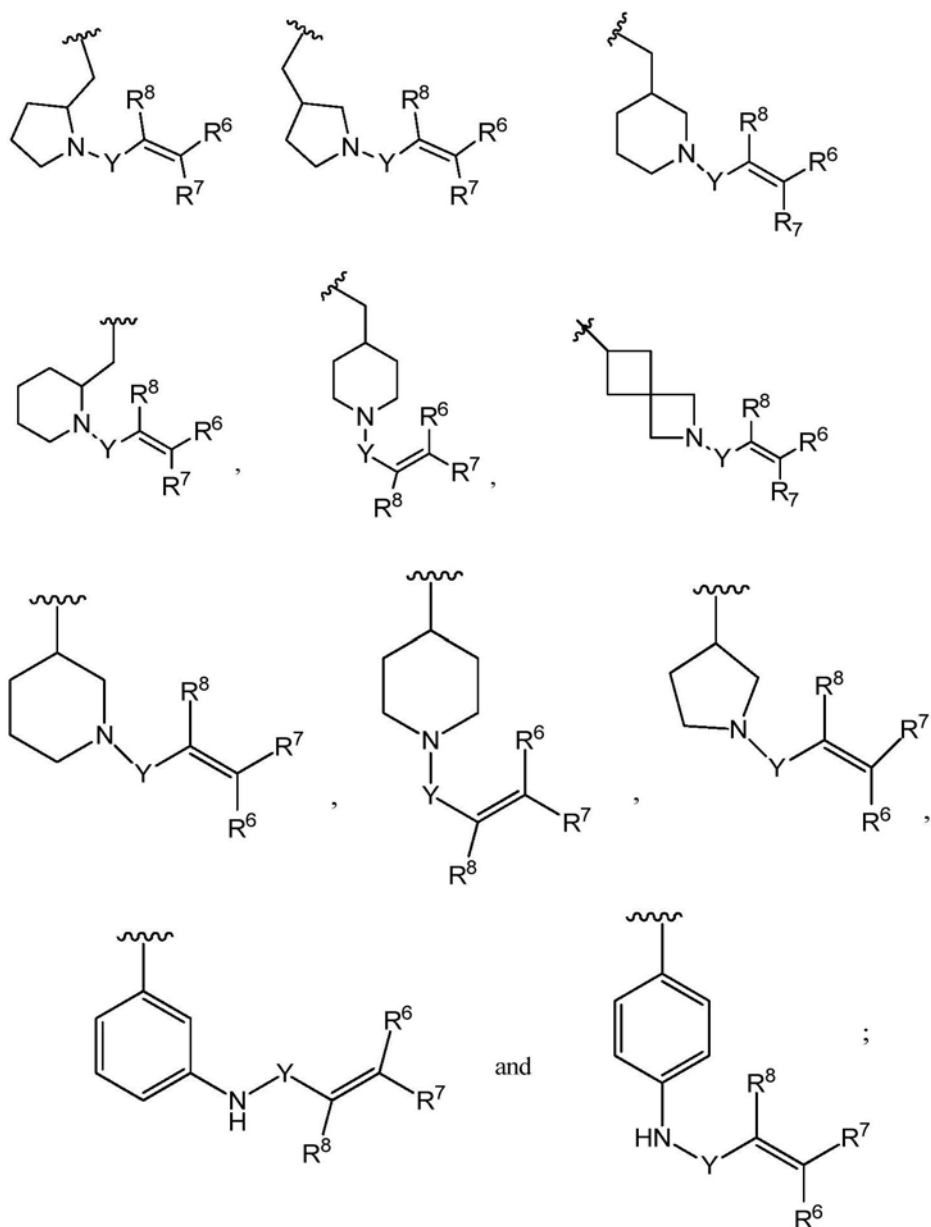
(1) X是O, OCR^aR^b, S(O), S(O)₂, CR^aR^b, NR^c (C=O), C=ONR^c或键; E为芳基; 或一个3-7元饱和或部分饱和碳环, 具有1-4个任意选定氮, 氧或硫杂原子的5-6元单环杂芳基环, 一个4-7元饱和或部分饱和且具有1-3个任意选定氮, 氧或硫杂原子的杂环; E中, 以上任何一个基团可含有一至三个R⁵取代基取代; 所述芳基为苯基;

(2) -X-E为卤素;

R⁴和R⁵各自独立地选自氢, 卤素, 羟基, 氰基, OCF₃, OCF₂H, C₁₋₆烷基, 可含有一至五个独立的氟取代基, C₃₋₆环烷基, 可含有一至五个独立的氟取代基, C₁₋₄烷氧基, 可含有一至五个独立的氟取代基, C₁₋₄烷硫基, 可含有一至五个独立的氟取代基, C₁₋₄烷基磺酰基, 可含有一至五个独立的氟取代基, 羧基取代基, C₁₋₄烷氧基羰基, 和C₁₋₄烷基羰基;

R^a和R^b各自独立地为氢, 氟, 或C₁₋₃烷基, 可含有一至五个独立的氟取代基; R^c为氢或C₁₋₃烷基, 可含有一至五个独立的氟取代基;

R³选自以下组成的基团:



Y是C(=O);OC(=O),NHC(=O),S=O,S(=O)₂,或NHS(=O)₂;

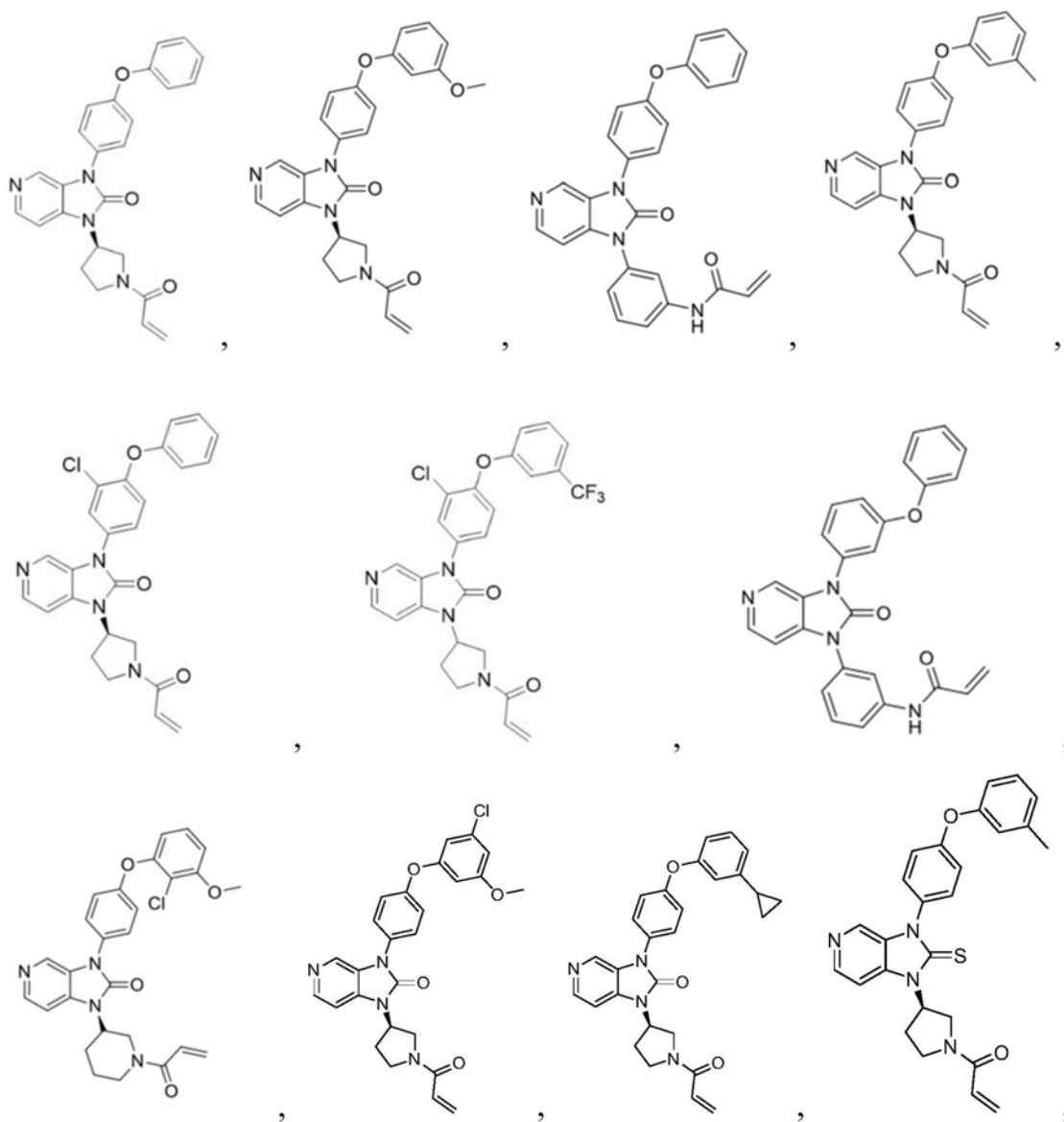
R⁶,R⁷和R⁸各自独立地是氢,卤素,氰基,C₁₋₄烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₈烷基氨基烷基,或C₁₋₄烷基苯基;

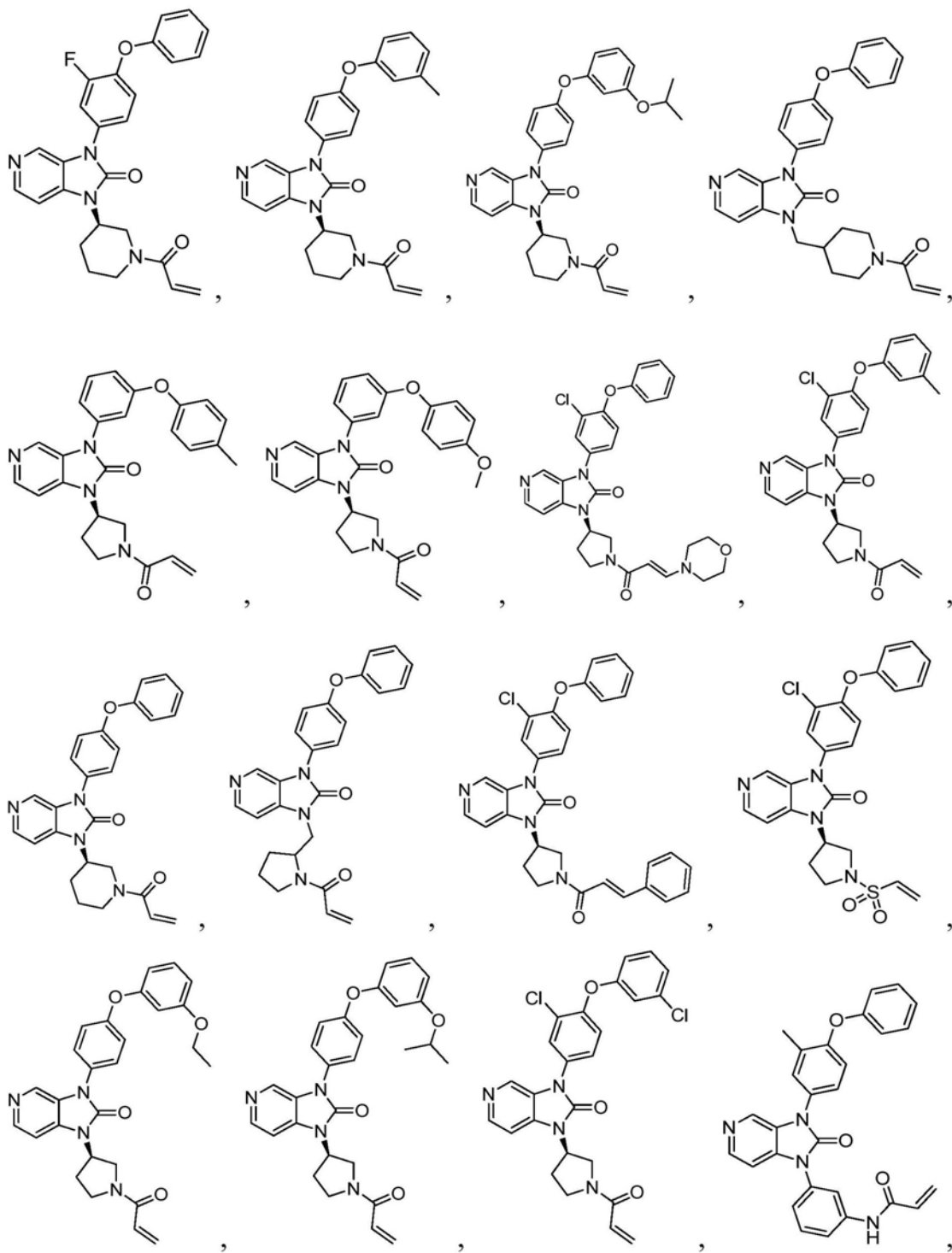
进一步描述是其互变异构体。

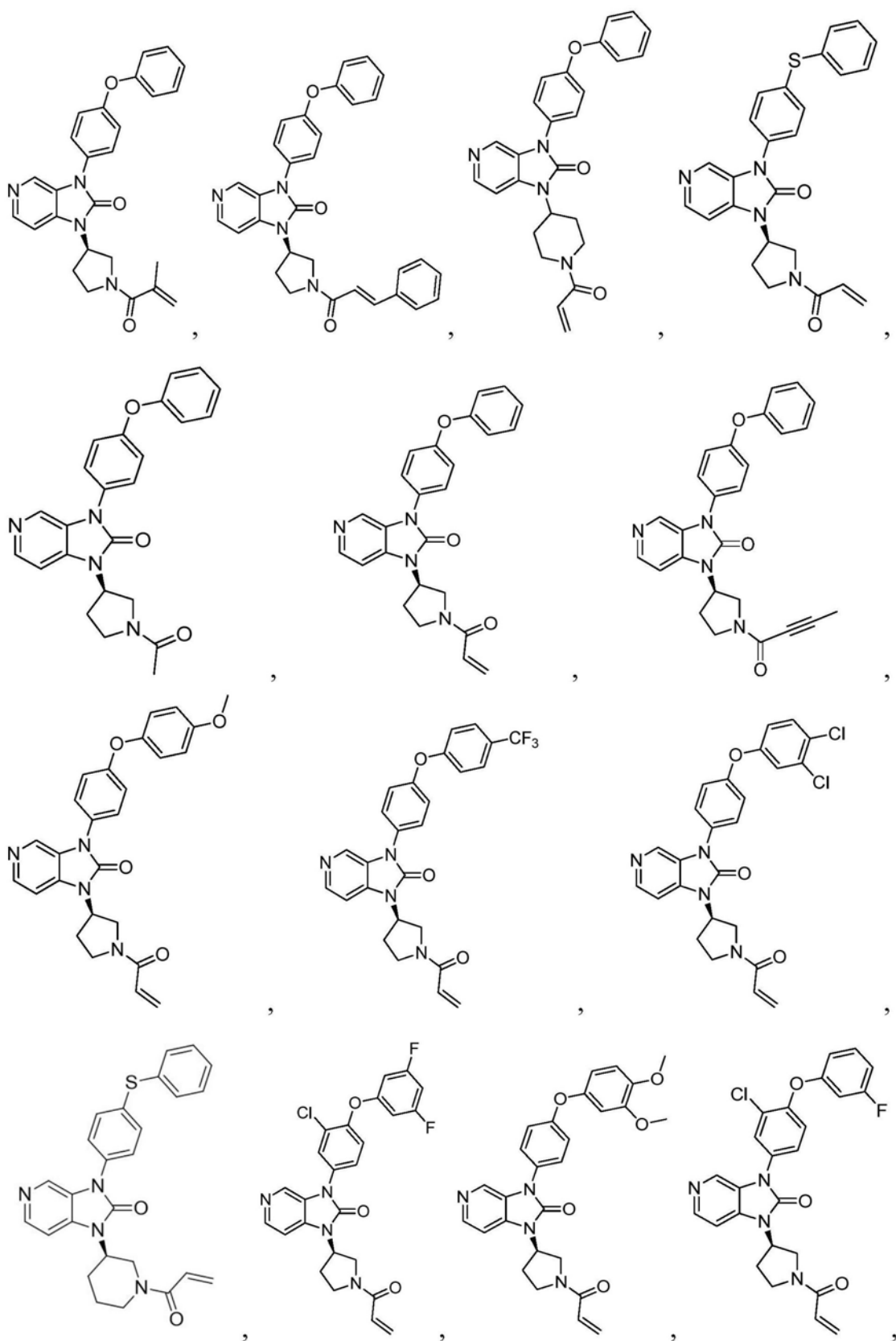
2.一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的权利要求1的化合物和药学上可接受的赋形剂。

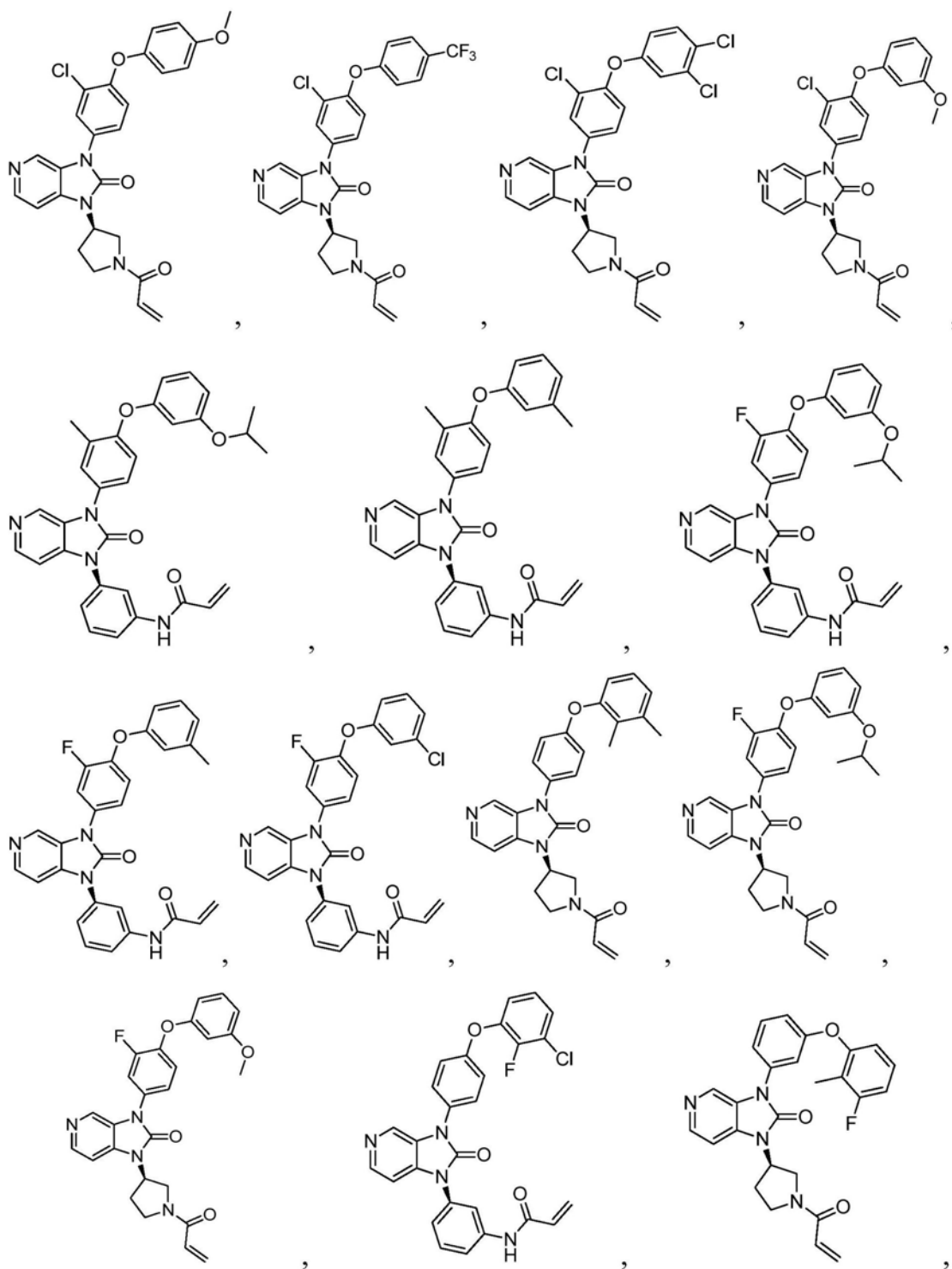
3.如权利要求1所述的化合物在制备治疗自身免疫性疾病药物中的应用。

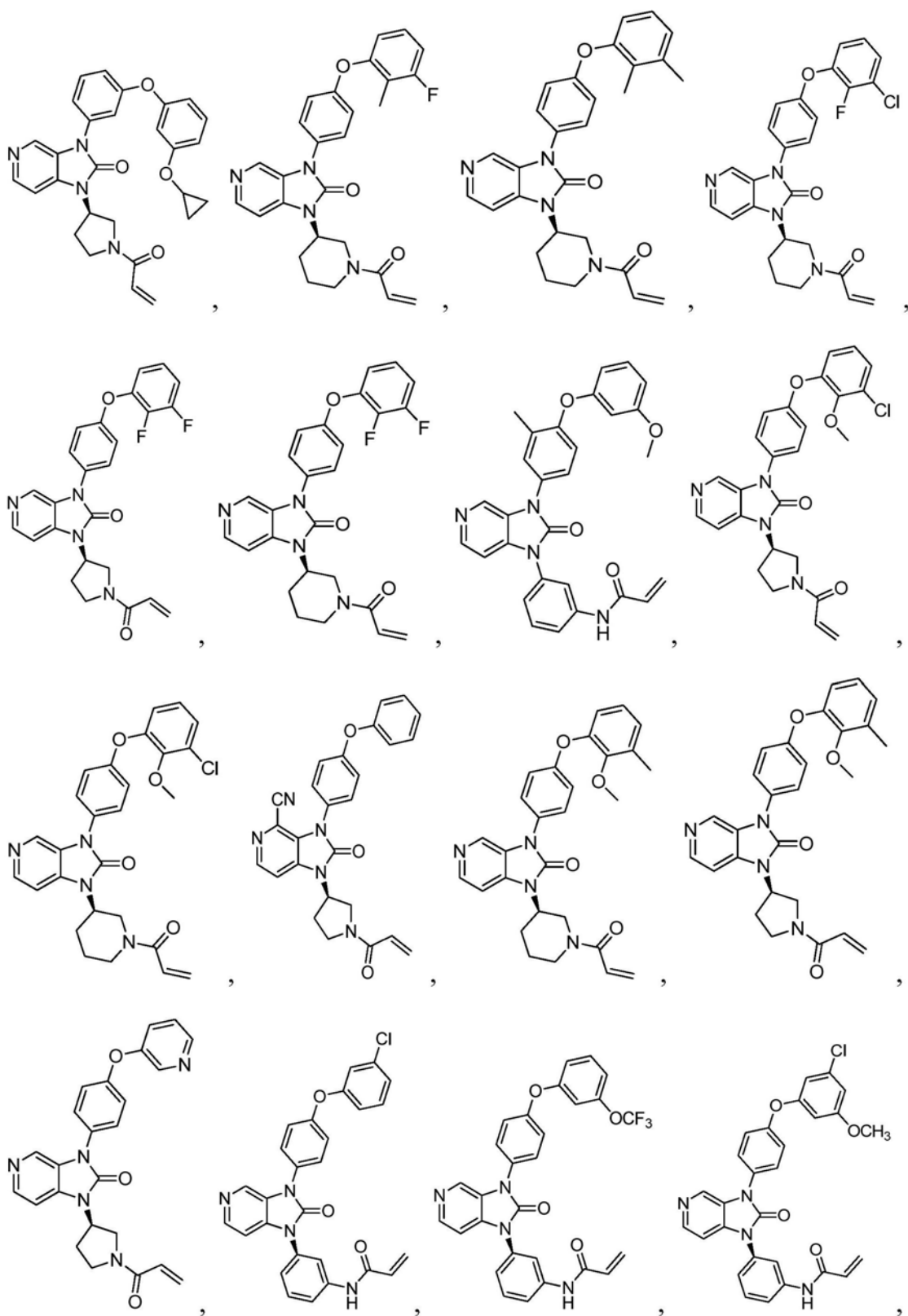
4.选自由以下组成的化合物

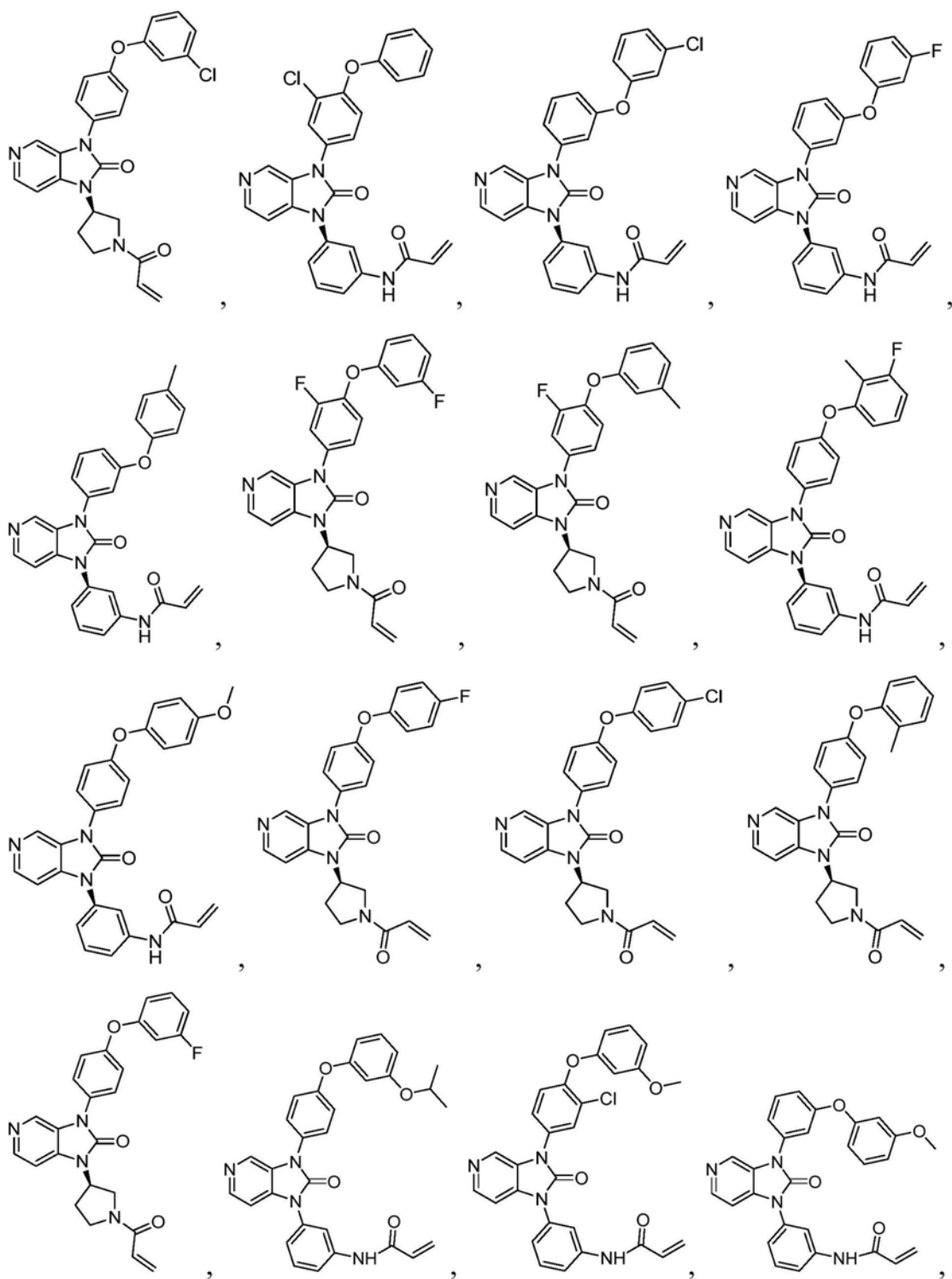


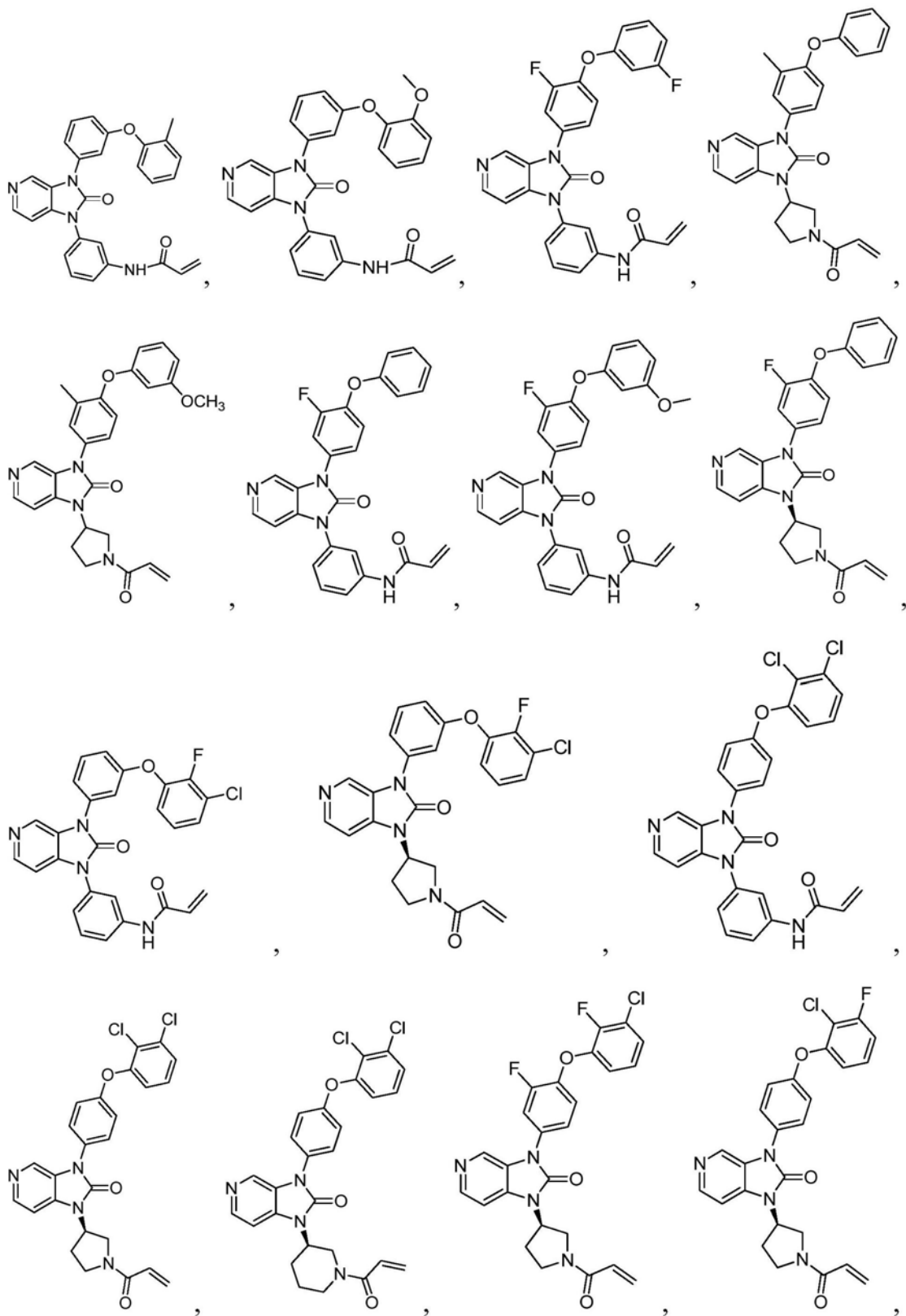


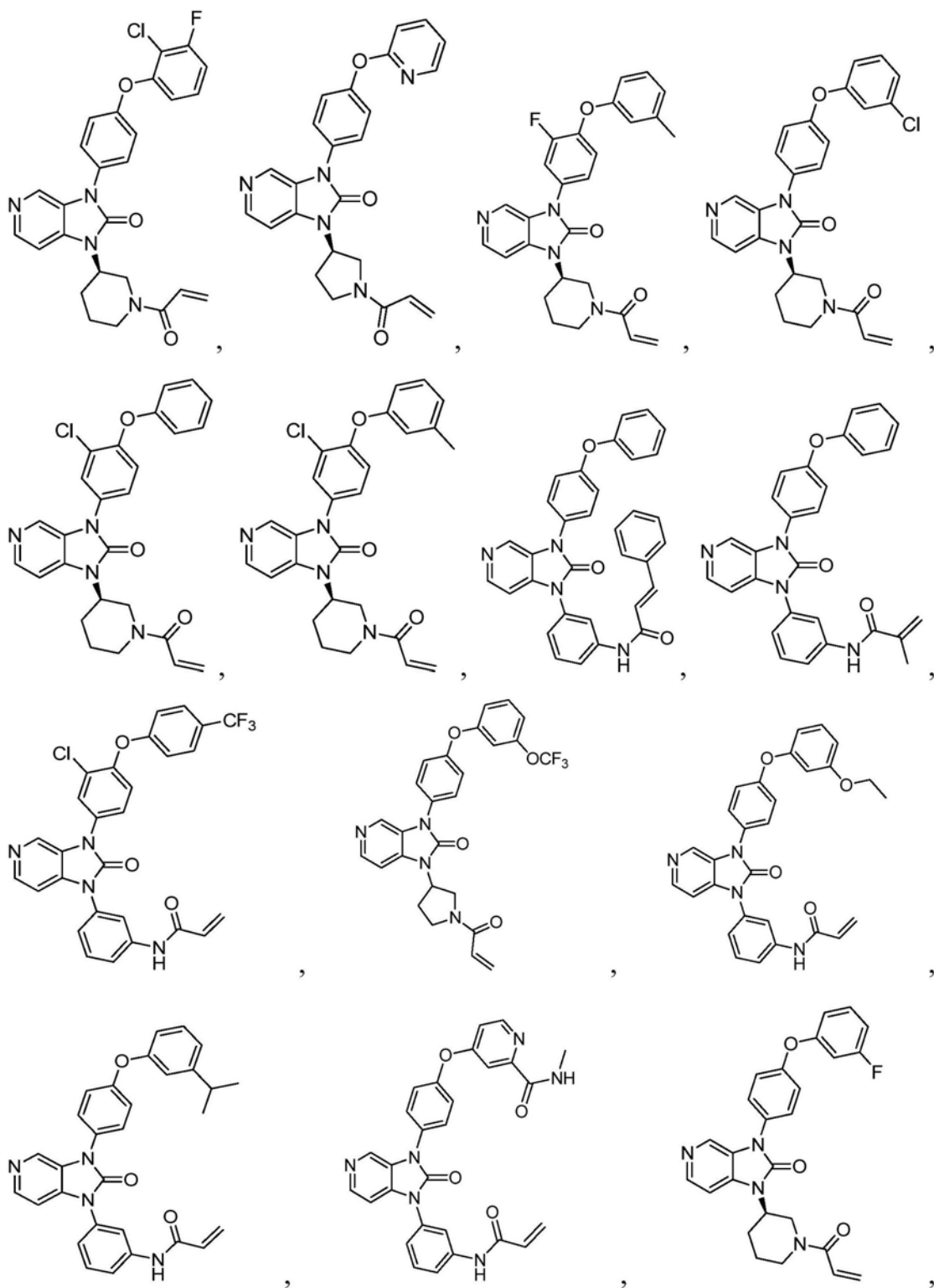


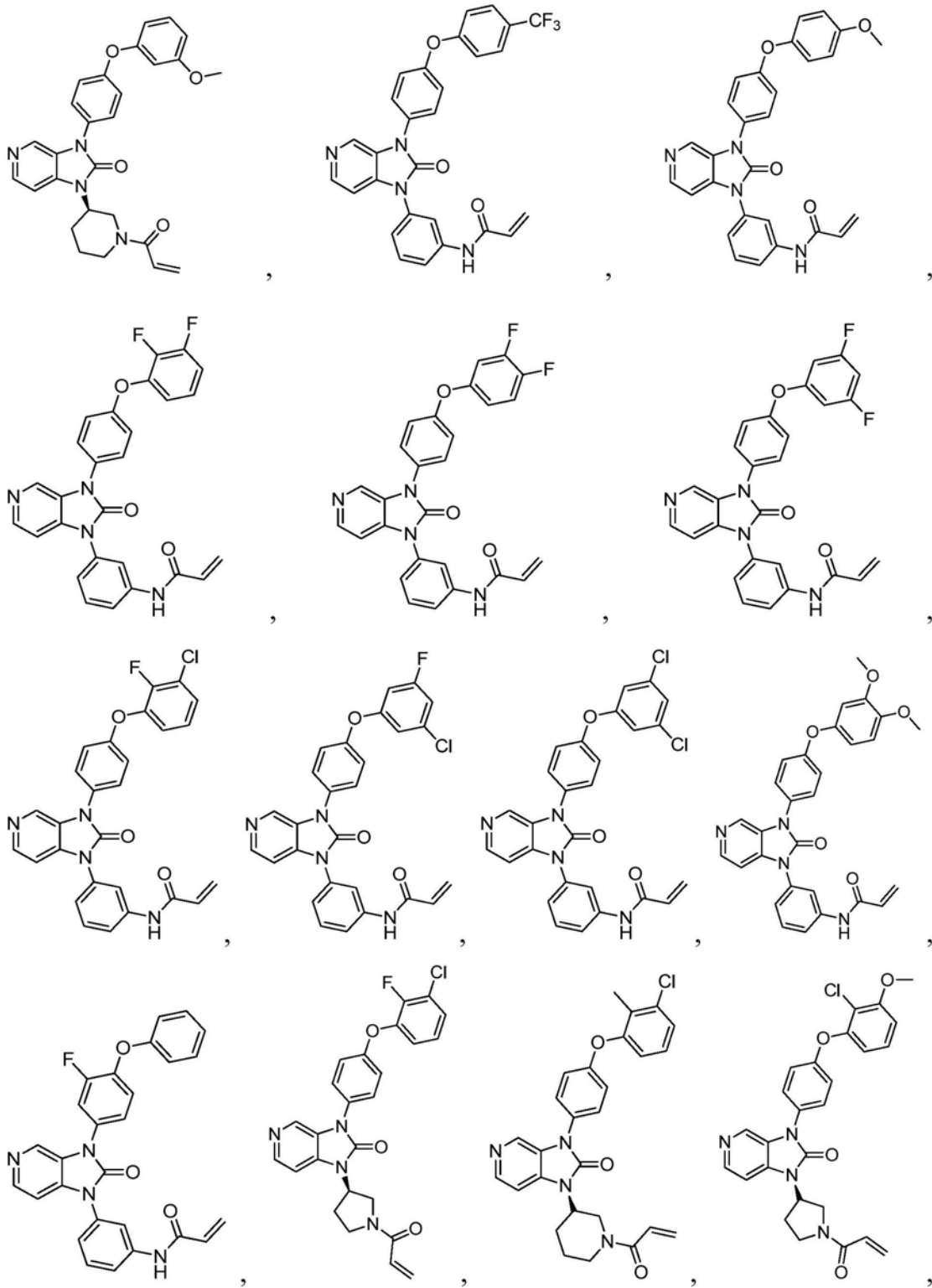


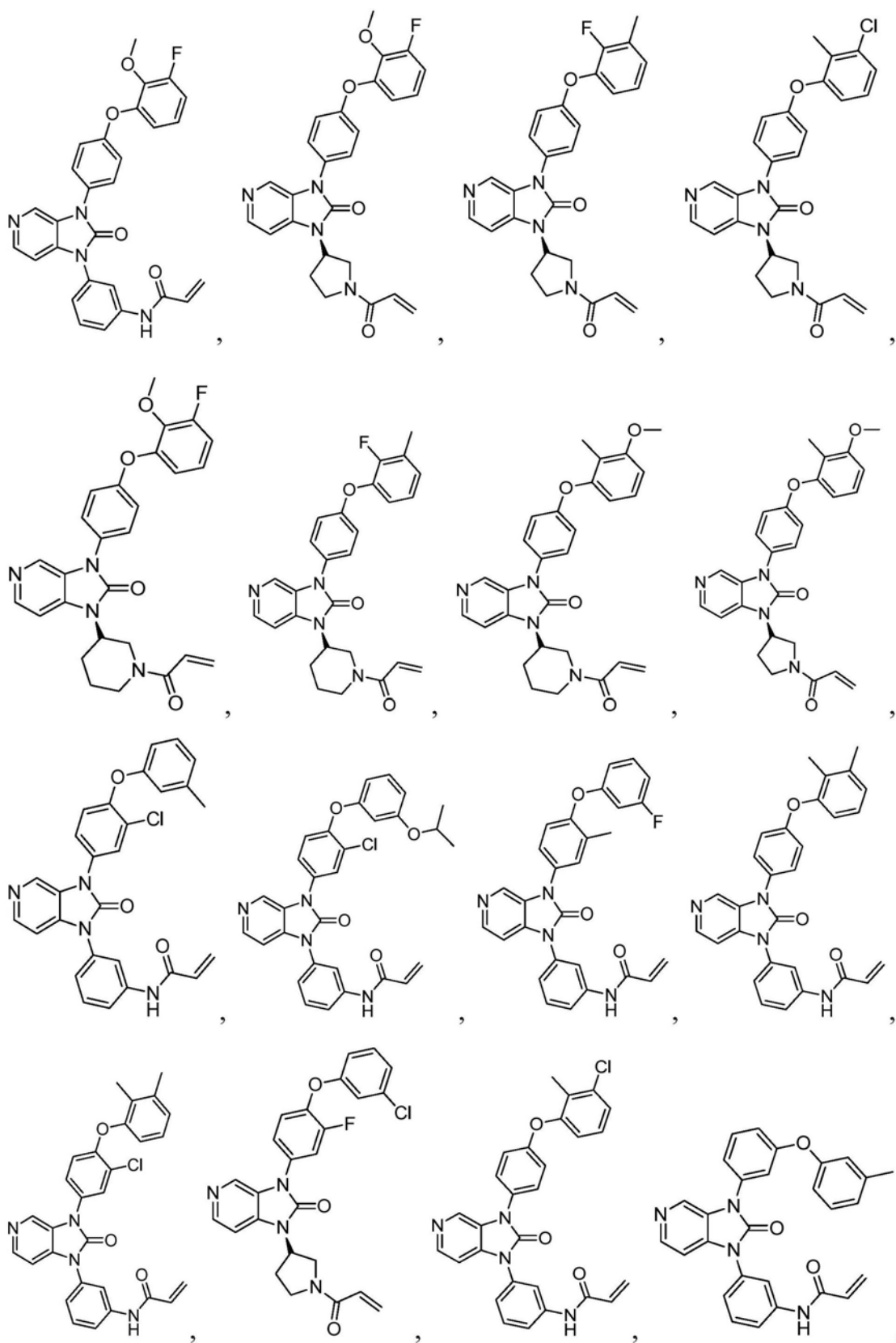


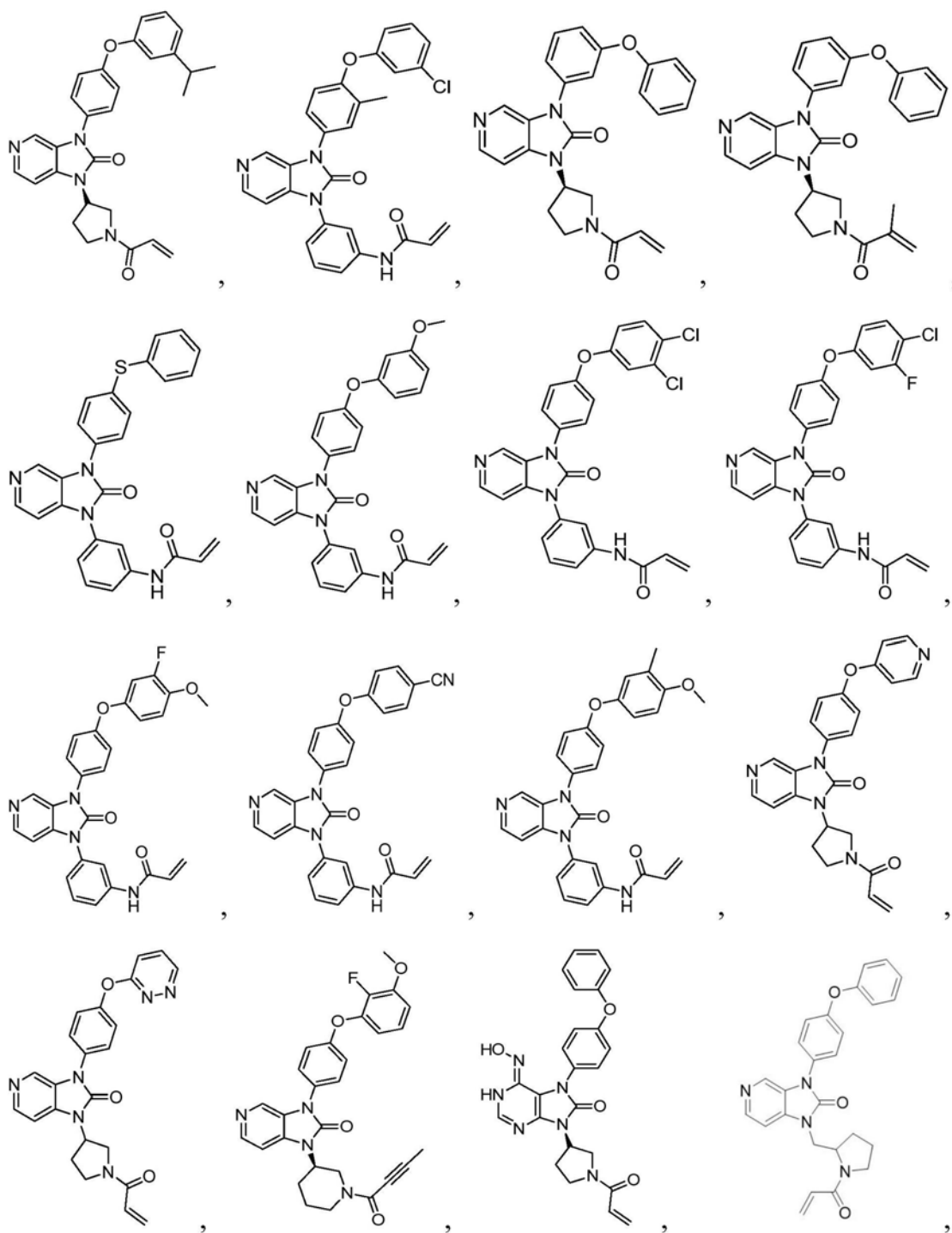


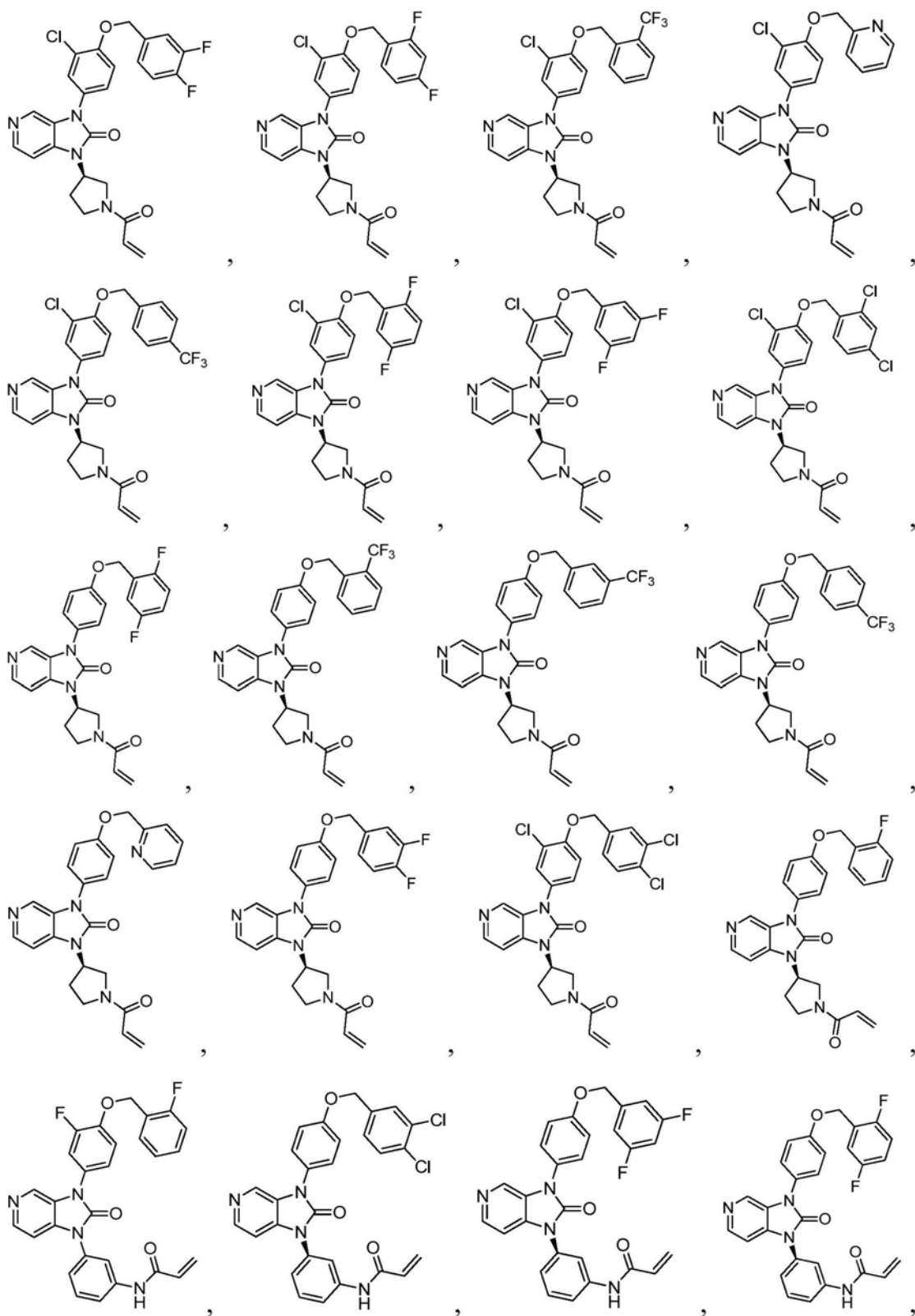


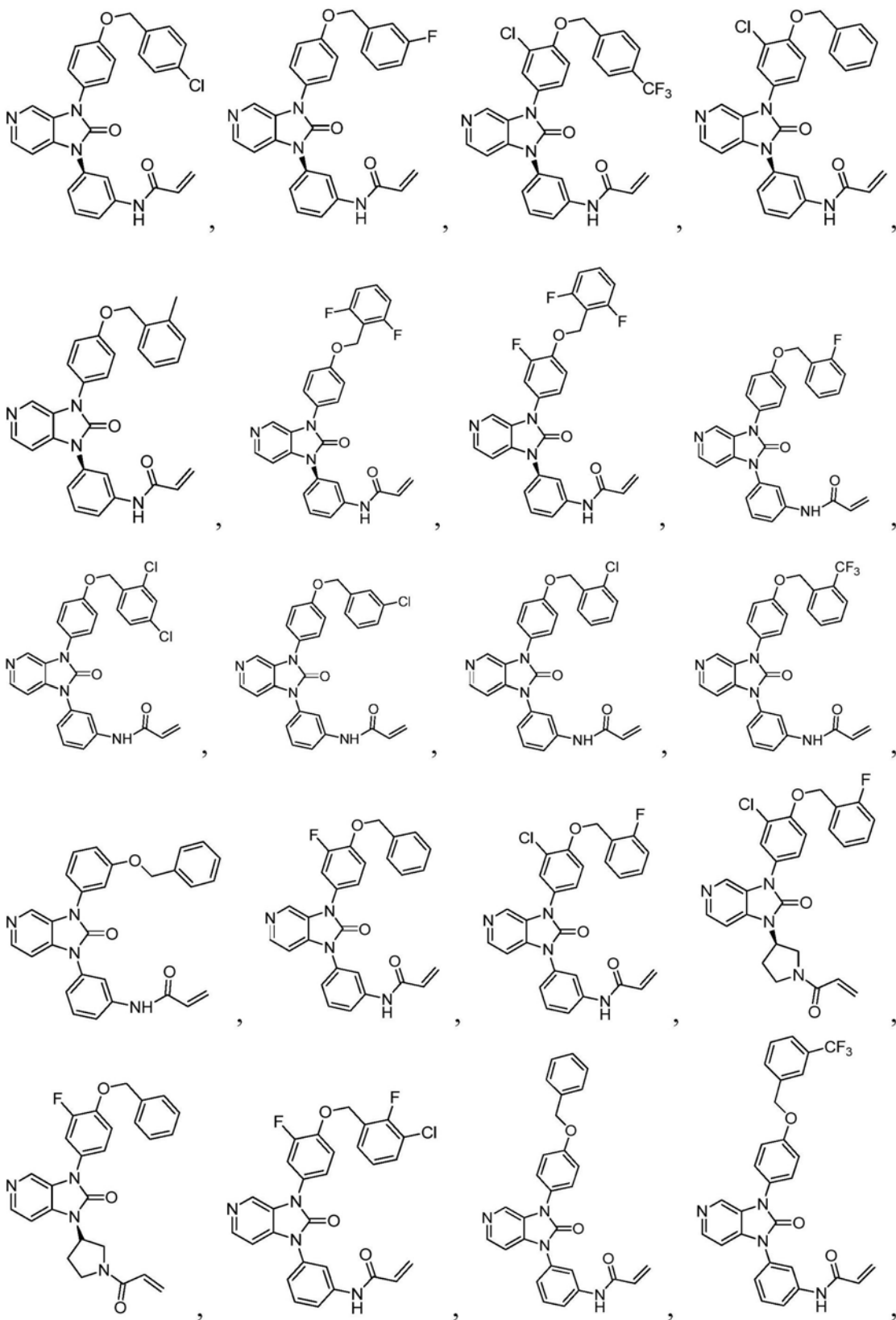


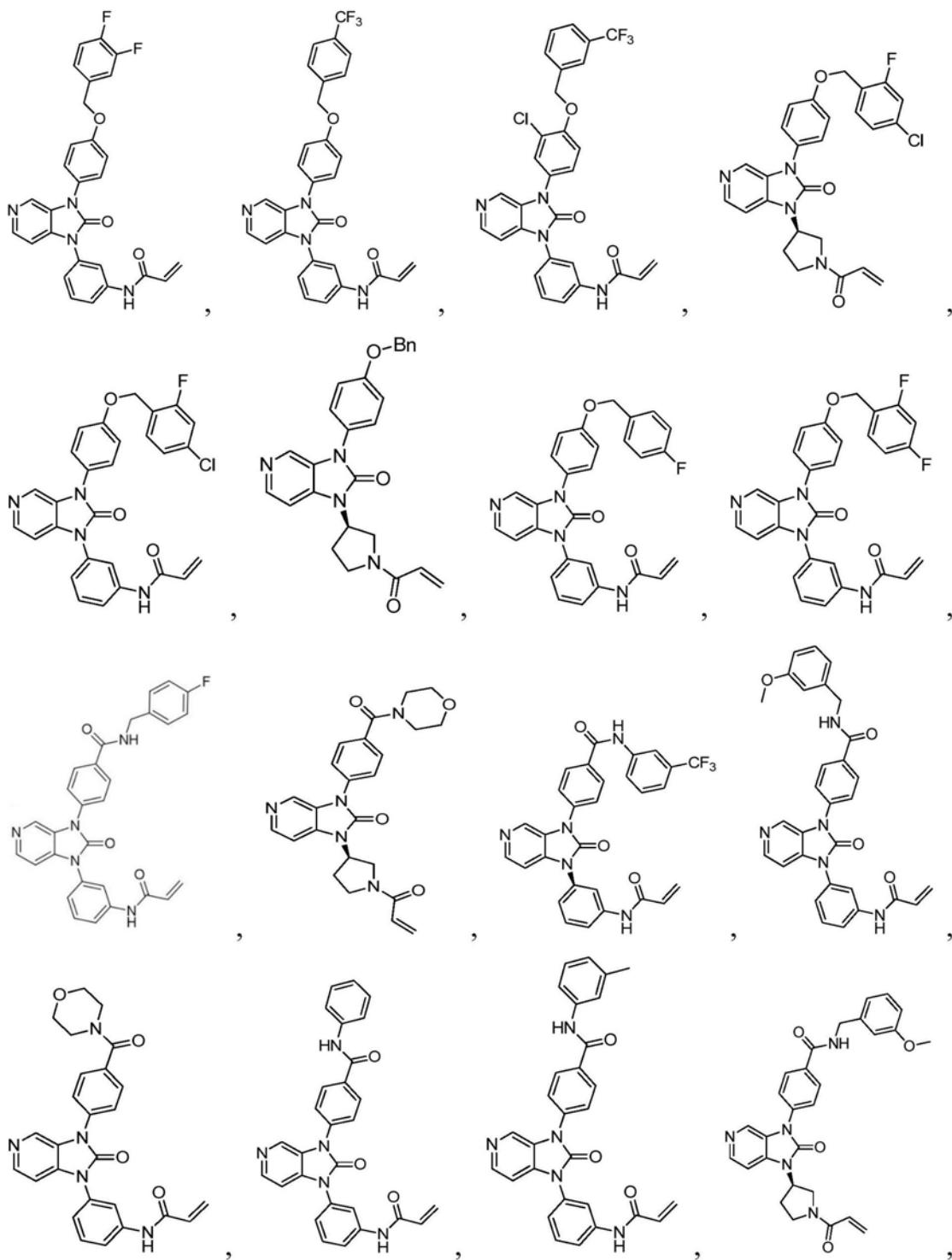


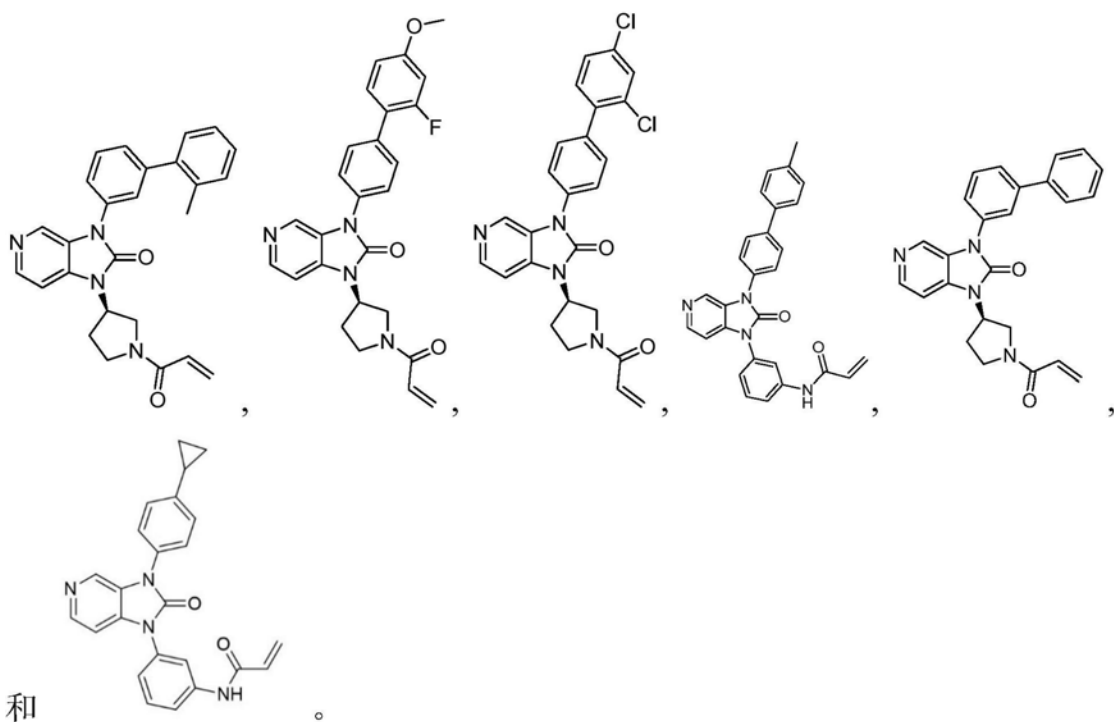




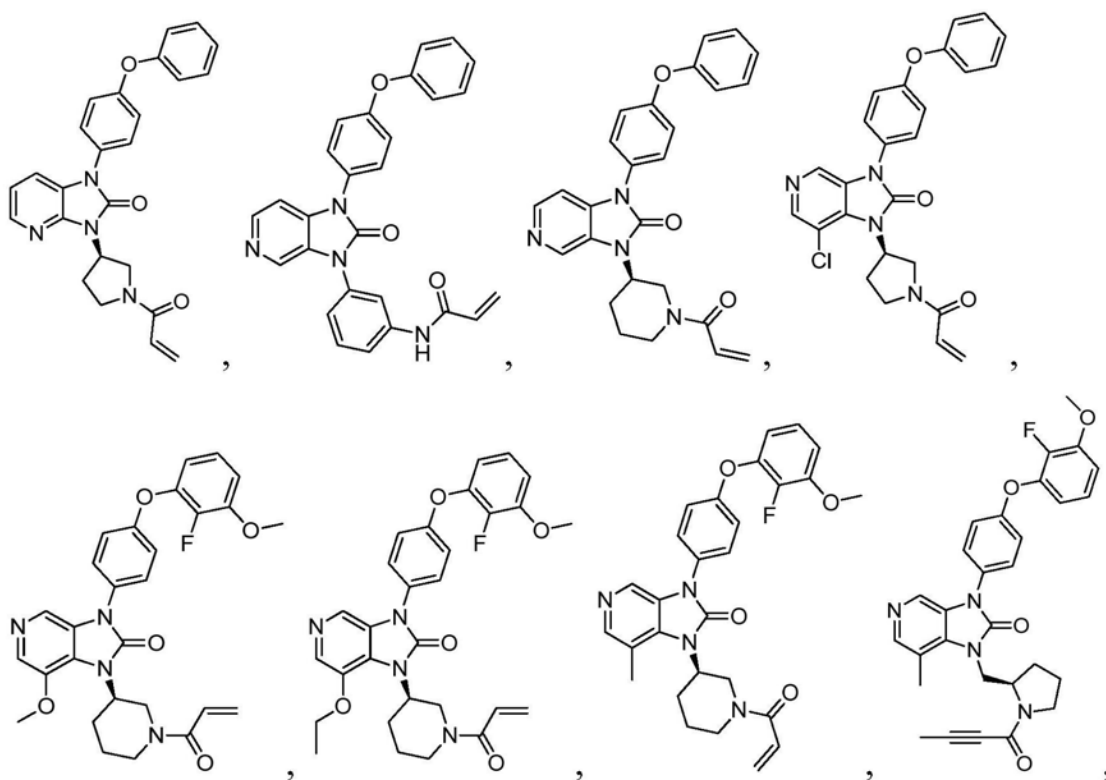


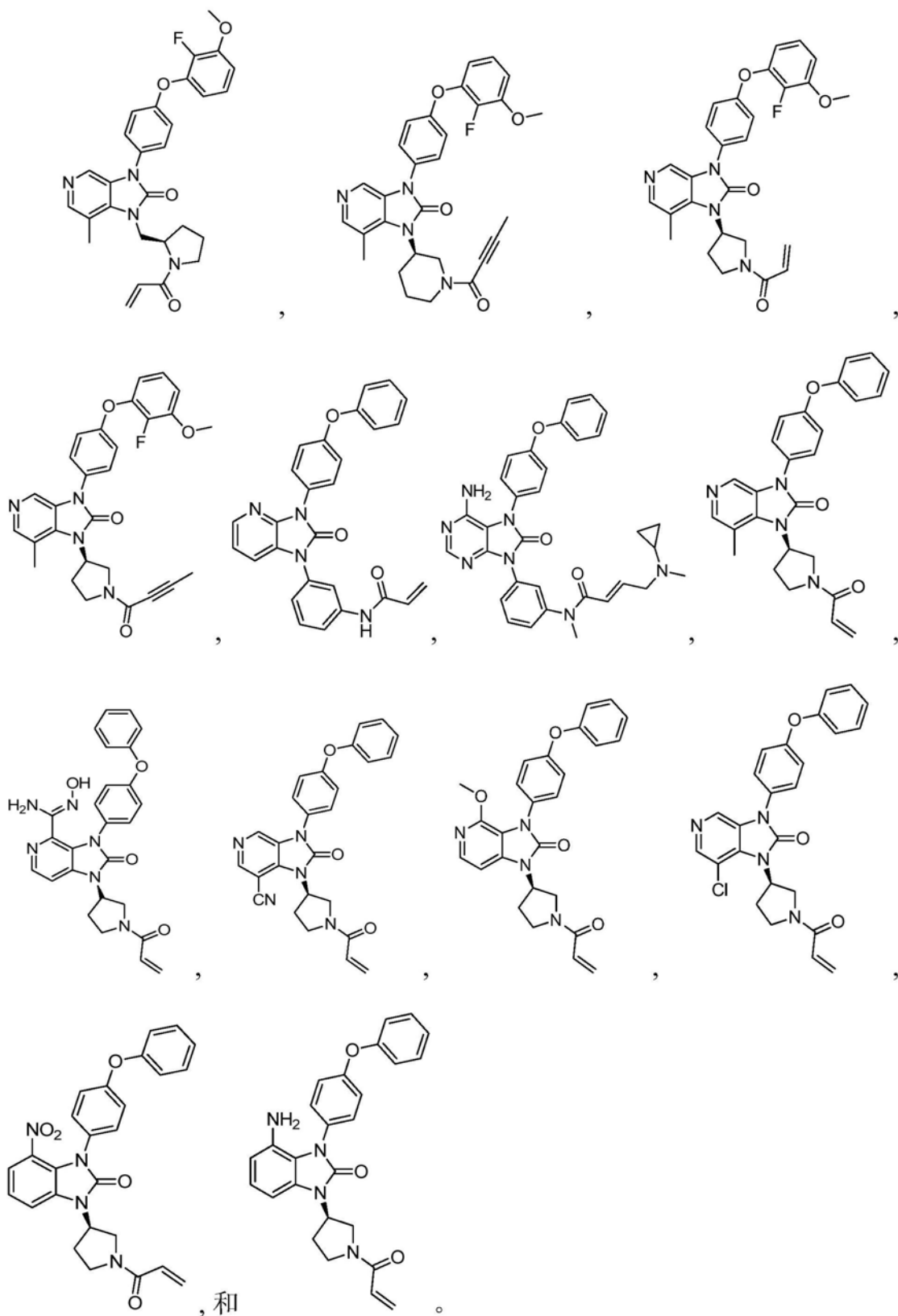






5. 选自由以下组成的化合物，





6. 一种药物组合物,其包含权利要求4或5的化合物,以及选自由抗癌药物,类固醇药物,甲氨蝶呤,来氟米特,抗-TNF α 药剂,钙调磷酸酶抑制剂,抗组胺药以及它们的混合物组成的治疗剂。

7. 用于预防或治疗癌症,肿瘤,炎性疾病,自身免疫疾病或免疫介导的疾病的药物组合

物,其包含治疗有效量的权利要求4或5的化合物和药学上可接受的赋形剂。

8. 含如权利要求4或5所述的化合物和其它治疗剂的组合物在制备治疗自身免疫性疾病,癌症,肿瘤,炎性疾病或免疫介导的疾病的药物中的应用。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂

技术领域

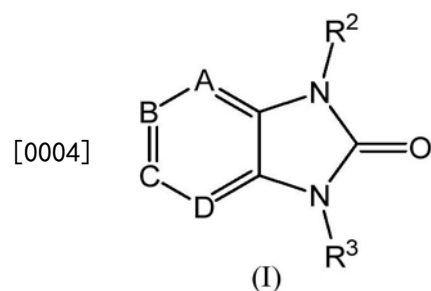
[0001] 本发明涉及布鲁顿的酪氨酸激酶抑制剂,制备这些抑制剂的方法,以及含有这样的抑制剂的药物组合物。

背景技术

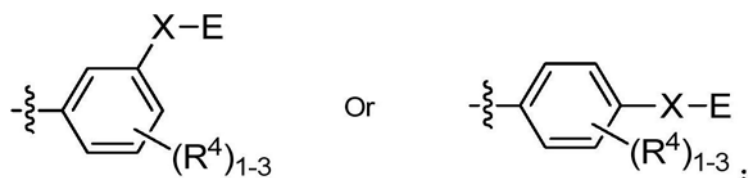
[0002] 布鲁顿的酪氨酸激酶 (BTK) 在B细胞中的信号转导起重要作用,并且是有助于B细胞存活,分化,增殖和活化的一个因素。目前,有需要发展用于治疗B细胞或肥大细胞参与疾病的方法。Btk是已知参与肥大细胞活化和血小板的生理功能的一个靶点。因此,Btk抑制剂对B细胞或肥大细胞参与的疾病有效,例如,过敏性疾病,自身免疫性疾病,炎性疾病,血栓栓塞性疾病和癌症的治疗。

发明内容

[0003] 本文所述的Btk的抑制剂具有以下通式 (I) :



[0005] 在结构式 (I) 中,A是N或CR¹;B,C和D各自为N或C-H,其条件是只有一个或两个的A,B,C和D可以是N。R¹是氢,氨基,OH,CN,-NHOH或CONH₂;R²是



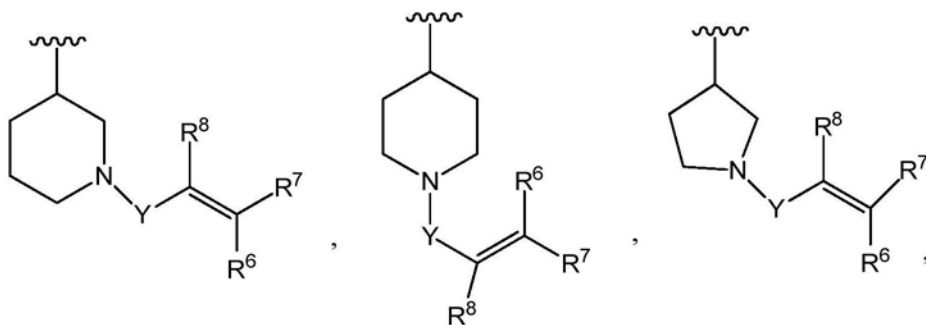
[0006] -X-E是下列条件之一:(1) X是O,OCR^aR^b,S(O),S(O)₂,CR^aR^b,NR^c(C=O),C=ONR^c或键;和E为氢,芳基或具有一至三个R⁵取代基取代的杂芳基;或一个3-7元饱和或部分不饱和碳环,8-10元双环饱和,部分不饱和或芳基环,具有1-4个任意选定氮,氧或硫杂原子的5-6元单环杂芳基环,一个4-7元饱和或不饱和且具有1-3个任意选定氮,氧或硫杂原子的部分杂环,7-10元双环饱和或不饱和的具有1-5个任意选定氮,氧或硫的杂原子的杂环,或具有1-5个任意选定氮,氧或硫的杂原子的8-10元双环杂环;或(2) -X-E为氢,卤素,-OR^a,-O(CH₂)₁₋₄R^a,-CN,-NO₂。R⁴和R⁵各自独立地选自氢,卤素,羟基,氰基,OCF₃,OCF₂H,C₁₋₆烷基,此烷基可含有一至五个独立的氟取代基,C₃₋₆环烷基,此环烷基可含有一至五个独立的氟取代基,C₁₋₄烷氧基,此烷氧基可含有一至五个独立的氟取代基,C₁₋₄烷硫基,可含有一至五个独立的氟取代基,C₁₋₄烷基磺酰基,可含有一至五个独立的氟取代基,羧基取代基,C₁₋₄烷氧基羰基,和C₁₋₄烷基羰基。R^a和R^b各自独立地为氢,氟,或C₁₋₃烷基,可含有一至五个独立的氟取代基。R^c

为氢或 C_{1-3} 烷基,可含有一至五个独立的氟取代基。 R^3 可为一组具有双键的集团。

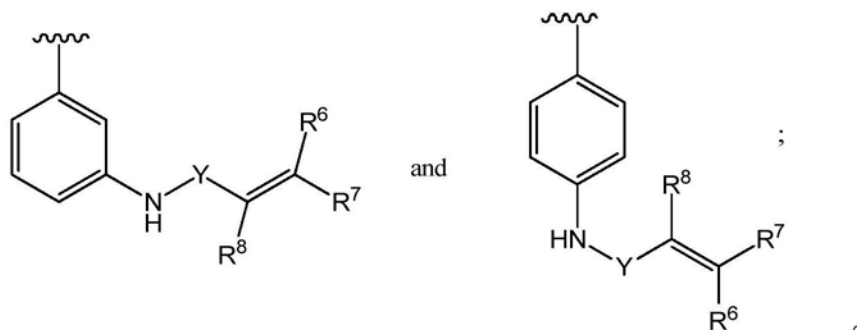
[0007] 进一步描述是一种异构体或互变异构体,药学上可接受的溶剂化物,或其药学上可接受的前体药物。

[0008] 一方面,在式(I)中,E是芳基,杂芳基,羧基,杂环基,任何一个基团可含有一至三个 R^5 取代基取代。

[0009] 在另一方面,在式(I)中,其中 R^3 选自以下基团:

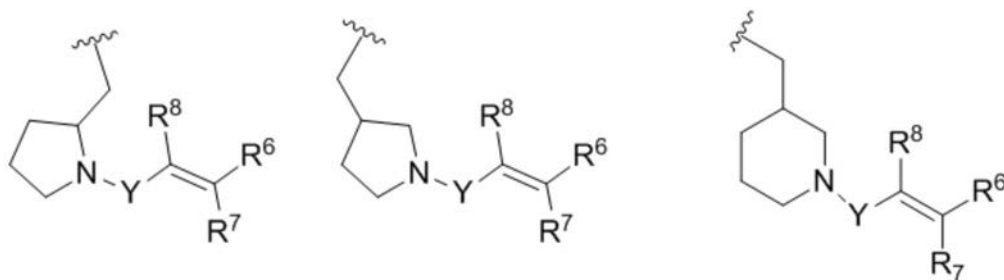


[0010]

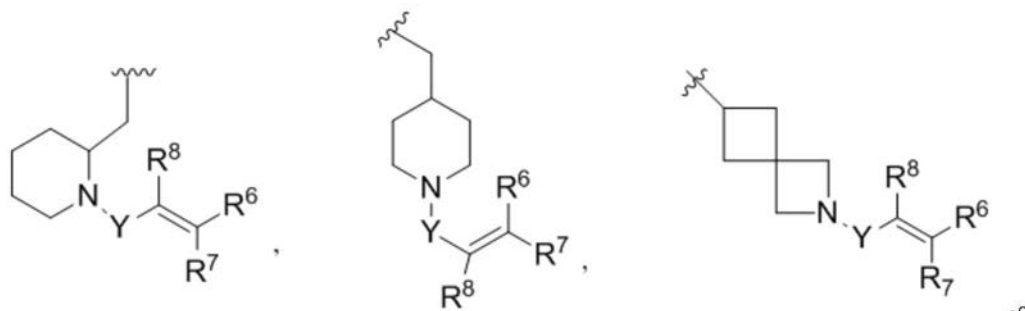


[0011] Y是 $C(=O)$; $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $S(=O)_2$, 或 $NHS(=O)_2$; R^6 , R^7 和 R^8 各自独立地是氢, 卤素, 氰基, C_{1-4} 烷基或环烷基, C_{1-6} 烷氧基或环烷氧基, C_{1-8} 烷基氨基烷基, 或 C_{1-4} 烷基苯基; 并且 R^8 是氢或 R^7 和 R^8 一起形成键。

[0012] 在另一方面,在式(I)中, R^3 选自以下组中的化合物:



[0013]



[0014] Y是 $C(=O)$; $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $S=O$, $S(=O)_2$, 或 $NHS(=O)_2$; R^6 , R^7 , R^8 各自独立地

是氢,卤素,氰基, C_{1-4} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-8} 烷基氨基烷基,或 C_{1-4} 烷基苯基;或 R^7 和 R^8 一起形成键。

[0015] 如权利要求1所述的化合物,其中A为 CR^1 ,B,C,D中有一个为N。

[0016] 如权利要求1的所述的化合物,其中A是 CR^1 ,B为N,C和D是 CR^1 。

[0017] 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1所述的化合物治疗的有效量和药学上可接受的载体。

[0018] 本文描述的是一种治疗自身免疫性疾病的方法,该方法包括对某一受试者进行治疗,其中包括一种含有权利要求1的化合物的治疗有效剂量和其他治疗药物。

[0019] 本文中描述的Btk抑制剂选自下面的化合物:

[0020] (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(间甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, 1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(2-氧代-3-(3-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, (S)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(3-(2-硫代-3-(4-(间甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)丁烷-1-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(3-氟-4-苯基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(间甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-异丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, 1-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)甲基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-(对-甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-(4-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R,E)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1-(1-(3-吗啉代丙烯酰基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(间-甲苯氧基)-苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, 1-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R,E)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1-(1-肉桂酰基吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1-(1-(乙烯基磺酰基)吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-异丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(3-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)

丙烯酰胺, (R)-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R,E)-1-(1-肉桂酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, 1-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苯硫基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-1-甲基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3,4-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(苯硫基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3,5-二氟苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3,4-二甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(4-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3,4-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(3-(4-(3-异丙氧基苯基)-3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, N-(3-(3-(3-甲基-4-(间-甲苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, N-(3-(3-(3-氟-4-(3-异丙基-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, N-(3-(3-(3-氟-4-(间-甲苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2,3-二甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氟-4-(3-异丙基-苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氟-4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(3-(4-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-(3-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-(3-环丙基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,3-二甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(3-

(4-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-2-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氯-2-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-甲氧基-3-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-甲氧基-3-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(吡啶-3-基氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-氯-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-(3-氯-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-(3-氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(3-(对-甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氟-4-(间甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(4-甲氧基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(邻甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-异丙基-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-(3-甲氧基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-(3-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(3-(邻-甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-(2-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氟-4-(3-氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯氧基)-3-甲基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,N-(3-(3-(3-氟-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氟-4-(3-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氟-4-苯基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-

c]吡啶-2-酮,N-(3-(3-(3-(3-氯-2-氟-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,N-(3-(3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-2-氟-苯氧基)-3-氟苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氯-3-氟-苯氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(3-氟-4-(间甲苯氧基)苯基)-1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氯苯氧基)苯基)-1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(3-氯-4-(间-甲苯氧基)苯基)-1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)肉桂酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)甲基丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-乙氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-异丙基-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,4-(4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺,N-(3-(2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H)-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-3-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-3-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-1-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(2-氧代-3-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(4-甲氧基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(2,3-二氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3,4-二氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-氯-2-氟-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-氯-5-氟-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3,5-

二氯苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氟-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氯-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-氟-2-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氟-2-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟-2-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-甲氧基-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(3-氯-4-(间-甲苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-(3-异丙氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-氟苯氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(2,3-二甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-(2,3-二甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-氯-2-甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(2-氟-3-甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(3-(间-甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-异丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-(3-氯-苯氧基)-3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,(R)-1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-3-(3-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(2-氧代-3-(4-(苯硫基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3,4-二氯苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(4-氯-3-氟-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(3-氟-4-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(4-氰基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(4-甲氧基-3-甲基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,

3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, 1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(吡啶-4-基氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, 1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(吡啶-3-基氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(2-氧代-3-(4-(2,4,5-三氟苄基) 氧基) 苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基甲氧基) 苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苄氧基)-3-氯苄基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3--(4-((2,4-二氟苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((3-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((3,4-二氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2,4-二氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2-三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2,4-二氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2-三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((4-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2,5-二氟苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((3,5-二氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2,4-二氯苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((2,5-二氟苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((2-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((3-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((4-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(吡啶-2-基甲基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((3,4-二氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((2-氟苄基) 氧基) 苯基)--1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮, N-(3-(3-(3-氟-4-((2-氟代苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-((3,5-二氟苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-((2,5-二氟苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-((4-氯苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-((3-氟苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(3-氯-4-((4-(三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺, N-(3-(3-(4-(苄氧基)-3-氯苄基)-2-氧

代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2-甲氧基苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2,6-二氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2,6-二氟苄基)氧基)-3-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2,4-二氯苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((3-氯苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2-氯苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(4-((2-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-(苄氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-((2-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-((2-氟苄基)氧基)苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苄氧基)-3-氟苄基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮,N-(3-(3-(4-((3-氯-2-氟苄基)氧基)-3-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(N-(3-(3-(4-(苄氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((3,4-二氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(2-氧代-3-(4-((4-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(3-氯-4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4-((2,4-二氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(4-氟苄基)苯甲酰胺,(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺,4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲酰胺,N-(3-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-苯基苯甲酰胺,4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(间甲苯基)苯甲酰胺,(R)-4-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑

并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-3-氯苯甲酰胺,N-(3-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-4-(叔丁基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)苯基)-4-(三氟甲基)苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-3-氟苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-3-甲氧基苯甲酰胺,N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-3-甲基苯甲酰胺,N-(3-(3-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-([1,1'-联苯]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,N-(3-(3-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺,1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,1-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-3-(2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,1-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-3-(2',4'-二氯[1,1'-联苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4'-甲基-[1,1'-双苯基]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶丁烷-1-基)苯基)丙烯酰胺,(R)-3-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮,N-(3-(3-(4-环丙基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺。

具体实施方式

[0021] 本文所述的方法包括给予有需要的受试者本文所述的含有一种或多种Btk抑制剂化合物的治疗有效量的组合物。

[0022] 前体药物是指任何一种化合物,通过结构式I药物被给予哺乳动物体内的情况下,释放出一种活性的母体药物。在结构式I的化合物中,通过修饰作用基团来制备结构式I的化合物,这种方法可以在体内裂解,以释放母体化合物。可以通过修饰化合物中存在的官能团来制备药物,这样就可以在日常操作或体内对母体化合物进行修饰。

[0023] 互变异构体指的是由一个分子的一个原子的质子转移到另一个原子所产生的化合物。互变异构体也指存在于平衡中的两个或两个以上结构异构体中的一个,它们很容易从一个异构形式转换成另一个异构形式。一种普通的方法将会认识到其他的互变的原子排列的可能性。这些化合物的所有这些异构形式都明确地包含在本发明中。

[0024] 同分异构体是指具有相同分子式的化合物,但在其原子本质或其原子在空间的排列上的性质或顺序不同。不同空间原子排列的异构体称为立体异构体。不互为镜像的立体异构体被称为非对映体,而非重叠镜像的则称为对映体。当一个化合物有一个非对称中心,例如,它连着四个不同的基团,一对对映体是可能的。手性化合物可以作为单独的对映体或它的混合物存在。除非另有说明,说明的目的是包括单独的立体异构体和混合物。

[0025] 目前所述的某些化合物可以存在于无溶剂的形式中,也可以存在于溶剂化的形式中,包括水合形式。溶剂是指由溶剂分子与结构式I化合物混合而成的复合物。溶剂可以是有机化合物、无机化合物或混合物。

[0026] 在医学判断范围内,药物可接受的盐类代表了那些在人类和低等动物的组织中使用的盐,而不存在不适当的毒性、刺激、过敏反应等,并与合理的收益/风险比相适应。它们可能在发明化合物最后的分离和纯化中得到,或单独自由基与一个合适的无机酸(如盐酸、磷酸或是例如抗坏血酸等有机酸,柠檬酸、酒石酸、乳酸、顺丁烯二酸、丙二硫酸酸、富马酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸等)反应。酸的作用可以与有机或矿物碱反应,如氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化锂。

[0027] 治疗有效量是指本发明的一种化合物或一种成分能有效抑制布鲁顿的酪氨酸激酶,从而产生预期的治疗效果。

[0028] 在本文中,烷基是指一种单价直链或支链,饱和脂肪族烃基在一定范围内有一定数量的碳原子,例如 C_{1-6} 烷基是指己基烷基和戊基烷基同分异构体,以及n-iso-、sec-和t-丁基、n-和异丙基、乙基和甲基。烷基还包括饱和脂肪族碳氢化合物,其中一个或多个氢被氘取代,例如: CD_3 。

[0029] “支链烷基”指的是上述的烷基,除了在指定范围内的直链烷基基团除外。根据定义,支链烷基包括烷基,烷基通过仲碳或叔碳附着在化合物的其余部分。例如,异丙基是支链烷基。

[0030] 环烷基是指在一定范围内含有一定数量碳原子的烷烃的单环。例如, C_{3-6} 环烷基是环丙基,环丁基,环戊基,环己基。

[0031] “卤素”一词指的是氟、氯、溴和碘(也称为氟、氯、溴和碘)。

[0032] 卤代烷基这个术语指的是在上面定义的一个烷基,其中一个或多个氢原子被一个卤素(即:例如, C_{1-6} 卤代烷基是指 C_1 到 C_6 的线性或支链烷基,其定义为一个或多个卤素取代基。氟烷基这个词有类似的意义,除了卤素取代基仅限于氟,合适的氟烷基包括 $(CH_2)_{0-4}CF_3$ 系列。

[0033] C(O)或CO指的是羰基;术语 $S(O)_2$ 或 SO_2 是指磺酰;术语S(O)指的是亚磺酰基。

[0034] 芳基是指苯基、萘基、四氢化萘、同基、二氢茚等。一种特殊的芳基是苯基。

[0035] 杂芳基是指(i)从N、O和S中独立选择的1到4个杂原子的5或6元的杂芳环,或(ii)是由喹啉酰、异喹啉基和喹恶烷酰所选择的杂环。适用于5-6元的异型芳香环,如吡啶基(也称为吡啶基)、吡咯烷基、吡嗪基、吡啶基、吡啶基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噻二唑基。一个类别的由(i)5和6元的杂芳环组成的杂芳环,由1到3个N、O和S独立选择的杂环组成,以及(ii)从喹啉酰、异喹啉酰和喹恶烷酰中选择的异极环化合物。特别感兴趣的杂芳基是吡咯、咪唑基、吡啶、吡嗪基、喹啉酰(或喹啉)、异喹啉(或异喹啉)、喹恶烷酰。

[0036] 在本发明的范围内,4-7元的饱和杂环环的例子包括:氮杂环丁酰基,哌啶基,喹啉基,噻唑烷基,噻唑烷基,异噻唑烷,异噻唑烷酰,异噻唑烷,吡咯烷基,咪唑烷基,吡咯烷基,四氢呋喃,四氢噻吩,噻唑烷酰,噻唑烷基,噻唑烷,噻唑烷,噻唑烷,四氢吡啶,四氢吡啶,四氢吡喃,以及二恶英。例子4-7不饱和杂环指这项发明的范围内包括在前一个句子中所列出的饱和杂环链对应的单不饱和杂环一个单键被替换为一个双键(比如,一个碳碳单键被替

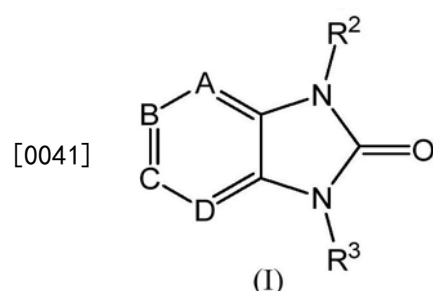
换为一个碳碳双键)。

[0037] 据了解,以上所列的具体环并不是在本发明中可以使用的环的限制。这些环只是代表而已。

[0038] 下面的方案、方法和例子说明了制备本发明化合物的合成方法。起始原料是商业渠道获得的或可以根据本领域或本文所描述的已知方法制备。本发明的化合物通过下面所示的具体例子说明。然而,本发明包括但并不局限在提供例子的范围。这些实施例进一步说明本发明的化合物的制备细节。从事合成技术领域的人容易利用下面已知的条件和制备程序,来制备这些和其他类似化合物。

[0039] 本发明(通式I)的Btk抑制剂化合物具有以下结构:

[0040] 结构式(I)



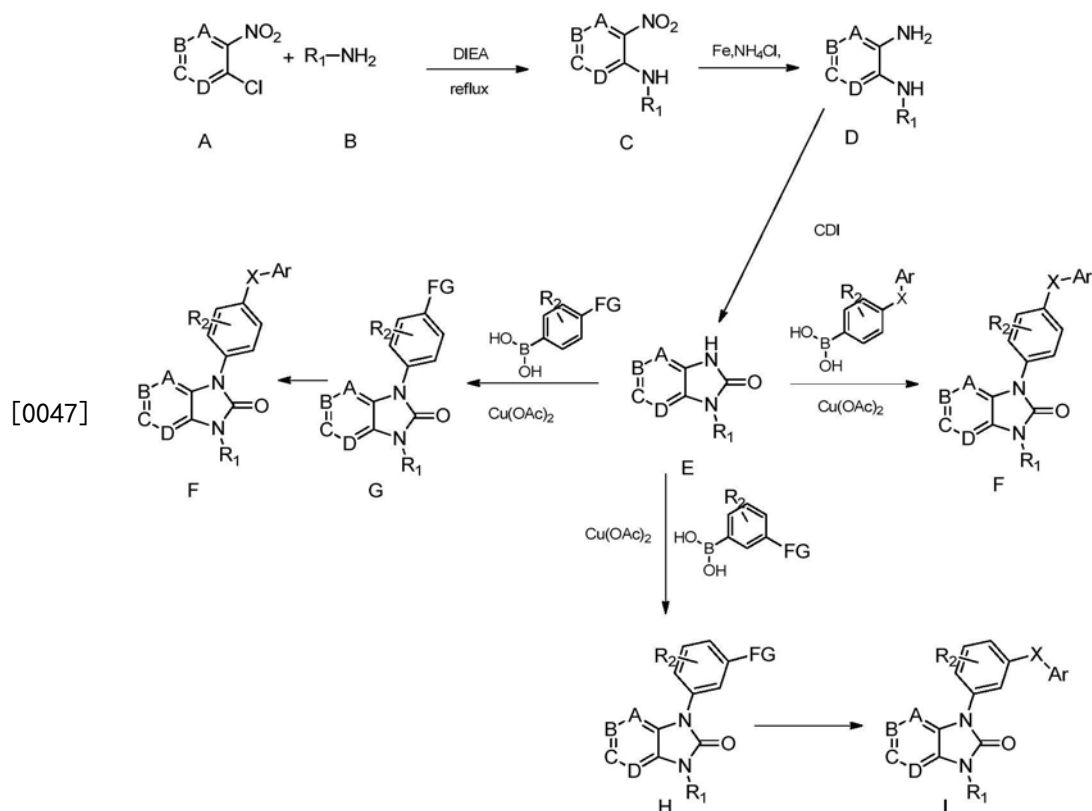
[0042] 结构式I中Btk抑制剂的化合物可以通过有机化学领域中熟知的方法来制备。用于这些化合物合成的起始原料既可以合成又可以从商业来源获得,例如中国化学试剂公司,或Sigma-Aldrich化学中国公司,但不局限于此。本文所述的化合物,具有不同取代基的其它相关化合物的合成使用的技术和材料,可以在下面专业书中得到描述,例如:March高等有机化学第4版,(1992威利);凯里和桑德博格,高等有机化学第4版,第一卷和第二卷。A和B(2000,2001年);菲泽和菲泽的有机合成试剂,1-17卷(John Wiley和Sons,1991年);碳水化合物,第1-5卷和增刊的罗德的化学(Elsevier科学出版社,1989);有机反应,1-40卷(John Wiley和Sons,1991年);和Larock的综合有机转化(VCH出版公司,1989)。本文所述的化合物的合成其它方法可以在美国专利申请公开号W02013116382中找到,在本申请中使用化学术语的定义可以在这些参考中找到(如果没有另外本文所定义)。作为指导以下合成方法也可以使用。

[0043] 在合成步骤中,有必要或希望保护所涉及的任何敏感分子和反应性基团,这个通常需要用常规的保护基,诸如那些在T.W Greene和P.G.M.Wutts“有机合成中的保护基”第3版,John Wiley&Sons,1999描述的方法来实现;保护基可以有选择性在适当的阶段中用熟知的方法除去。反应的产物是可以分离和纯化的。如果需要的话,使用常规技术,但不限于过滤,蒸馏结晶,色谱等,这些化合物可用常规手段,包括物理常数和光谱数据来表征。

[0044] 本文描述的化合物可以具有一个或多个手性中心并且每个中心可以存在R或S构型。本文提供的化合物包括所有非对映体,对映体,和差向异构体以及其适当的混合物。

[0045] 例如从Btk抑制剂结构式(I)化合物可以是1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮衍生物。具体地,式中I的Btk抑制剂化合物可以是化合物F,其中R₁-R₂具有前面定义的含义。在方案I中所示的一般合成路线可以为合成F的合成方法提供一个非限制性的例子。

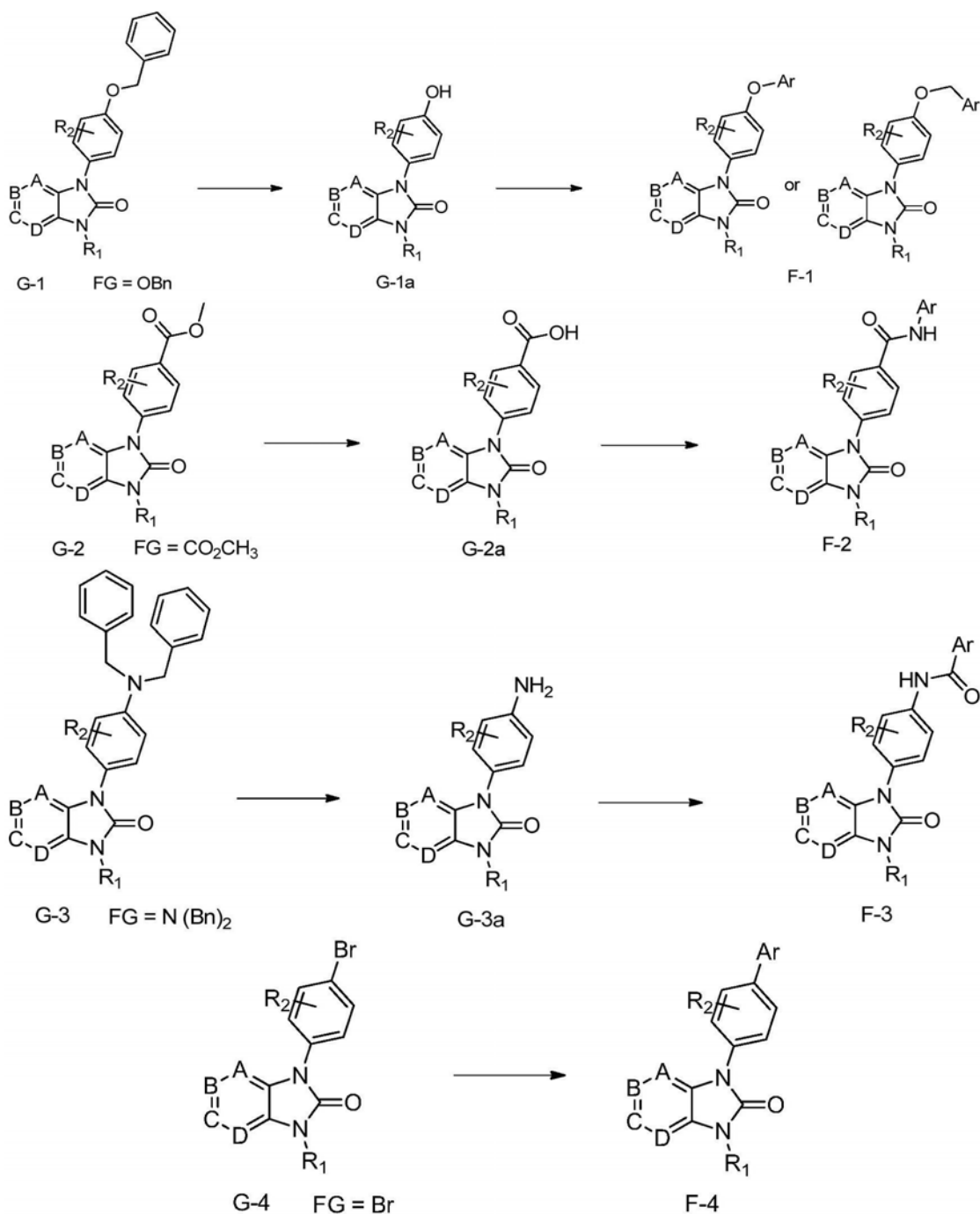
[0046] 方案I



[0048] 参照方案I,胺(B)中可以添加到一系列带取代基的邻氯硝基芳环A中,其次是C中的硝基还原用金属铁,氯化铵在酸性甲醇中以提供所述邻氨基苯胺的产物D,闭环用CDI,以获得关键中间体E,然后由铜催化剂偶联反应,使用适当被取代的苯基硼酸(相应硼酸酯也可使用),直接得到所需化合物F。比较典型的合成方法是,混合物中间体E,铜催化剂(例如Cu(OAc)₂),碱(例如TEA,DIPEA等),以及合适的溶剂如DCM,甲苯,还有芳基硼酸或芳基硼酸酯,最后形成化合物F。

[0049] 另一方面,化合物F或I可以从化合物G或H中获得,其中FG是一个官能团(例如酯,保护苯胺,保护苯酚,溴),可以很容易地转化成为定义的XAr。在化合物G中,合适官能团的非限制性例子是苯醚、二苄基或甲基酯,可以用碱或Pd/C/H₂处理,形成关键的中间产物G-1a、G-2a、G-3a,然后在Scheme II中形成相应的化合物F-1、F-2、F-3、F-4。如方案II。

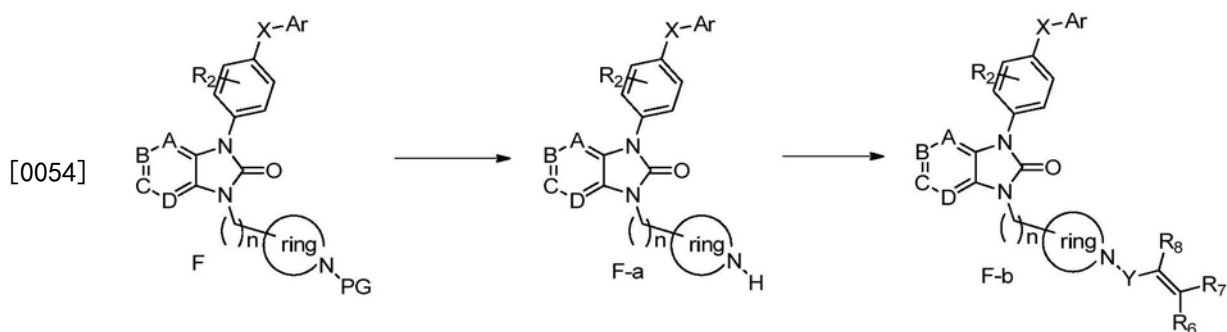
[0050] 方案II



[0051]

[0052] 化合物F的保护基进行脱保护基的反应在方案III中是已知的,并且可以通过下面描述的方法来进行。这里的实例有:(a)酸性条件下脱除Boc保护基团(b)氢化去除苄基保护基的脱保护反应。用这些条件脱除保护基后,偶合,但不限于酰氯,芳酰基氯化物也可以,最后提供化合物F-b。

[0053] 方案III



[0055] 一般的实验条件和通用方法:

[0056] 制备薄层层析 (PTLC) 是 20x20 厘米板进行 (500 微米厚的硅胶)。硅胶柱层析法在 Biotage 柱层析系统上进行。¹H 谱记录在布鲁克 ascendtm 400 兆赫兹, 温度为 298°K, 化学位移 (PPM) 以百万分比 (ppm) 为单位引用了剩余氘代溶剂质子的信号: $\delta = 7.26$ ppm 的氯仿和甲醇或 CD₃OD 在 $\delta = 3.30$ ppm。LCMS 数据是在安捷伦 1260 Infinity 或 6120 四极质谱仪上得到。对于 LC 流动相为乙腈 (A) 和水 (B) 含有 0.01% 甲酸, 洗脱梯度为 5~95% A 6 分钟, 60~95% A 5 分钟, 80-100% A 5 分钟和 85~100% A 10 分钟, 使用 SBC18 50mm × 4.6mm × 2.7 μ m 毛细管柱。质谱 (MS) 用电喷雾离子质谱 (ESI) 法测定。所有的温度是摄氏度, 除非另有说明。

[0057] 高效液相色谱质谱条件分析:

[0058] LC1: 柱: SB-C18 50mm × 4.6mm × 2.7 μ m

[0059] 温度: 50°C

[0060] 洗脱: 5:95 V/V 乙腈/水 + 0.01% 甲酸 6 分钟。

[0061] 流速: 1.5 mL/min, 注射 5 μ L

[0062] 检测: PDA, 200-600 nm

[0063] MS: 相对分子量范围 150-750 amu; 正离子电喷雾电离

[0064] LC2: 柱: SB-C18 50mm × 4.6mm × 2.7 μ m

[0065] 温度: 50°C

[0066] 洗脱: 5:95-95:5 V/V 乙腈/水 + 0.05% TFA 超过 3 分钟。

[0067] 流速: 1.5 mL/min, 注射 5 μ L

[0068] 检测: PDA, 200-600 nm

[0069] MS: 相对分子量范围 150-750 amu; 正离子电喷雾电离

[0070] LC3: 柱: SB-C18 50 毫米 × 4.6 毫米 × 2.7 μ m

[0071] 温度: 50°C

[0072] 洗脱: 10:90 至 98:2 V/V 乙腈/水 + 0.05% TFA 超过 3.75 分钟。

[0073] 流速: 1 mL/min, 注射 10 μ L

[0074] 检测: PDA, 200-600 nm

[0075] MS: 相对分子量范围 150-750 amu; 正离子电喷雾电离

[0076] 英文缩写词列表:

[0077] AcOH = 乙酸

[0078] Alk = 烷基

[0079] Ar = 芳基

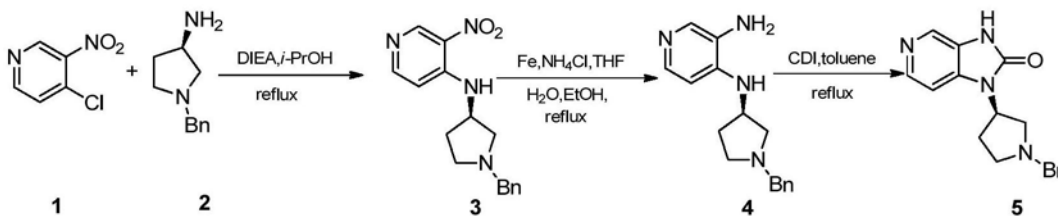
[0080] Boc = 叔丁氧羰基

- [0081] bs=宽单峰
- [0082] CH_2Cl_2 =二氯甲烷
- [0083] d=双重峰
- [0084] dd=两个双重峰
- [0085] DBU=1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
- [0086] DCM=二氯甲烷
- [0087] DEAD=偶氮二甲酸二乙酯
- [0088] DMF=N,N-二甲基甲酰胺
- [0089] DMSO=二甲基亚砷
- [0090] EA=乙酸乙酯
- [0091] ESI=电喷雾电离
- [0092] Et=乙基
- [0093] EtOAc=乙酸乙酯
- [0094] EtOH=乙醇
- [0095] h=小时
- [0096] HPLC=高效液相色谱法
- [0097] HOAc=醋酸
- [0098] LiOH=氢氧化锂
- [0099] m=多重峰
- [0100] Me=甲基
- [0101] MeCN=乙腈
- [0102] MeOH=甲醇
- [0103] MgSO_4 =硫酸镁
- [0104] min=分钟
- [0105] MS=质谱
- [0106] NaCl=氯化钠
- [0107] NaOH=氢氧化钠
- [0108] Na_2SO_4 =硫酸钠
- [0109] $^1\text{H-NMR}$ =核磁共振氢谱
- [0110] PE=石油醚
- [0111] PG=保护基
- [0112] Ph=苯基
- [0113] rt=室温
- [0114] s=单峰
- [0115] t=三重峰
- [0116] TFA=三氟乙酸
- [0117] THF=四氢呋喃
- [0118] Ts=对甲苯磺酰基
- [0119] 本发明的化合物可以通过以下详述的通用方法制备。在某些实施方案中,本文提

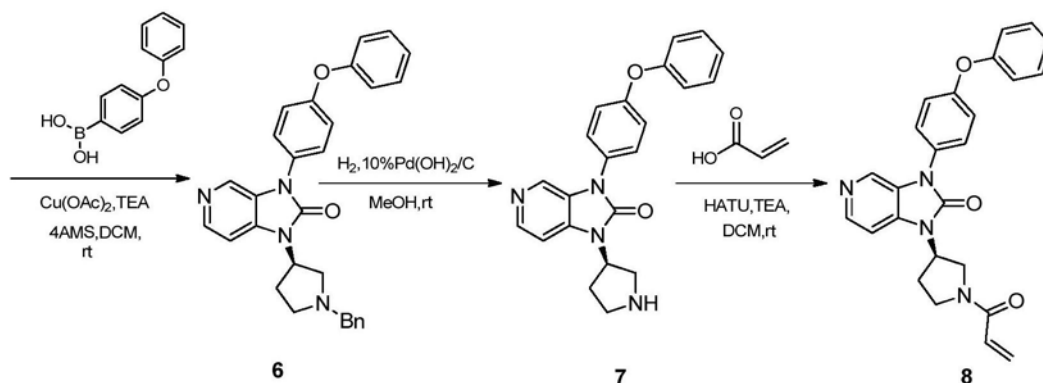
供的是制备本文所描述的酪氨酸激酶抑制剂化合物的方法。在某些实施方案中,本文描述的化合物是使用下面的合成方法合成。在其他实施方案中,化合物合成所使用的方法类似于由下面的方法合成,只是起始原料不同而已。所有关键中间体也是按照下列方法制备。

[0120] 实例1

[0121] (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮



[0122]



[0123] 步骤1: (R)-N-(1-苄基吡咯烷-3-基)-3-硝基吡啶-4-胺 (3)

[0124] 将异丙醇 (309mL) 的4-氯-3-硝基吡啶 (12.2g, 77.4mmol), (R)-1-苄基-3-氨基吡咯 (15g, 85.2mmol), 二异丙基乙胺 (47mL, 271.1mmol) 混合物加热回流反应4小时, 减压除去溶剂, 硅胶柱层析法分离 (石油醚/乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 (3) 22.1g, 收率96%。

[0125] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.03 (s, 1H), 8.27 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.25 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), δ 7.02 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), δ 4.31-4.29 (m, 1H), δ 3.65 (s, 2H), δ 2.80-2.73 (m, 2H), δ 2.65-2.61 (m, 1H), δ 2.41-2.33 (m, 2H), δ 1.74-1.73 (m, 1H)。

[0126] 步骤2: (R)-N-4-(1-苄基吡咯烷-3-基)吡啶-3,4-二胺 (4)

[0127] 在铁粉 (22.55g, 400mmol), NH_4Cl (127mL), THF (257mL) 和 H_2O (127mL) 中加入中间体 3 (22.1g, 74.1mmol) 的乙醇 (504mL) 溶液, 反应混合物加热搅拌至 85°C , 反应2h, TLC跟踪反应, 待反应完全, 过滤, 用乙酸乙酯萃取, 硅胶柱层析法分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1-50/1) 得化合物417g, 收率85.5%。

[0128] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.31 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.28 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.59 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H)。LC-MS: $m/z=268[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0129] 步骤3: (R)-1-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (5)

[0130] 将中间体4 (9.5g, 35.4mmol), N,N-二羰基二咪唑 (11.48g, 70.8mmol), 加入到甲苯 (200mL) 中, 搅拌加热至回流, 反应3小时。待反应完全后, 减压蒸馏, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1-50/1), 得到化合物 (5) (7g, 收率67.3%)。

[0131] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.31 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.28 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.30 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.95-3.94 (m, 1H), 3.59 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H). LC-MS: $m/z=295[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0132] 步骤4: (R)-1-(1-苄基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(6)

[0133] 将中间体5 (0.1g, 0.34mmol), 4-苄氧基苯硼酸 (0.145g, 0.68mmol), TEA (68mg, 0.68mmol), 4A分子筛 (130mg) 一次加入到无水醋酸铜 (67mg, 0.34mmol) 和DCM (3mL) 的混合物中, 室温搅拌反应22小时, 真空除去溶剂, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 柱层析分离 (二氯甲烷/甲醇=100/1-50/1), 得到化合物6 (63mg, 收率40.1%)。

[0134] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 5H), 7.27 (s, 2H), 7.07-7.01 (m, 5H), 5.19 (s, 1H), 3.72 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.57 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 3.15 (s, 1H), 3.30-2.98 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.118 (s, 1H). LC-MS: $m/z=462[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0135] 步骤5: (R)-3-(4-苯氧基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(7)

[0136] 中间体6 (50mg, 0.1mmol)、10%Pd(OH) $_2$ /C (20mg) 的MeOH (10mL) 悬浮液在50psi氢气环境中室温搅拌反应8小时, 用硅藻土过滤, 浓缩, 得到化合物535mg。

[0137] LC-MS: $m/z=373[\text{M}+\text{H}]^+$.

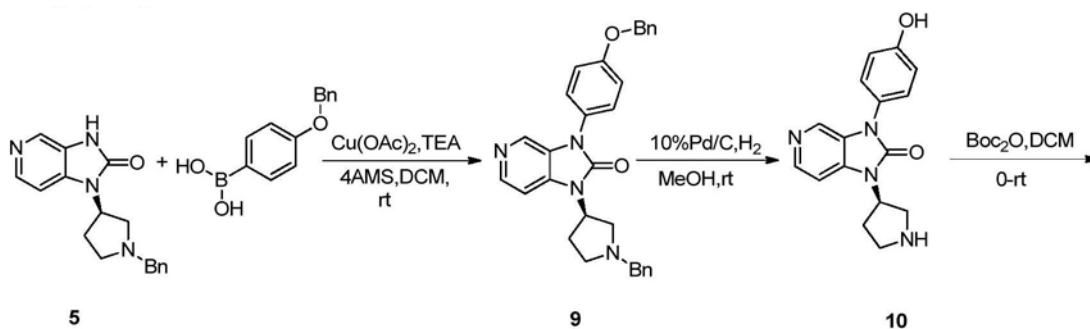
[0138] 步骤6: (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(8)

[0139] 将中间体7 (35mg, 0.094mmol)、HATU (39.3mg, 0.10mmol)、TEA (19mg, 0.18mmol)、丙烯酸 (7.4mg, 0.10mmol) 加入到DCM (3mL) 中, 室温搅拌反应2小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 用制备硅胶板分离, 获得最终产物10mg。

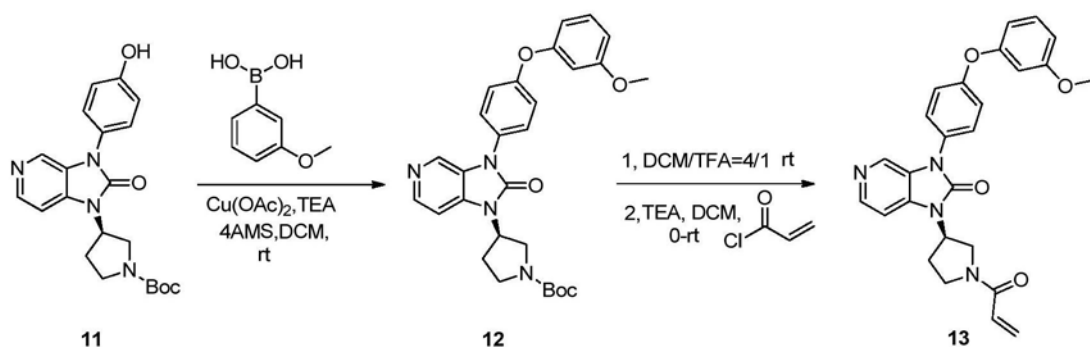
[0140] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.35 (s, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 3H), 7.10 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.51-6.41 (m, 2H), 5.78-5.73 (m, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 3H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H). LC-MS-8: $m/z=427[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0141] 实例2

[0142] (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮



[0143]



[0144] 步骤1: (R)-3-(4-(苄氧基)苯基)-1-(1-苄基吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(9)

[0145] 将化合物5 (2g, 6.8mmol)、4-苄氧基苯硼酸 (3.1g, 13.6mmol)、TEA (1.57g, 13.6mmol)、4Å分子筛 (3g) 加入到无水醋酸铜 (1.23g, 6.8mmol) 的DCM (50mL) 中, 室温搅拌反应15小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 柱层析纯化有机相 (二氯甲烷/甲醇=100/1-50/1), 得到标题化合物9 (0.8g, yield 25%)。

[0146] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.36-8.28 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.46-7.31 (m, 12H), 7.11 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 5.26-5.23 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.63 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.44-2.36 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H). LCMS: $m/z=477$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0147] 步骤2: (R)-3-(4-羟基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(10)

[0148] 在50mL烧瓶中加入中间体9 (0.8g, 1.68mmol)、10% Pd/C (0.1g) 和MeOH (15mL), 先用氢气置换三次, 然后在50psi压力的氢气环境中室温搅拌反应8小时, 用硅藻土过滤, 浓缩, 获得标题化合物粗品0.49g。

[0149] LCMS: $m/z=297$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0150] 步骤3: (R)-叔丁基3-(3-(4-羟基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸(11)

[0151] 在0℃下, 向中间体10 (0.49g; 1.68mmol)、TEA (0.17g, 1.68mmol) 的DCM (15mL) 悬浊液中加入 Boc_2O (0.31g, 1.68mmol), 室温下搅拌反应1小时, 加入水, 用二氯甲烷萃取, 柱层析分离 (DCM/MeOH=100/1-50/1), 获得标题化合物 (0.58g, 收率87.8%)。

[0152] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.29 (br, 1H), 8.35 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 5.19-5.13 (m, 1H), 3.85

(br, 3H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). LCMS: $m/z = 397 [M+H]^+$.

[0153] 步骤4: 将(R)-叔丁基-3-(3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12)

[0154] 将中间体11 (30mg, 0.075mmol)、3-甲氧基苯硼酸 (23mg, 0.15mmol)、TEA (15.3mg, 0.15mmol)、4A分子筛 (0.1g) 一次加入到无水醋酸铜 (13.7mg, 0.075mmol) 的DCM (5mL) 混合物中, 室温搅拌反应20小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 柱层析分离 (DCM/MeOH=100/1-50/1), 获得标题化合物 (32mg, yield 86.4%).

[0155] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.36 (br, 2H), 7.46 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.08 (br, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 5.19-5.15 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75-3.76 (m, 3H), 3.51-3.4 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). LCMS: $m/z = 503 [M+H]^+$.

[0156] 步骤5: (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(13)

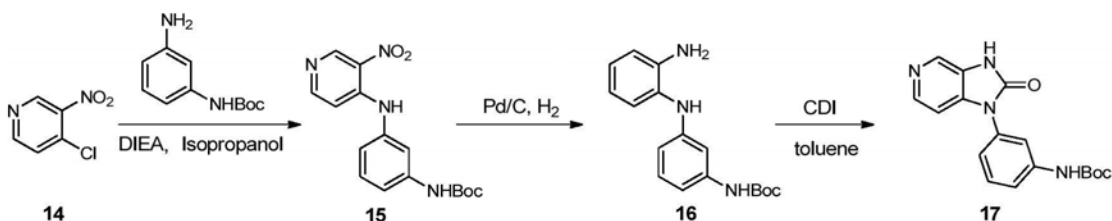
[0157] 将中间体12 (32mg, 0.063mmol) 一次加入到 $\text{CF}_3\text{COOH/DCM}=4/1$ (5mL) 中, 室温搅拌反应1小时。减压除去溶剂, 得到粗产品, 不用纯化直接用于下步反应。LCMS: $m/z = 403 [M+H]^+$.

[0158] 在搅拌情况下, 向冰浴下的粗产品 (25.3mg, 0.063mmol)、TEA (12.7mg, 0.126mmol) 的DCM (5mL) 混合物中加入丙烯酰氯 (5.7mg, 0.068mmol) 的DCM (1mL) 溶液, 滴加完毕后, 搅拌1小时。加入水, 用二氯甲烷萃取, 干燥有机层, 浓缩, 重结晶 (DCM/MeOH=100/1), 获得标题化合物 (5mg, 收率17.4%).

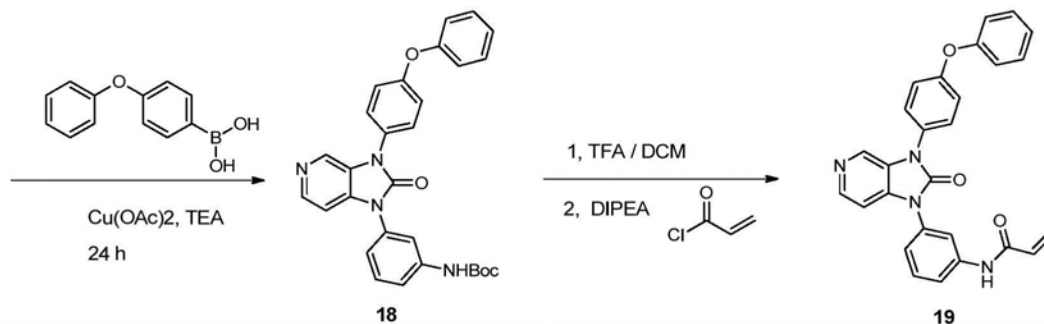
[0159] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.38-8.34 (m, 2H), 7.46 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 3H), 6.51-6.41 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.79-2.60-2.39 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 1H). LCMS: $m/z = 457 [M+H]^+$.

[0160] 实例3

[0161] N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (19)



[0162]



[0163] 步骤1: (3-((3-硝基吡啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (15)

[0164] 4-氯-3-硝基吡啶 (1.614g, 10.18mmol, 1.0eq) 溶解在异丙醇 (30ml) 中, 加入叔丁基 (3-氨基苯基) 氨基甲酸酯 (2.12g, 10.18mmol, 1.0eq) 和 DIPEA (2.63g, 20.36mmol, 2.0eq), 混合反应物在磁力搅拌下回流反应5小时, 停止反应, 减压下蒸干溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗产物用硅胶层析柱分离 (PE:EA=5:1~2:1), 得到标题化合物 (2.9g), 黄色固体, 收率: 2.9g, 86.3%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =9.62 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.26 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.15 (d, J =8.0Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).

[0165] 步骤2: (3-((2-氨基苯基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (16)

[0166] 中间体15 (2.9g) 溶解在甲醇 (50.0mL) 中, 加入钯碳 (200mg), 在氢气氛下混合物室温搅拌3个小时, 停止反应, 过滤除去钯碳, 浓缩得到化合物不用纯化直接用于下一步反应, 棕褐色固体, 收率: 2.6g, 98.9%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.05 (s, 1H), 7.97 (d, J =5.6Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.04 (d, J =5.2Hz, 1H), 6.89 (d, J =8.0Hz, 1H), 6.78-6.76 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z =301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0167] 步骤3: 3-((2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (17)

[0168] 中间体16 (740mg, 1.0eq) 溶解在甲苯 (30mL) 中, 加入 CDI (800mg, 2.0eq), 混合物回流反应4个小时, 反应冷至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗产物用硅胶柱 (DCM:MeOH=50:1~20:1) 分离得到标题化合物, 黄色固体, 收率: 700mg, 86.8%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =11.41 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J =5.2Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.14 (d, J =7.6Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z =327 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0169] 步骤4 (3-((2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (18)

[0170] 中间体17 (101mg, 0.308mmol, 1.0eq) 溶解在二氯甲烷 (3.0mL) 中, 加入醋酸铜

(56mg, 0.308mmol, 1.0eq), 4-苯氧基苯硼酸(132mg, 0.617mmol, 2.0eq), 4A分子筛(131mg)和三乙胺(62mg, 0.617mmol, 2.0eq), 混合反应物在室温下搅拌30个小时, 过滤, 蒸干溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 用硅胶柱层析(PE:EA=4:1~1:1)分离得到标题化合物, 棕色固体, 收率: 50mg, 32.7%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 6H), 6.69 (s, 1H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z =495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

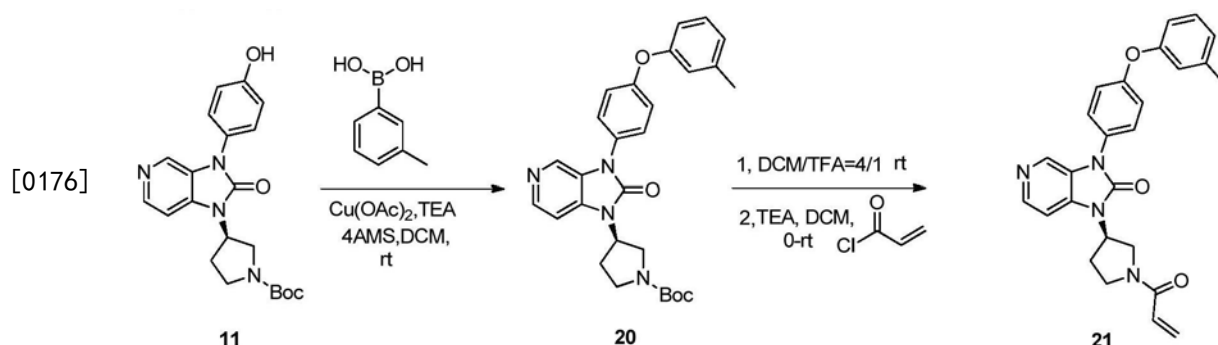
[0171] 步骤5N- (3- (2-氧代-3- (4-苯氧基苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺 (19)

[0172] 中间体18 (50mg) 溶解在二氯甲烷 (5.0mL) 中, 加入三氟乙酸 (2.0mL), 反应液在室温下搅拌一小时, 停止反应, 减压蒸去溶剂, 向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物 (棕褐色固体, 45mg) 不用纯化用于下步反应. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.39 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 3H), 7.12-7.10 (m, 3H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.87 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z =395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0173] 粗中间体 (23mg, 0.058mmol, 1.0eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (9mg, 0.070mmol, 1.2eq) 溶解在四氢呋喃 (2.0mL) 中, 在冰浴下慢慢加入丙烯酰氯 (5.6mg, 0.061mmol, 1.05eq), 反应液在室温下搅拌半小时, 通过液相质谱检测反应, 停止反应, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶板分离 (PE:EA=20:80) 得到标题化合物 (8mg), 为无色油状, 收率: 8mg, 30.6%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.40 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H), 7.12 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.44 (d, J=16.8Hz, 1H), 6.27-6.20 (m, 1H), 5.78 (d, J=10.4Hz, 1H). LCMS (ESI) m/z =449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0174] 实例4

[0175] (R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (间甲苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮



[0177] 步骤1: (R) -叔丁基-3- (2-氧代-3- (4- (间甲苯氧基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (20)

[0178] 将11 (100mg, 0.25mmol)、3-甲氧基苯硼酸 (68mg, 0.5mmol), TEA (45mg, 0.5mmol), 4A分子筛 (0.1g) 加入DCM (5mL) 的玻璃瓶中, 一次性加入无水醋酸铜 (45mg, 0.25mmol), 室温搅拌反应20小时, 减压除去溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用柱层析纯化 (梯度: DCM/

MeOH=100/1-50/1), 获得标题化合物 (68mg, yield 56.2%). LCMS: $m/z=487 [M+H]^+$.

[0179] 步骤2: (R)-1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(间甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (21)

[0180] 中间体20 (68mg, 0.13mmol) 一次全部加入 $CF_3COOH/DCM=4/1$ (10mL), 室温搅拌反应1小时。减压除去溶剂, 得到标题粗品, 不用纯化直接用于下步反应。LCMS: $m/z=387 [M+H]^+$.

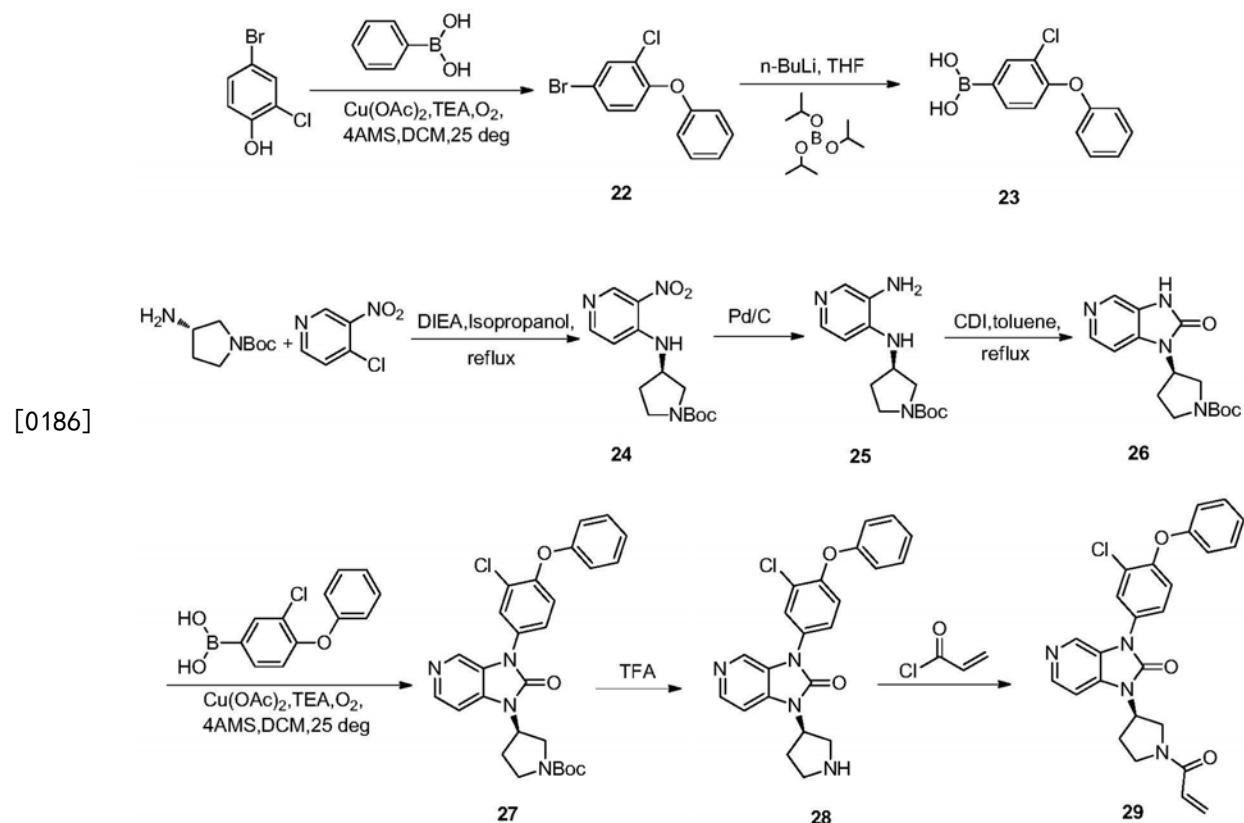
[0181] 冰浴, 搅拌情况下, 丙烯酰氯 (11.8mg, 0.13mmol) 的DCM (1mL) 溶液加入到粗中间体 (54mg, 0.13mmol) 的TEA (131mg, 1.3mmol) 溶液中, 滴加完毕后0℃搅拌1小时。加入盐水, 二氯甲烷萃取, 干燥有机层, 浓缩, 重结晶 (DCM/MeOH=100/1), 得到标题化合物 (29mg, yield 53.7%)。

[0182] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (br, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.14 (d, $J=8Hz$, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8Hz$, 2H), 6.52-6.41 (m, 2H), 5.79-5.72 (m, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 3H), 3.76-3.74 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.36 (s, 3H)。

[0183] LCMS: $m/z=441 [M+H]^+$.

[0184] 实例5

[0185] (R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮



[0187] 步骤1: 4-溴-2-氯-1-苯氧基苯 (22):

[0188] 4-溴-2-氯苯酚 (10g, 48.2mmol, 1.0eq) 溶解在二氯甲烷中 (120.0mL), 加入无水醋酸铜 (4.38g, 24.1mmol, 0.5eq), 苯硼酸 (8.82g, 72.3mmol, 1.5eq), 4Å分子筛 (15g) 和三乙胺

(13.4mL, 96.4mmol, 2.0eq), 混合物在氧气环境下室温搅拌过夜。反应液过滤, 减压蒸去溶剂, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶色谱柱分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 ~ 10:1), 得到标题产物, 无色油状物, 收率: 5.5g, 40.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 3H), 7.12-7.15 (m, 1H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.4Hz, 1H)。

[0189] 步骤2: (3-氯-4-苯氧基苯基) 硼酸 (23)

[0190] -78℃, 正丁基锂 (2.45M 溶剂正己烷, 5.4mL, 13.3mmol) 在氮气保护下加入到化合物 22 (2.9g, 10.23mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中, -78℃ 下搅拌反应 15 分钟, 一次全部加入三异丙氧基硼酸酯 (2.5g, 13.3mmol)。反应液升温到室温, 搅拌反应 30 分钟, 用稀盐酸淬灭。乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗的标题化合物, 不用纯化直接用于步骤 6。

[0191] 步骤3: (R)-叔丁基3-((3-硝基吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (24)

[0192] 4-氯-3-硝基吡啶 (10.145g, 63.99mmol, 1.0eq) 溶解在异丙醇 (120mL) 中, 加入 (S)-1-叔丁氧羰基-3-氨基吡咯烷 (11.92g, 63.99mmol, 1.0eq) 和 N,N-二异丙基乙胺 (16.5g, 127.98mmol, 2.0eq), 混合反应液加热回流反应 3.5 小时。停止反应, 减压除去溶剂, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗标题产物, 淡黄色油状物: 20g。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.23 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.73 (d, J = 6.4Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.78-3.83 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.35-3.44 (m, 1H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z = 309 [M+H]⁺。

[0193] 步骤4: (R)-叔丁基3-((3-氨基吡啶-4-基)氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (25)

[0194] 中间体 24 (20g, 64.94mmol, 1.0eq) 溶解在甲醇 (150.0mL) 中, 加入钯碳 (4.0g), 反应液在氢气环境下室温搅拌反应 6 小时。反应液过滤除去钯碳, 减压蒸去溶剂, 得到粗标题化合物, 黄色固体, 收率: 17g, 94.2%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.48 (d, J = 5.2Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.25-3.36 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z = 279 [M+H]⁺。

[0195] 步骤5: (R)-叔丁基3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (26)

[0196] 中间体 25 (17g, 61.15mmol, 1.0eq) 溶解在甲苯 (200mL) 中, 加入 N,N-羰基二咪唑 (19.8g, 122.3mmol, 2.0eq), 反应液加热回流反应 4 小时, 然后反应液冷至室温, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶色谱柱纯化 (DCM: MeOH = 200:1 ~ 50:1), 得到标题化合物, 淡黄色固体, 收率: 13g, 59.4%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 10.35 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3.6Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.71-3.80 (m, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.50-2.56 (m, 1H), 2.30-2.32 (m, 1H), 1.50 (s, 9H)。LCMS (ESI) m/z = 305 [M+H]⁺。

[0197] 步骤6: (R)-叔丁基3-(3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸盐 (27)

[0198] 化合物 26 (2.17g, 7.1mmol, 1.0eq) 溶解在二氯甲烷 (100.0mL) 中, 加入无水醋酸铜 (646mg, 3.55mmol, 0.5eq), 硼酸 23 (3.53g, 14.2mmol, 2.0eq), 4A 分子筛 (3.0g) 和三乙胺 (2.0mL, 14.2mmol, 2.0eq), 混合物在氧气环境下室温搅拌过夜。反应液过滤, 减压除去溶

剂,加入水,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,硅胶色谱柱纯化(DCM:MeOH=200:1~50:1),得到标题化合物,灰色固体,收率:1.7g,47.0%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ =8.40(s, 2H), 7.68(s, 1H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.07-7.10(m, 4H), 5.14-5.18(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.51(d, J =8.4Hz, 1H), 2.54-2.59(m, 1H), 2.33-2.36(m, 1H), 1.50(s, 9H)。LCMS (ESI) m/z =507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0199] 步骤7:R)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-吡啶-2(3H)-酮(28):

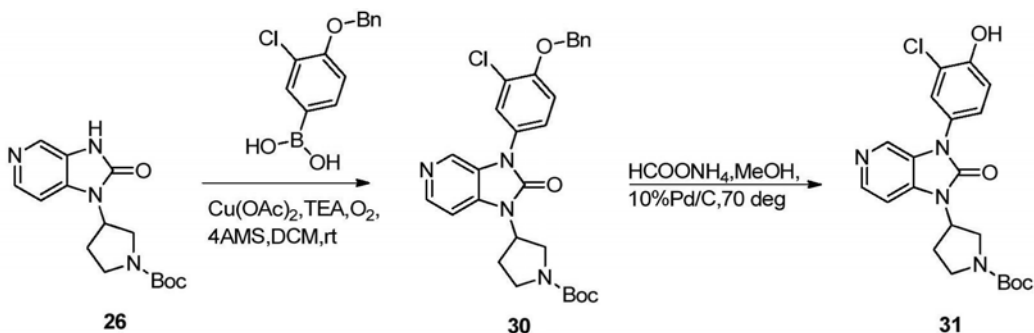
[0200] 化合物27(920mg)溶解在二氯甲烷(20.0mL)中,加入三氟乙酸(4.0mL),反应液在室温下搅拌2.5小时,减压蒸去溶剂,向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到粗产物28,不用纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z =407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0201] 步骤8:R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(29):

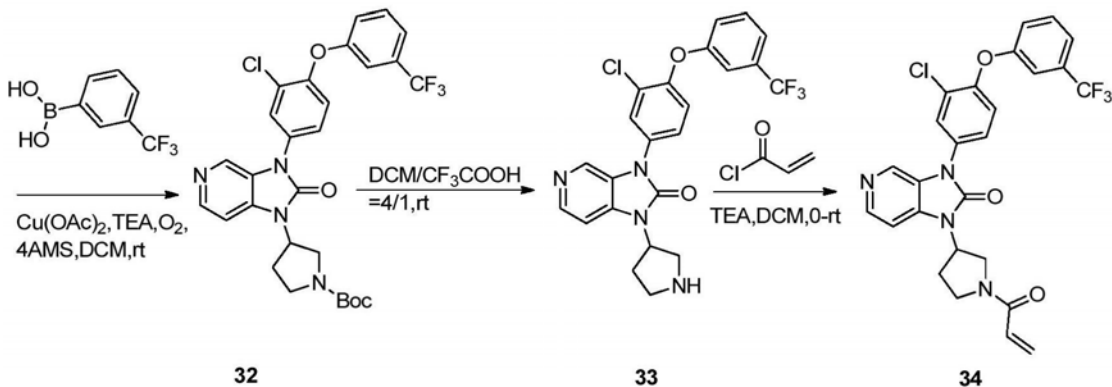
[0202] 化合物28(738mg, 1.82mmol, 1.0eq)溶解在四氢呋喃(10.0mL)中,在冰浴下,慢慢加入三乙醇胺(368mg, 3.64mmol, 2.0eq),丙烯酰氯(197mg, 2.18mmol, 1.2eq),反应液在室温下搅拌半小时,通过液质检测反应,加入水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,硅胶色谱柱纯化(DCM:MeOH=150:1-50:1)得到标题产物,淡黄色固体,收率:489mg, 58.3%。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ =8.40(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.36-7.42(m, 3H), 7.17-7.21(m, 1H), 7.04-7.10(m, 4H), 6.41-6.52(m, 2H), 5.74-5.80(m, 1H), 5.13-5.24(m, 1H), 3.97-4.14(m, 3H), 3.65-3.77(m, 1H), 2.62-2.77(m, 1H), 2.38-2.49(m, 1H)。LCMS (ESI) m/z =461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0203] 实例6

[0204] 1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮



[0205]



[0206] 步骤1: 3-(3-(4-(苄氧基)-3-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基 (30)

[0207] 将26 (1g, 3.28mmol)、4-苄氧基-3-氯苯硼酸 (1.72g, 3.57mmol)、TEA (0.66g, 6.57mmol)、4A分子筛 (1g) 加入到DCM (30mL) 烧瓶中, 一次加入无水醋酸铜 (0.59g, 6.57mmol), 混合物室温搅拌反应21小时, 减压除去溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH=100/1-50/1), 获得化合物30 (0.83g, yield 48.8%)。

[0208] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.7 (br, 2H), 7.58 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 7.45-7.28 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 3H), 3.53-3.48 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). LCMS: m/z 521, 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0209] 步骤2: 3-(3-(3-氯-4-羟基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (31)

[0210] 将化合物30 (0.83g, 1.59mmol)、 HCOONH_4 (1g, 15.9mmol)、10% Pd/C (0.35g) 和一次全部加入到MeOH (30mL) 中, 在70℃反应10分钟, 悬浊液用硅藻土过滤, 浓缩, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硅胶柱层析分离 (DCM/MeOH=100/1-50/1), 获得31 (0.4g, yield 58.8%)。

[0211] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.39 (br, 1H), 8.31 (br, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (br, 1H), 5.17-5.13 (m, 1H), 3.83 (br, 3H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). LCMS: $m/z=431, 433$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0212] 步骤3: 叔丁基3-(3-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (32)

[0213] 将化合物31 (30mg, 0.069mmol)、3-三氟甲基苯硼酸 (26.5mg, 0.139mmol), TEA (14mg, 0.139mmol), 4A分子筛 (0.2g), 无水醋酸铜 (12.6mg, 0.069mmol) 加入到DCM (4mL) 的烧瓶中, 室温搅拌反应14小时, 减压除去溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相柱层析分离 (DCM/MeOH=100/1-50/1), 获得化合物32 (20mg, yield 50.5%)。

[0214] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.18-5.14 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 3H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). LCMS: $m/z=575, 576 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0215] 步骤4: 3-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1-(吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (33)

[0216] 化合物32 (20mg, 0.034mmol) 一次全部加入到 $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{DCM}=4/1$ (5mL) 中, 室温反应1小时, 除去溶剂得到粗的标题化合物, 不用纯化直接用于下一步。LCMS: $m/z=475, 476 [\text{M}+\text{H}]^+$.

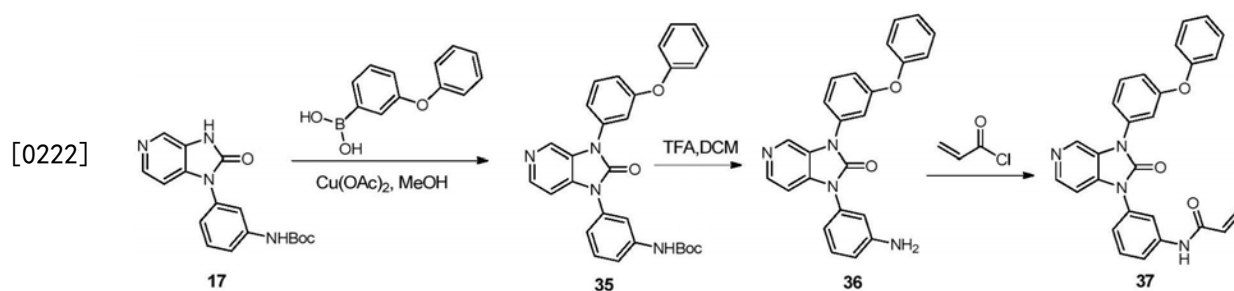
[0217] 步骤5: 1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (34)

[0218] 冰浴, 搅拌情况下, 将丙烯酰氯 (3mg, 0.034mmol) 的DCM (1mL) 溶液加入到化合物33 (16mg, 0.034mmol)、TEA (13.7mg, 0.136mmol) 的DCM (5mL) 溶液中, 滴加完毕后 0°C 搅拌1小时。加入盐水, 二氯甲烷萃取, 干燥有机层, 浓缩, 重结晶 (DCM/MeOH=100/1), 获得化合物34 (8mg, 收率44.69%)。

[0219] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.42 (br, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.52-6.41 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.21-5.12 (m, 1H), 4.12-3.97 (m, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 1H). LCMS: $m/z=529, 531 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0220] 实例7

[0221] N-(3-(2-氧代-3-(3-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺



[0223] 步骤1: 3-(2-氧代-3-(3-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (35)

[0224] 化合物17 (1.25g, 3.83mmol, 1.0eq) 溶解在 (20.0mL) 的甲醇中, 加入醋酸铜 (70mg, 0.38mmol, 0.1eq), 3-苯氧基苯硼酸 (0.9g, 4.21mmol, 1.1eq), 混合液回流反应5小时, 过滤, 减压除去溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 色谱柱分离 (DCM:MeOH=100:1~50:1), 得到化合物35, 灰色固体, 收率: 430mg, 22.7%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.38-8.40 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 2H),

7.08-7.17 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 1.51 (s, 9H). LCMS (ESI) $m/z = 495 [M+H]^+$.

[0225] 步骤2: 1-(3-氨基苯基)-3-(3-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮 (36)

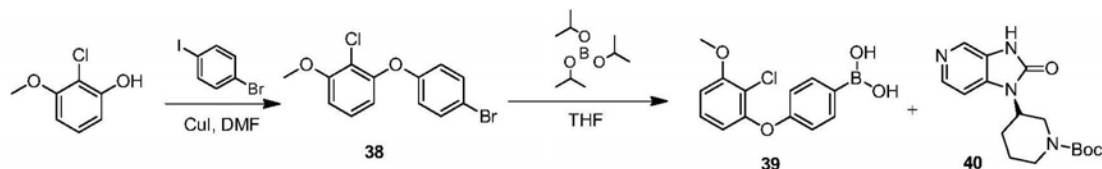
[0226] 化合物35 (420mg) 溶解在二氯甲烷中 (8.0mL), 加入三氟乙酸 (2.0mL), 反应液在室温下搅拌一小时, 减压蒸去溶剂, 向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物, 不用纯化用于下步反应, 无色油状物, 收率: 28mg, 72.7%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.44$ (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 1H), 7.29-7.40 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 7.08-7.17 (m, 5H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.74-6.76 (m, 1H), 3.86 (s, 2H). LCMS (ESI) $m/z = 395 [M+H]^+$.

[0227] 步骤3: N-(3-(2-氧代-3-(3-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (37)

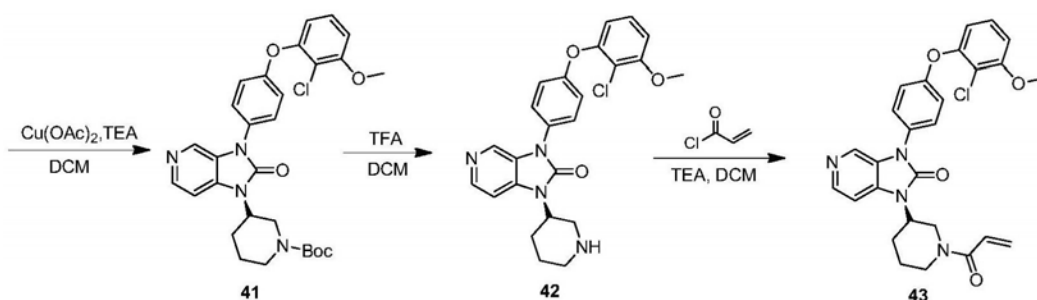
[0228] 化合物36 (35mg, 0.089mmol, 1.0eq) 溶解在四氢呋喃 (4.0mL), 在冰浴下慢慢加入丙烯酰氯 (9mg, 0.098mmol, 1.1eq), 反应液在室温下搅拌半小时, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶板分离 (DCM: MeOH = 40:1) 得到产物, 无色油状, 收率: 21mg, 52.7%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): $\delta = 8.45$ (s, 1H), $\delta = 8.37$ (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 5H), 6.43 (d, $J = 16.8\text{Hz}$, 1H), 6.19-6.25 (m, 1H), 5.77 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H). LCMS (ESI) $m/z = 449 [M+H]^+$.

[0229] 实例8

[0230] (S)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮



[0231]



[0232] 步骤1: 1-(4-溴苯氧基)-2-氯-3-甲氧基苯 (38)

[0233] 向1-溴-4-碘苯 (2g, 7.04mmol) 的二氧六环 (30mL) 溶液中加入2-氯-3-甲氧基苯酚 (1g, 7.04mmol), CuI (0.134g, 0.704mmol), Cs_2CO_3 (4.59g, 14.08mmol), 3-二甲基氨基丙酸盐 (0.294g, 0.212mmol), 混合物在105℃下反应18小时, 过滤, 加入水, 二氯甲烷萃取, 有机相柱层析分离 (石油醚), 获得产品 (1.2g, 收率49.5%)。

[0234] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.62

(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H) .

[0235] 步骤2: 4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)硼酸(39)

[0236] 在氮气保护下,将化合物(38)(1.2g, 3.08mmol)的THF(20mL)溶液冷却至 -78°C ,同样在氮气保护下,逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.82mL, 4.61mmol),滴加完毕后,在 -78°C 下搅拌30分钟;在 -68°C 下逐滴加入三异丙氧基硼脂(0.868g, 4.61mmol),搅拌15分钟,反应体系升到 8°C 搅拌2小时,用2mol/L的盐酸调节体系 $\text{pH}=3$,并且搅拌30分钟后加入 H_2O (15mL),用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,获得粗产品(0.4g)。

[0237] 步骤3: (S)-3-(3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶丁烷-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(41)

[0238] (R)-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(40,按实施例1,步骤1,2和3), 0.1g, 0.314mmol), (4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)硼酸(39)(0.174g, 0.628mmol), TEA(63mg, 0.628mmol)和4A分子筛(0.1g)加入到DCM(10mL)的小瓶中,一次性加入醋酸铜(57mg, 0.314mmol),混合物在 25°C 下搅拌22h,减压除去有机溶剂,加入水,用乙酸乙酯萃取,柱层析分离(DCM/MeOH=100/1-50/1),获得产品(25mg,收率14.4%)。LCMS: $m/z=552[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0239] 步骤4: (S)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1-(哌啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(42)

[0240] (R)-3-(3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5)(25mg, 0.045mmol)一次性加入到CF₃COOH/DCM=4/1(5mL)中,将该混合物在室温下搅拌约1h,在真空下除去挥发性组分,得到粗产物的标题产物(20mg)。LCMS: $m/z=451[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0241] 步骤5: (S)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(43)

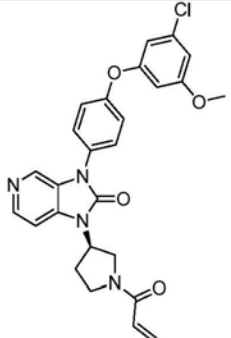
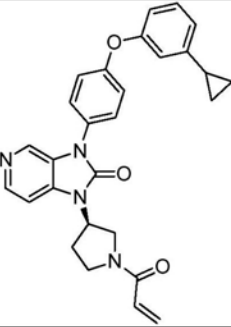
[0242] 冰浴下,向(R)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1-((三氟甲氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2-羧酸(1)的搅拌溶液中加入丙烯酰氯(4mg, 0.044mmol)哌啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(6)(20mg, 0.044mmol)和TEA(9mg, 0.88mmol)。将反应混合物搅拌1小时,倒入盐水中并用DCM萃取。将有机层干燥,浓缩,重结晶(DCM/MeOH=100/1),得到标题产物(3.5mg,产率15.7%)。

[0243] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.41 (br, 1H), 8.34 (br, 1H), 7.44 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.43-6.14 (m, 1H), 5.74 (br, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (br, 0.6H), 3.18 (br, 0.6H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.68 (br, 1H)。

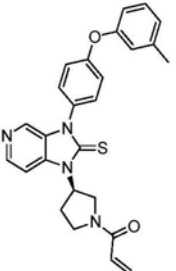
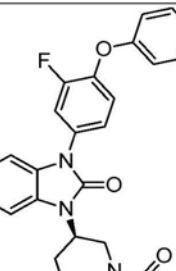
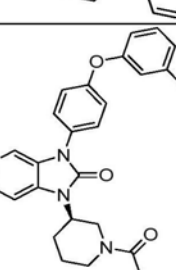
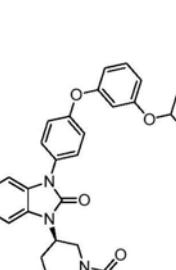
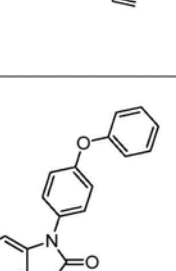
[0244] LCMS= m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[0245] 下表所示的下列附加实施例9-165制备按照上述的一般方法概述和在实施例1-8的详细步骤。

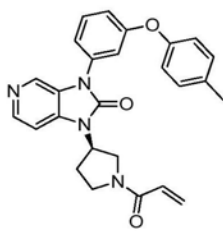
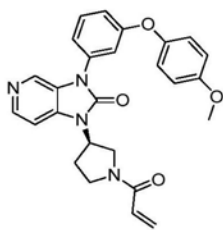
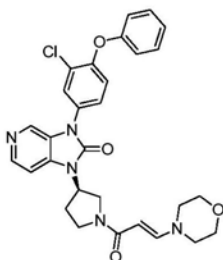
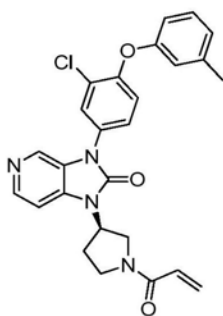
[0246]

例子	结构	MS 数据(cald) [M+H] ⁺ / MS (found)	化合物命名
9		491.14 / 491.1, 492.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯-5-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
10		467.20/ 467.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

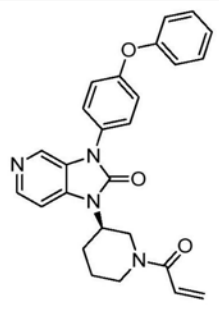
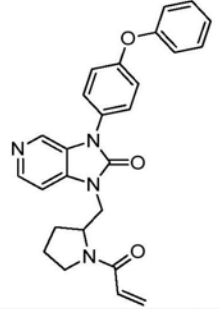
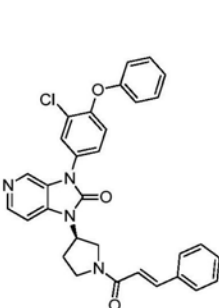
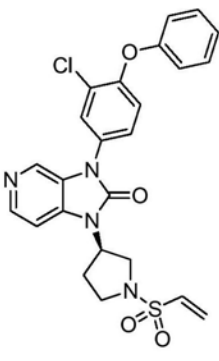
[0247]

11		457.16/ 457.1	(R) -1- (3- (2-硫代-3- (4- (间甲苯氧基) 苯 基) -2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶丁烷-1-基) 吡 咯烷-1-基) 丙-2-烯-1-酮
12		459.18/ 459.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌 啶-3-基) -3- (3-氟-4-苯基 苯基) -1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2 (3H) - 酮
13		455.20/ 455.2	R) -1- (1-丙烯酰基哌啶- 3-基) -3- (4- (间甲苯氧 基) 苯基) -1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
14		499.23/ 499.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌 啶-3-基) -3- (4- (3-异丙基苯氧基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
15		456.20/ 456.2	1 - ((1-丙烯酰基哌啶-4- 基) 甲基) -3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

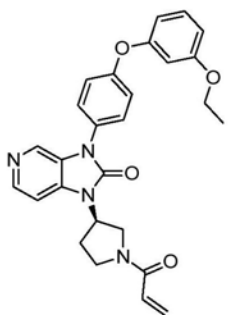
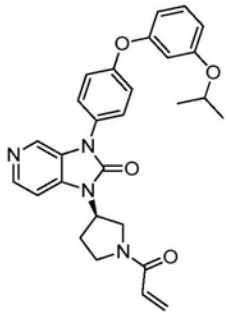
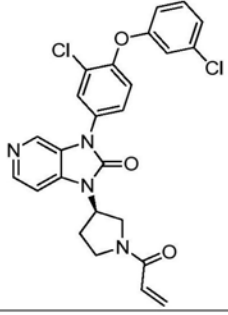
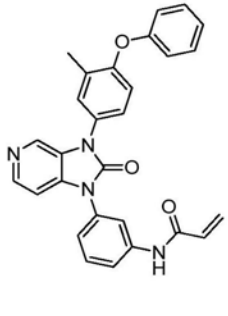
[0248]

16		441.18/ 441.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3- (对 - 甲苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
17		457.18/ 457.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3- (4-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
18		546.18/ 560.1,561.1,280.7,281.4	(R, E) -3- (3-氯-4-苯氧基苯基) -1- (1- (3-吗啉代丙烯酰基) 吡咯烷-3-基) -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
19		475.15/ 475.2,477.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (间 - 甲苯氧基) - 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

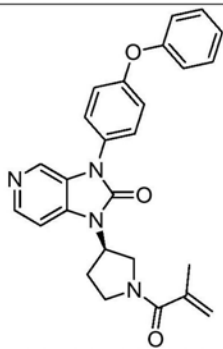
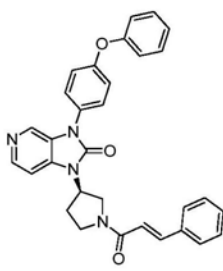
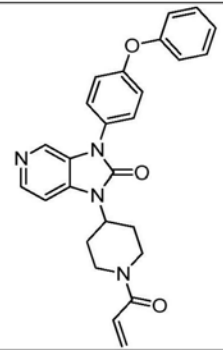
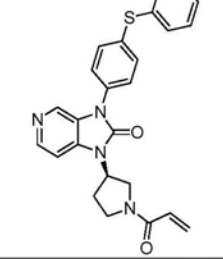
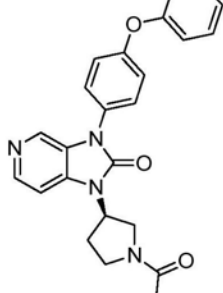
[0249]

20		441.18/ 441.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
21		441.18/ 441.2	1 - ((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基) 甲基) -3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
22		537.16/ 537.1, 538.1	(R, E) -3- (3-氯-4-苯氧基苯基) -1- (1-肉桂酰基吡咯烷-3-基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
23		497.10/ 497.1, 498.1	(R) -3- (3-氯-4-苯氧基苯基) -1- (1- (乙烯基磺酰基) 吡咯烷-3-基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

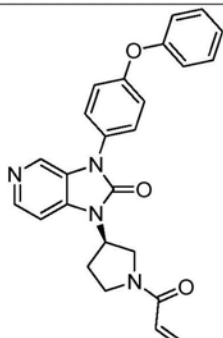
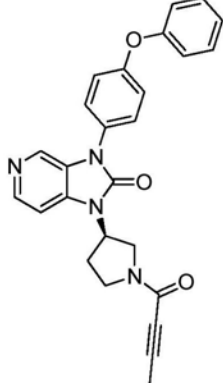
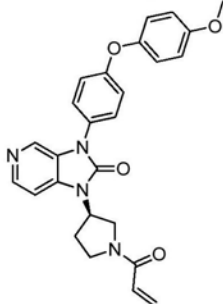
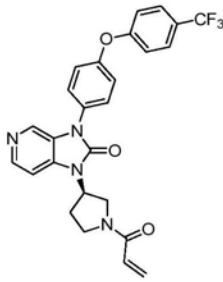
[0250]

24		471.20/ 471.2	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
25		485.21/ 485.2	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-异丙基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
26		495.09 / 495.0, 497.1	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(3-氯-4-(3-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
27		463.17 / 463.2	N-(3-(3-(3-甲基-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

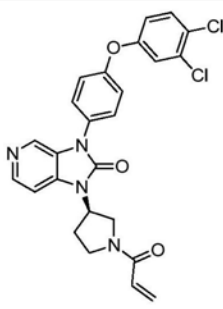
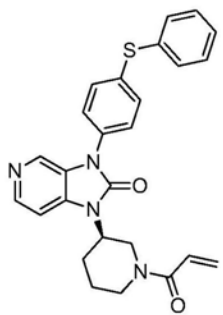
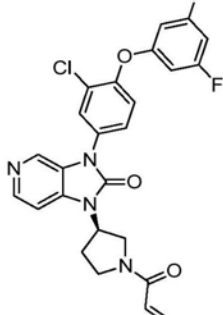
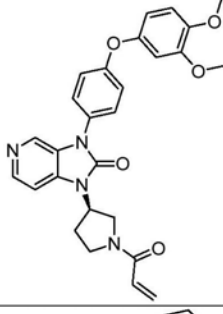
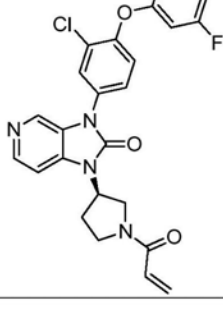
[0251]

28		441.18/441.1	(R) -1- (1-甲基吡咯烷-3-基) - 3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
29		503.20/503.2	(R, E) -1- (1-肉桂酰基 吡咯烷-3-基) -3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
30		441.08/441.1	1- (1-丙烯酰基哌啶-4- 基) -3- (4-苯氧基苯基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
31		442.14/442.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡 咯烷-3-基) -3- (4- (苯硫 基) 苯基) -1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
32		415.17 / 415.1	(R) -1- (1-甲基吡咯烷- 3-基) -3- (4-苯氧基苯 基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-2 (3H) - 酮

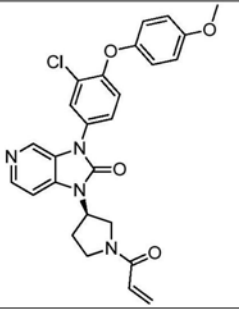
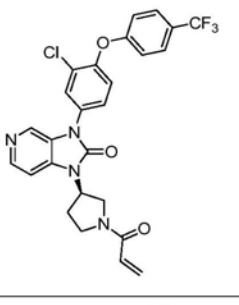
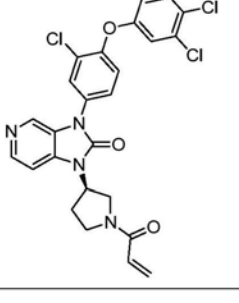
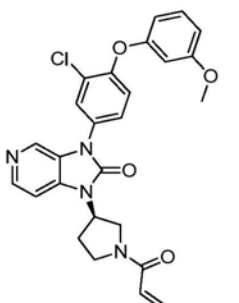
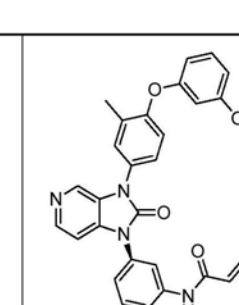
[0252]

33		427.17 / 427.2	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
34		439.17 / 439.2	(R)-1-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
35		457.18 / 457.2	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2,3H)-酮
36		495.16 / 495.2	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

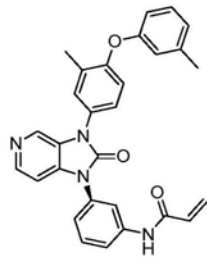
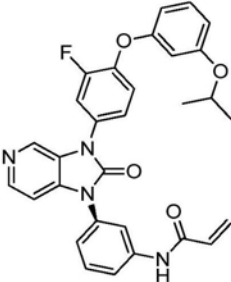
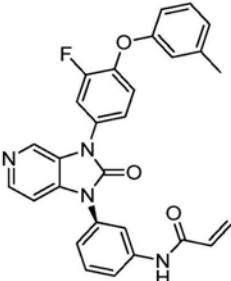
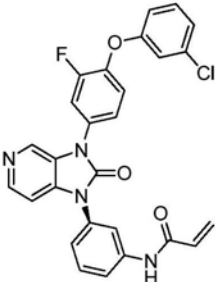
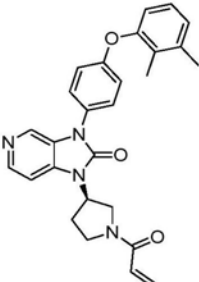
[0253]

37		495.09 / 495.1, 496.1, 497.1, 498.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3,4-二氯苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H) - 酮
38		456.16	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (苯硫基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
39		497.11 / 497.1, 498.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (3,5-二氟苯基) 苯基) -1H 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
40		487.19 / 487.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3,4-二甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
41		479.12 / 479.1, 481.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (3-氟苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

[0254]

42		491.14 / 491.1, 492.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (4-甲氧基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
43		529.12 / 529.1, 530.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (4- (三氟甲基) 苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
44		529.05 / 529.0, 530.1, 531.0, 532.0	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (3,4-二氯苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
45		491.14 / 491.1, 493.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (3-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
46		521.21 / 521.2	N- (3- (3- (4- (3-异丙氧基苯基) -3-甲基苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

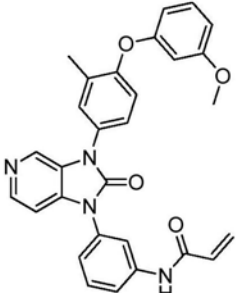
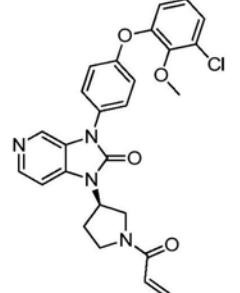
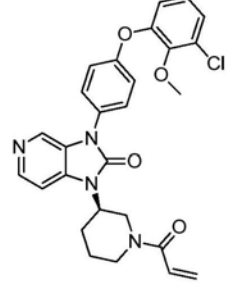
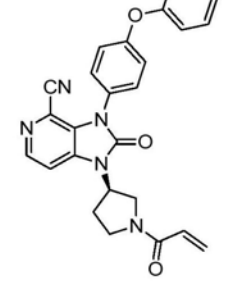
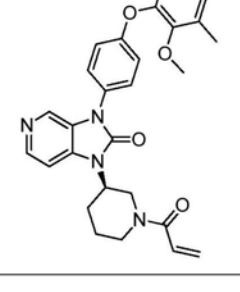
[0255]

47		477.18 / 477.2	N-(3-(3-(3-甲基-4-(间-甲苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
48		525.19 / 525.2	N-(3-(3-(3-氟-4-(3-异丙基-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
49		481.16 / 481.2	N-(3-(3-(3-氟-4-(间甲苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
50		501.11 / 501.1	(N-(3-(3-(4-(3-氯苯氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
51		455.20 / 455.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2,3-二甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-吡啶-2(3H)-酮

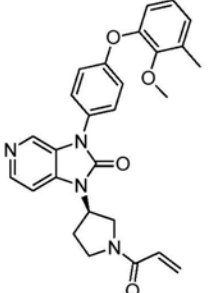
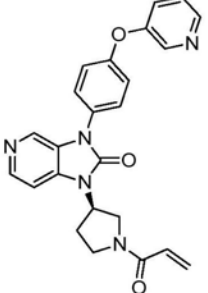
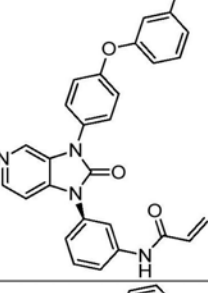
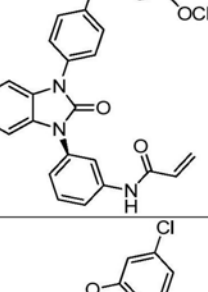
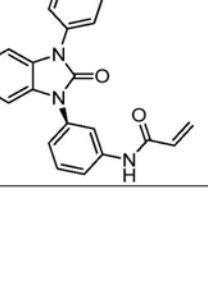
[0257]

57		473.19 / 473.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
58		469.22 / 469.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,3-二甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
59		493.14 / 493.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氯-2-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
60		463.15 / 463.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
61		477.17 / 477.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(2,3-二氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

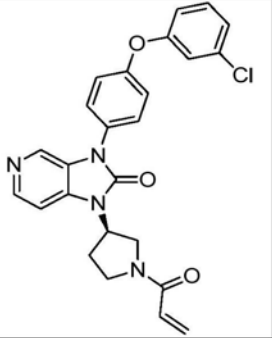
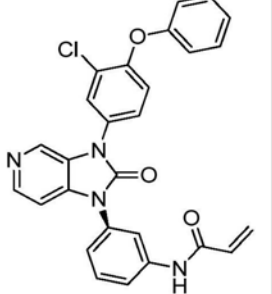
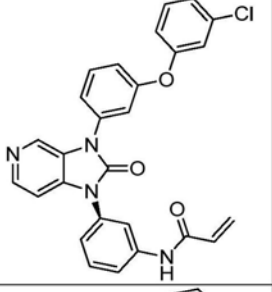
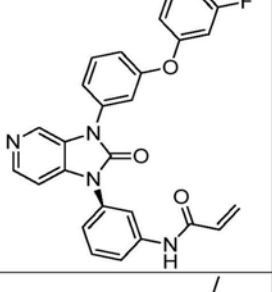
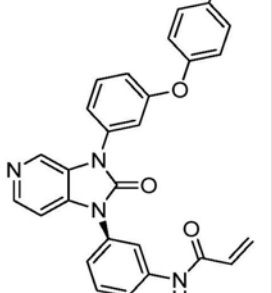
[0258]

62		493.18 / 493.2	N- (3- (3- (4- (3-甲氧基苯氧基) - 3-甲基苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
63		491.14 / 491.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-氯-2-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
64		505.16 / 505.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (3-氯-2-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-c) 吡啶-2 (3H) - 酮
65		452.16 / 452.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -2-氧代 3- (4-苯氧基苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-甲腈
66		485.21 / 485.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (2-甲氧基-3-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-吡啶-2 (3H) - 酮

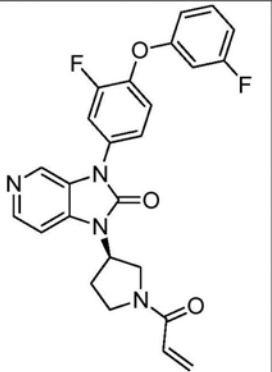
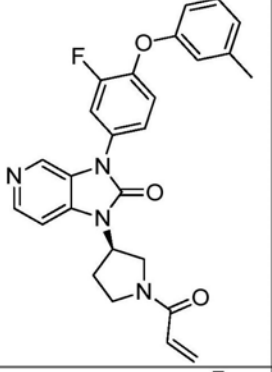
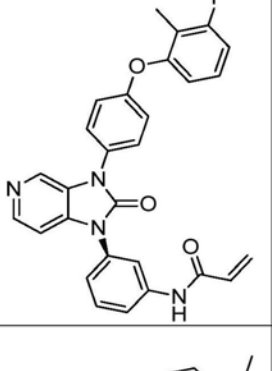
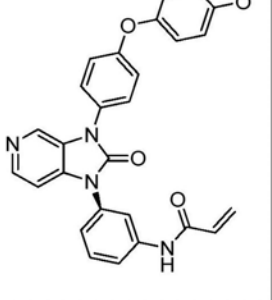
[0259]

67		471.20 / 471.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (2-甲氧基-3-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2 (3H) - 酮
68		428.16 / 428.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (吡啶-3-基氧基) 苯基) -1H 咪唑并 [4,5-c] 吡啶-2 (3H) - 酮
69		484.11/ 484.1	N- (3- (3- (4- (3-氯 - 苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
70		533.14 / 533.1	N- (3- (2-氧代-3- (4- (3- (三氟甲基) 苯氧基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
71		514.12 / 514.1	N- (3- (3- (4- (3-氯-5-甲氧基苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

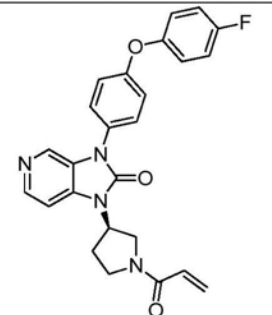
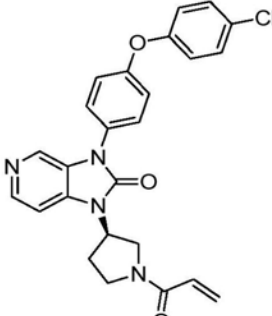
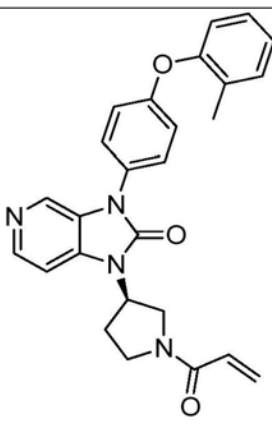
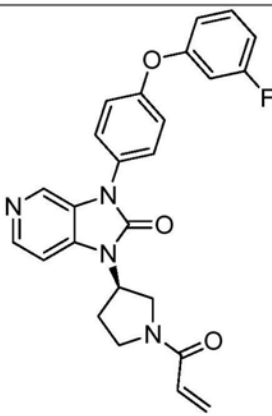
[0260]

72		462.13 / 462.1	(R)-1-(1-(丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
73		484.11 / 484.1	N-(3-(3-(3-氯-4-苯氧基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
74		484.11 / 484.1	N-(3-(3-(3-(3-氯-苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
75		467.15 / 467.2	N-(3-(3-(3-(3-氟苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
76		463.17 / 463.2	N-(3-(2-氧代-3-(3-(对-甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

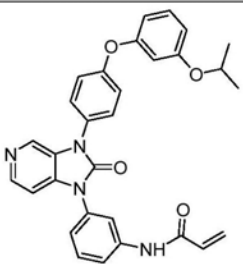
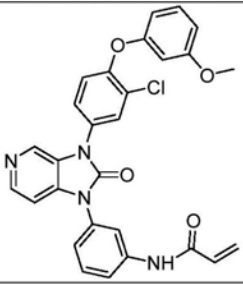
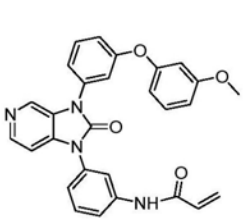
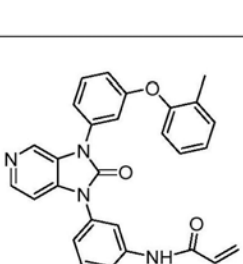
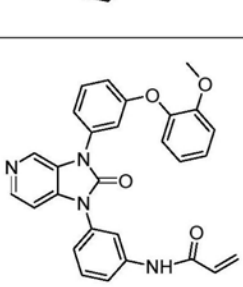
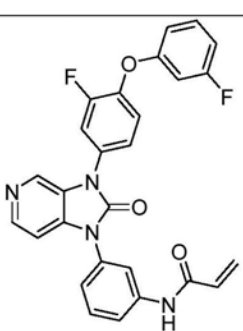
[0261]

77		463.15 / 463.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氟-4- (3-氟苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
78		459.18 / 459.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氟-4- (间甲苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
79		481.16 / 481.2	N- (3- (3- (4- (3-氟-2-甲基苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
80		479.17 / 479.2	N- (3- (3- (4- (4-甲氧基苯基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

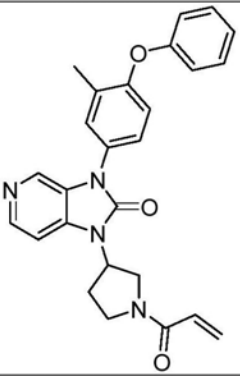
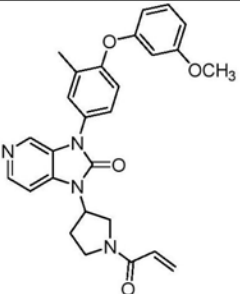
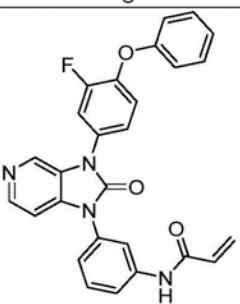
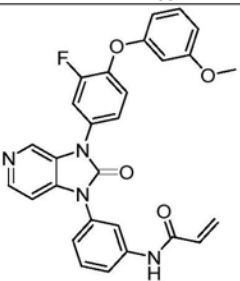
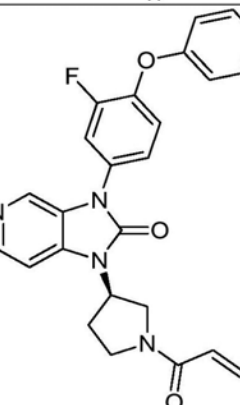
[0262]

81		445.16 / 445.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
82		461.13 / 461.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(4-氯苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
83		441.18 / 441.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(邻甲苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
84		445.16/ 445.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

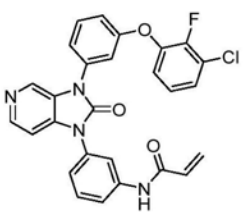
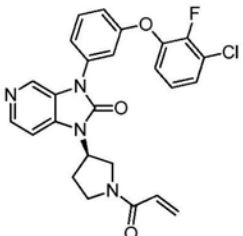
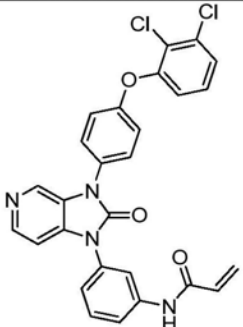
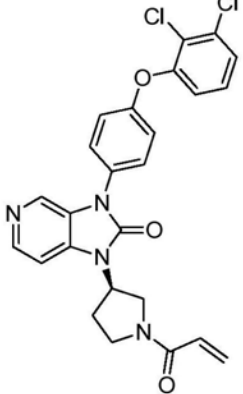
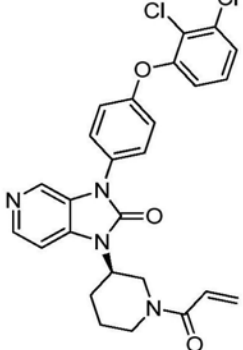
[0263]

85		506.20 / 507.2	N- (3- (3- (4- (3-异丙基 - 苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3- 二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺
86		512.13 / 513.1	N- (3- (3- (3-氯-4- (3-甲氧 基苯基) 苯基) -2-氧代-2,3- 二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺
87		478.16 / 479.2	N- (3- (3- (3- (3-甲氧基苯 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二 氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺
88		462.17 / 463.2	N- (3- (2-氧代-3- (3- (邻 - 甲苯氧基) 苯基) -2,3-二氢- 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
89		478.16 / 479.2	N- (3- (3- (3- (2-甲氧苯氧 基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢- 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
90		484.13 / 485.0	N- (3- (3- (3-氟-4- (3-氟苯 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二 氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺

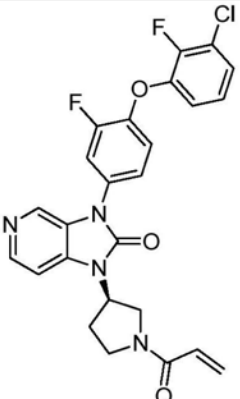
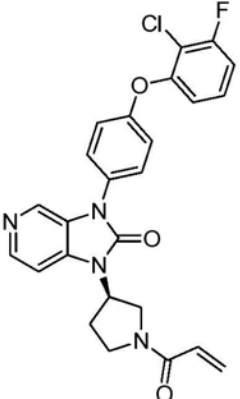
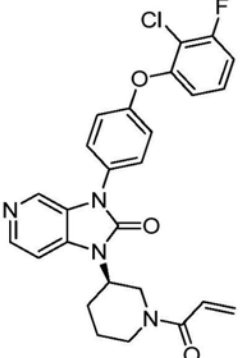
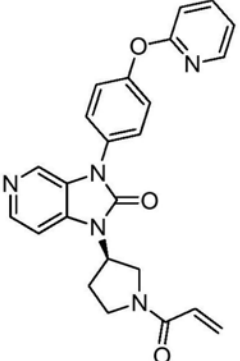
[0264]

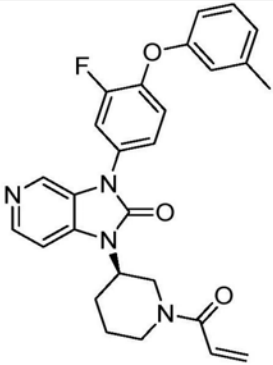
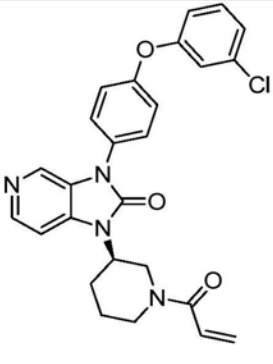
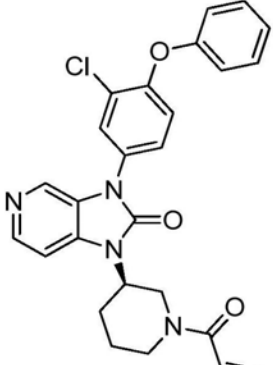
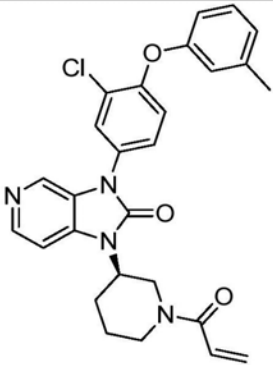
91		440.18 / 441.2	1- (1-丙烯酰吡咯烷-3-基) -3- (3-甲基-4-苯氧基苯基) -1,3- 二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2- 酮
92		470.20 / 471.2	1- (1-丙烯酰吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-甲氧基苯氧基) -3-甲 基苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2-酮
93		466.14 / 467.1	N- (3- (3- (3-氟-4-苯氧基苯 基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑 并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙 烯酰胺
94		496.15 / 497.2	N- (3- (3- (3-氟-4- (3-甲氧 基苯氧基) 苯基) -2-氧代- 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
95		444.16 / 445.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷- 3-基) -3- (3-氟-4-苯氧基苯 基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5- c]吡啶-2-酮

[0265]

96		500.11 / 501.1	N- (3- (3- (3- (3-氯-2-氟 - 苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3- 二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺
97		478.12 / 479.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷- 3-基) -3- (3- (3- (3-氯-2-氟苯氧 基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑 并[4,5-吡啶-2-酮
98		516.08 / 517.1	N- (3- (3- (4- (2,3-二氯苯 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二 氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基) 苯基) 丙烯酰胺
99		494.09 / 495.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷- 3-基) -3- (4- (2,3-二氯苯氧 基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑 并[4,5-c]吡啶-2-酮
100		508.11 / 509.1	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3- 基) -3- (4- (2,3-二氯苯氧 基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑 并[4,5-c]吡啶-2-酮

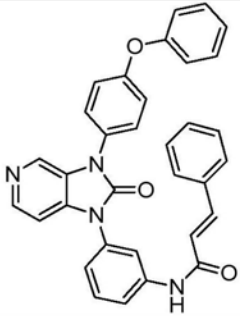
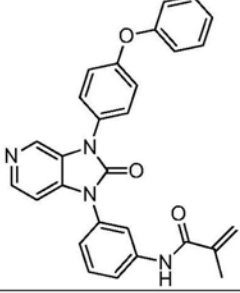
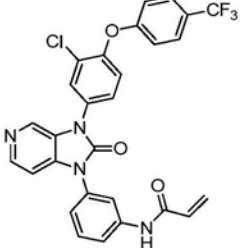
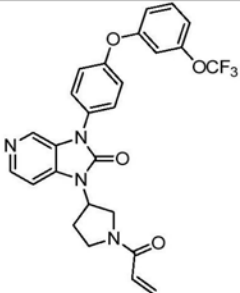
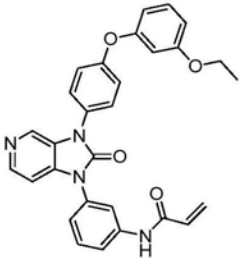
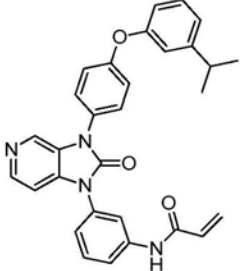
[0266]

101		496.11 / 497.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-氯-2-氟 - 苯氧基) -3-氟苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-酮
102		478.12 / 479.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (2-氯-3-氟苯氧基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-吡啶-2-酮
103		492.14 / 493.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (2-氯-3-氟 - 苯氧基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-]吡啶-2-酮
104		427.16 / 428.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基氧基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

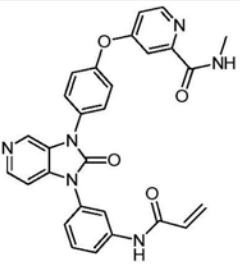
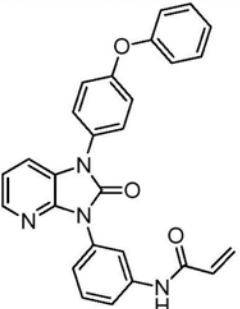
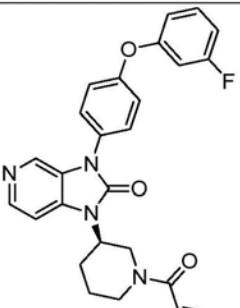
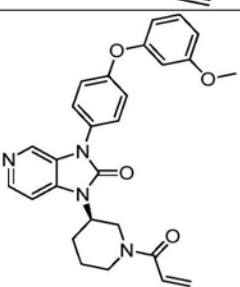
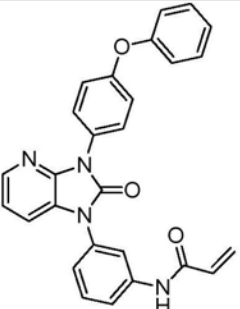
105		473.19 / 473.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (3-氟-4- (间甲苯氧基) 苯基) -1H咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
106		475.15 / 475.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (3-氯苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
107		475.15 / 475.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (3-氯-4-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
108		488.16 / 488.1	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (3-氯-4- (间 - 甲苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

[0267]

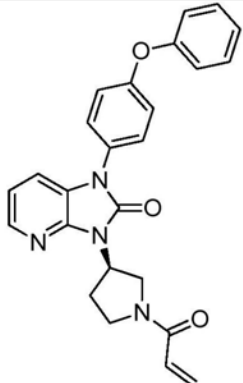
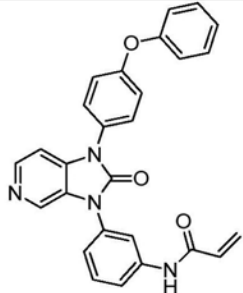
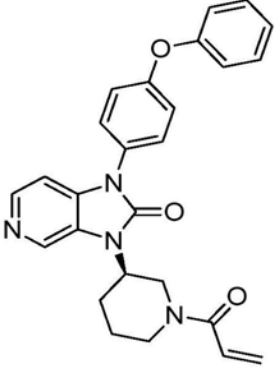
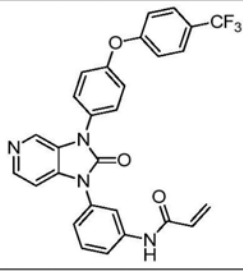
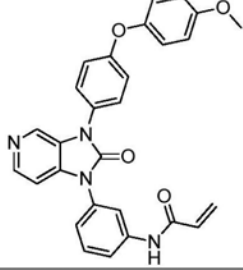
[0268]

109		525.18 / 525.2	N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)肉桂酰胺
110		463.17 / 463.2	N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)甲基丙烯酰胺
111		551.10 / 551.1	N-(3-(3-(3-氯-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
112		511.15 / 511.2	1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
113		493.18 / 493.2	N-(3-(3-(4-(3-乙氧基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
114		491.20 / 491.2	N-(3-(3-(4-(3-异丙基苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

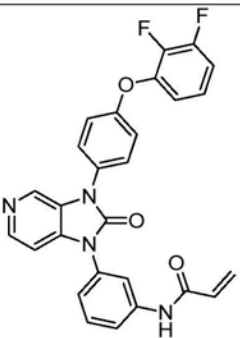
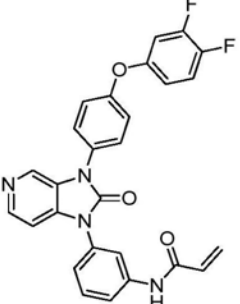
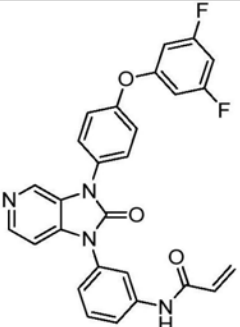
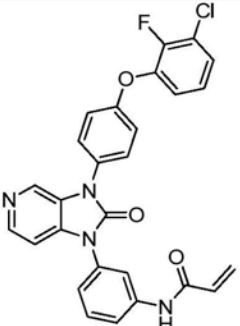
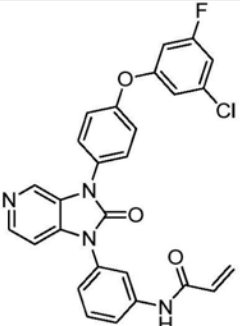
[0269]

115		507.17 / 507.2	4-(4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H) - 基) 苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺
116		449.15 / 449.2	N-(3-(2-氧代-1-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3(2H) - 基) 苯基) 丙烯酰胺
117		459.18 / 459.2	(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H) - 酮
118		471.20 / 471.2	(R)-1-(1-丙烯酰基哌啶-3-基)-3-(4-(3-甲氧基苯基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H) - 酮
119		449.15 / 449.2	N-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

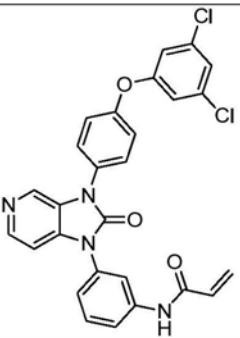
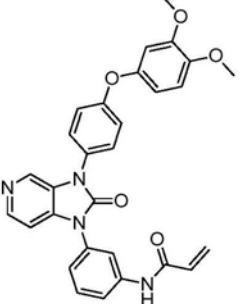
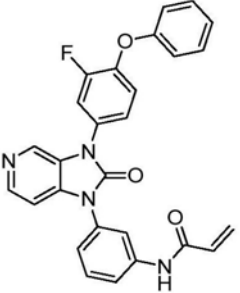
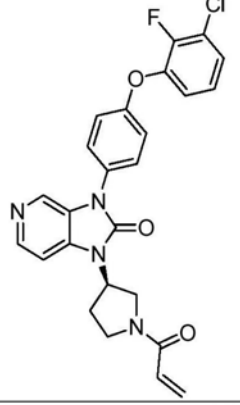
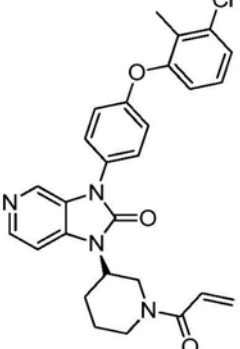
[0270]

120		427.17 / 427.2	(R) -3- (1-丙烯酰吡咯烷-3-基) -1- (4-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2 (3H) - 酮
121		449.15 / 449.2	N- (3- (2-氧代-1- (4-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3 (2H) - 基) 苯基) 丙烯酰胺
122		441.18 / 441.2	(R) -3- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -1- (4-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
123		517.14 / 517.1	N- (3- (2-氧代-3- (4- (4-(三氟甲基)苯氧基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
124		479.16 / 479.2	N- (3- (3- (4- (4-甲氧基苯基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

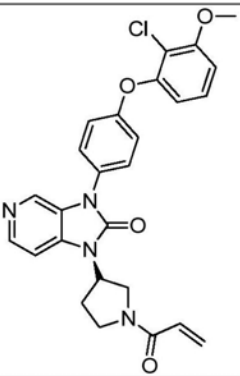
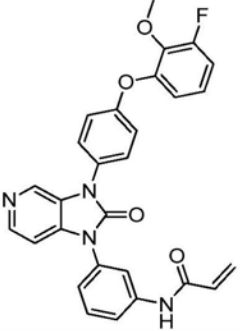
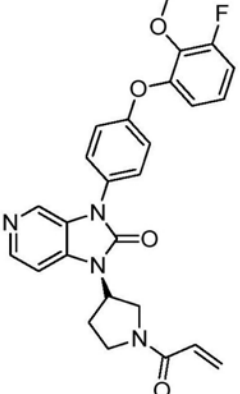
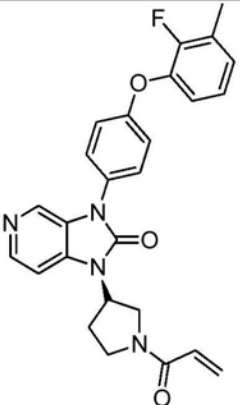
[0271]

125		485.13 / 485.1	N- (3- (3- (4- (2,3-二氟苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
126		485.13 / 485.1	N- (3- (3- (4- (3,4-二氟苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
127		485.13 / 485.1	N- (3- (3- (4- (3,5-二氟苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
128		501.11 / 501.1 503.1	N- (3- (3- (4- (3-氯-2-氟 - 苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
129		501.11 / 501.1 503.1	N- (3- (3- (4- (3-氯-5-氟 - 苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

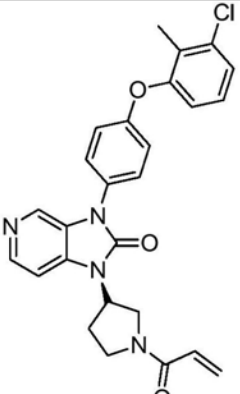
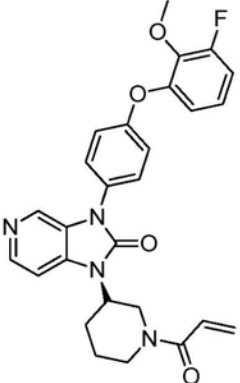
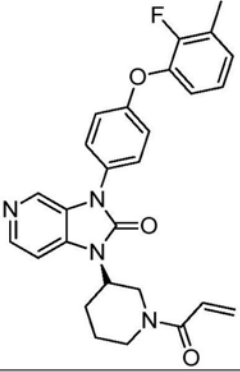
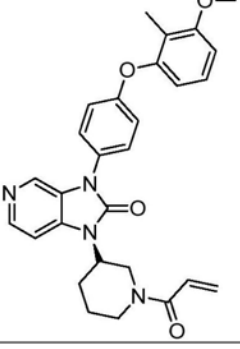
[0272]

130		517.08 / 517.1 519.1	N- (3- (3- (4- (3,5-二氯苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
131		509.17 / 509.2	N- (3- (3- (4- (3,4-二甲氧基苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
132		467.14 / 467.1	N- (3- (3- (3-氟-4-苯氧基苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
133		479.12 / 479.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-氯-2-氟苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
134		489.16 / 489.1,490.1	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (3-氯-2-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮

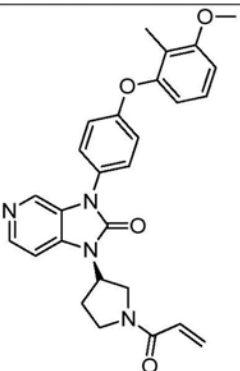
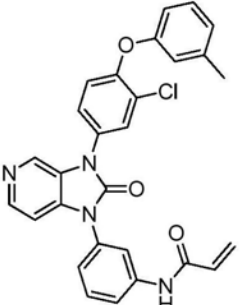
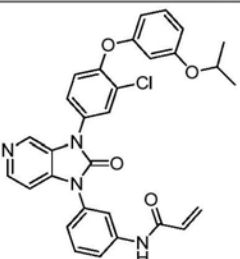
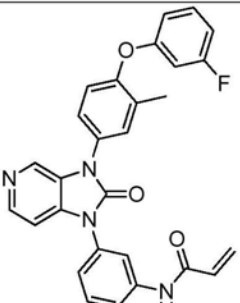
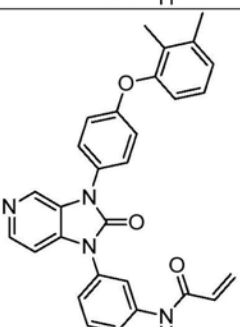
[0273]

135		491.14 / 491.1 492.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (2-氯-3-甲氧基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
136		497.15 / 497.2	N- (3- (3- (4- (3-氟-2-甲氧基苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
137		475.17 / 475.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-氟-2-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
138		459.18 / 459.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (2-氟-3-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮

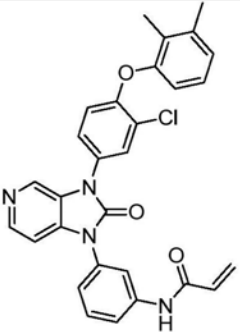
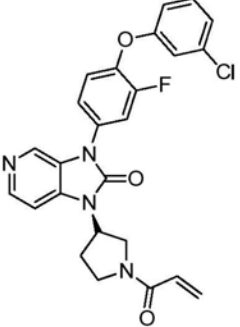
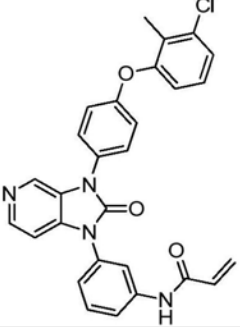
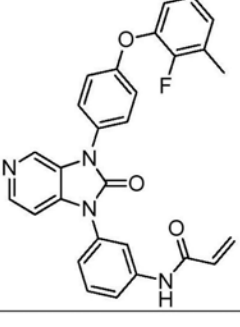
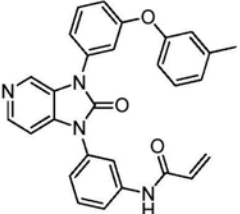
[0274]

139		475.15 / 475.2 476.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-氯-2-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
140		489.19 / 489.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (3-氟-2-甲氧基苯基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
141		473.19 / 473.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (2-氟-3-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮
142		485.21 / 485.2	(R) -1- (1-丙烯酰基哌啶-3-基) -3- (4- (3-甲氧基-2-甲基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) -酮

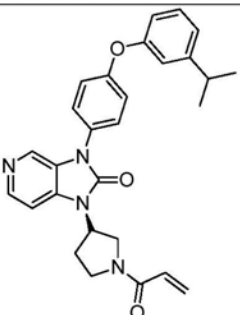
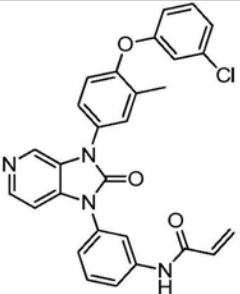
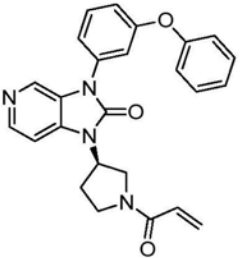
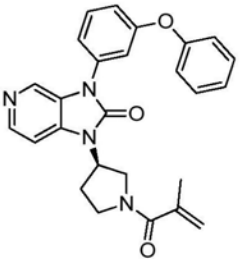
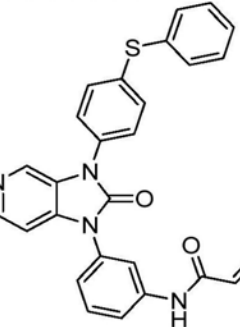
[0275]

143		471.2 / 471.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(3-甲氧基-2-甲基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
144		497.13 / 497.1 498.1	N-(3-(3-(3-氯-4-(间-甲氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
145		541.16 / 541.2 542.2	N-(3-(3-(3-氯-4-(3-异丙氧基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
146		481.16 / 481.1	N-(3-(3-(4-(3-氟苯基)-3-甲基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
147		477.18 / 477.2	N-(3-(3-(4-(2,3-二甲基苯基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

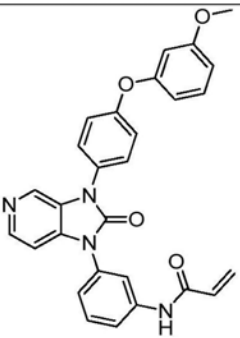
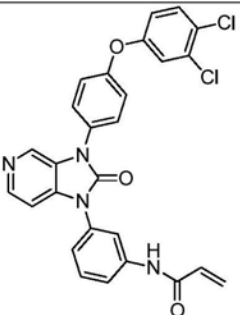
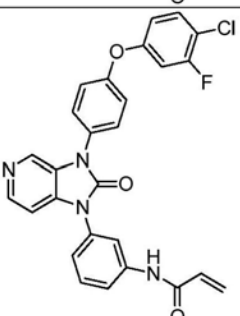
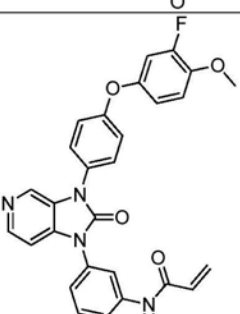
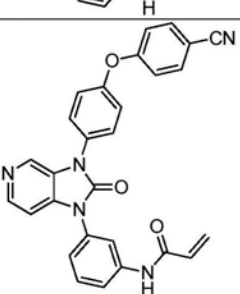
[0276]

148		511.15 / 511.2	N-(3-(3-(3-氯-4-(2,3-二 甲基苯氧基)苯基)-2-氧代- 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
149		479.12 / 479.1 480.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷- 3-基)-3-(4-(3-氯苯氧基)- 3-氟苯基)-1H-咪唑并[4,5-c] 吡啶-2(3H)-酮
150		497.13 / 497.1 480.1	N-(3-(3-(4-(3-氯-2-甲基 苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3- 二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基)苯基)丙烯酰胺
151		481.16 / 481.2	N-(3-(3-(4-(2-氟-3-甲基 苯氧基)苯基)-2-氧代-2,3- 二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1- 基)苯基)丙烯酰胺
152		463.17 / 463.2	N-(3-(2-氧代-3-(3-(间- 甲苯氧基)苯基)-2,3-二氢- 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基)丙烯酰胺

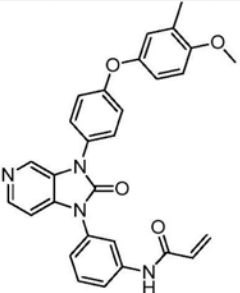
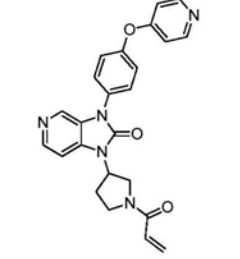
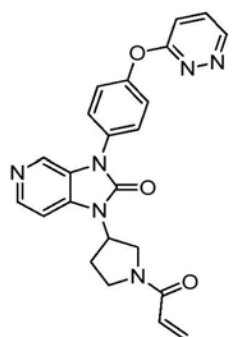
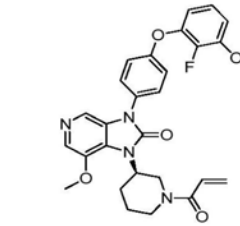
[0277]

153		469.22 / 469.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (3-异丙基苯氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
154		497.13 / 497.1 498.1	N- (3- (3- (4- (3-氯 - 苯氧基) -3-甲基苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
155		427.17 / 427.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
156		441.18 / 441.2	(R) -1- (1-甲基吡咯烷-3-基) -3- (3-苯氧基苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
157		464.13	N- (3- (2-氧代-3- (4- (苯硫基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

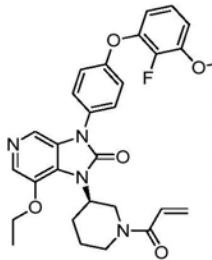
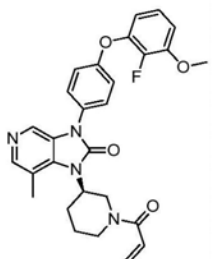
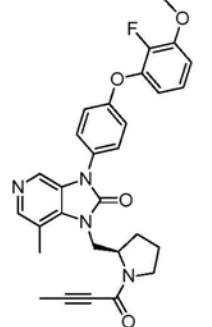
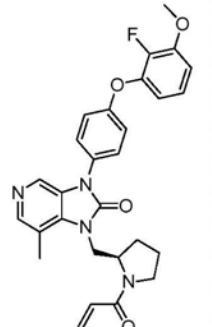
[0278]

158		479.16 / 479.2	N-（3-（3-（4-（3-甲氧基苯氧基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）苯基）丙烯酰胺
159		517.08 / 517.1	N-（3-（3-（4-（3,4-二氯苯氧基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）苯基）丙烯酰胺
160		501.11 / 501.1	N-（3-（3-（4-（4-氯-3-氟-苯氧基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）苯基）丙烯酰胺
161		497.15 / 497.2	N-（3-（3-（4-（3-氟-4-甲氧基苯氧基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）苯基）丙烯酰胺
162		474.15 / 474.2	N-（3-（3-（4-（4-氰基苯氧基）苯基）-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基）苯基）丙烯酰胺

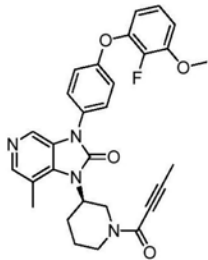
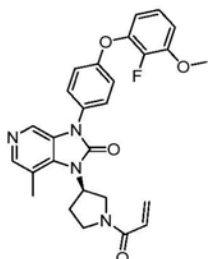
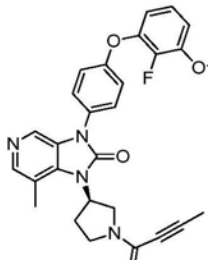
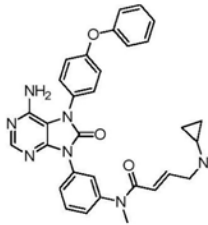
[0279]

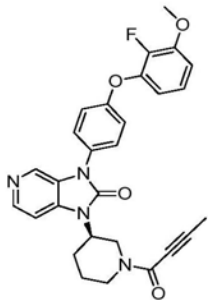
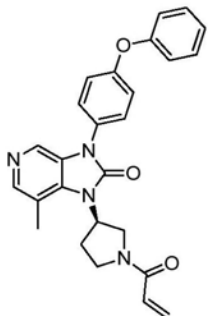
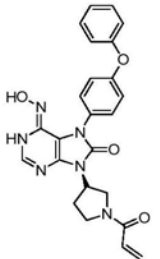
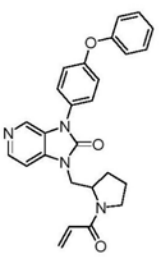
163		493.18 / 493.2	N- (3- (3- (4- (4-甲氧基-3-甲基苯氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
164		427.16 / 428.2	1- (1-丙烯酰吡咯烷-3-基) -3- (4- (吡啶-4-基氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
165		428.16 / 429.1	1- (1-丙烯酰吡咯烷-3-基) -3- (4- (吡啶-3-基氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
166		519.20 / 519.2	(R) -1- (1-丙烯酰基-3-基) -3- (4- (2-氟-3-甲氧基苯氧基) 苯基) -7-甲氧基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2- (3H) - 酮

[0280]

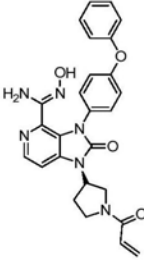
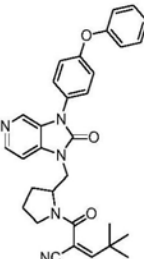
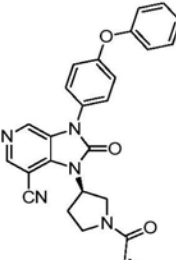
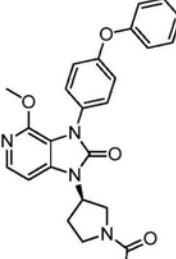
167		533.21/ 533.2	R)-1-(1-丙烯酰基-3-基)-7-乙氧基-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-(3H)-酮
168		503.20/ 503.2	(R)-1-(1-丙烯酰基-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-(3H)-酮
169		515.20/ 515.2	(R)-1-((1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-2-基)甲基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
170		503.20/ 503.2	(R)-1-((1-丙烯酰基吡咯烷-2-基)甲基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2(3H)-酮

[0281]

171		515.20/ 515.2	(R)-1-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
172		489.19/ 489.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
173		501.19/ 501.2	(R)-1-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
174		562.25/ 562.2	(E)-N-(3-(6-氨基-8-氧代-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-9(8H)-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺

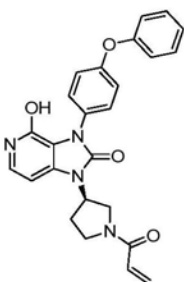
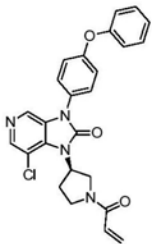
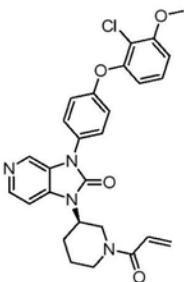
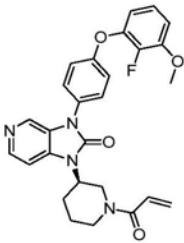
175		501.19/ 501.2	(R)-1-(1-(1-(丁-2-炔酰基)哌啶-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-C]吡啶-2(3H)-酮
176		441.18/ 441.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-7-甲基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
177		459.17/ 459.2	(S, Z)-9-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-6-(羟基亚氨基)-7-(4-苯氧基苯基)-7,9-二氢-1H-嘌呤-8-(6H)-酮
178		440.52 440.5	1-(1-丙烯酰基吡咯烷-2-基甲基)-3-(4-苯氧基-苯基)-1,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮

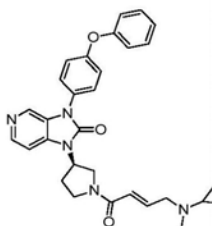
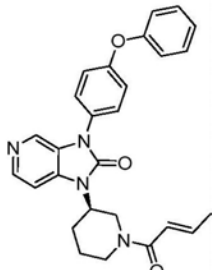
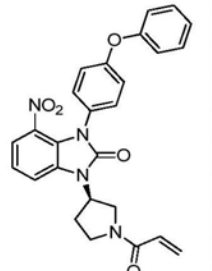
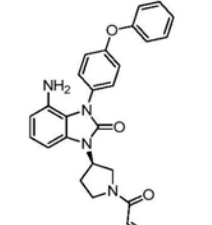
[0282]

179		485.19/ 485.2	(S, Z)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-N'-羟基-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-C]吡啶-4-甲脒
180		521.62 521.6	4,4-二甲基-2-{2-[2-氧代-3-(4-苯氧基-苯基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基甲基]-吡咯烷-1-羰基}-戊-2-烯腈
181		452.16/ 452.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-7-甲脒
182		457.18/ 457.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-甲氧基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

[0283]

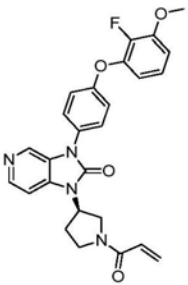
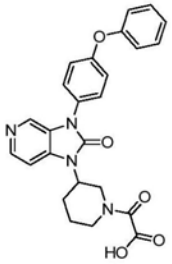
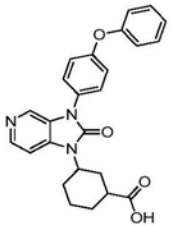
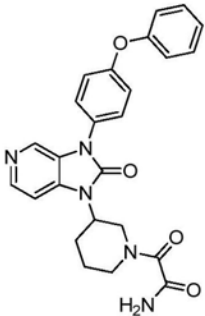
[0284]

183		443.16/ 443.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-4-羟基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
184		461.13/ 461.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-7-氯-3-(4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
185		505.16/ 505.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡啶-3-基)-3-(4-(2-氯-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
186		489.19/ 489.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡啶-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮

187		510.24/ 501.2	(R, E)-1-(1-(4-((环丙基(甲基)氨基)丁- 2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-3- (4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
188		524.26/ 524.3	(R, E)-1-(1-(4-((环丙基(甲基)氨基)丁- 2-烯酰基)哌啶-3-基)-3- (4-苯氧基苯基)-1H-咪唑并[4,5- c]吡啶-2(3H)-酮
189		471.16/ 471.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡 咯烷-3-基)-4-硝基-3-(4-苯 氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2 (3H)-酮
190		441.18/ 441.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基吡 咯烷-3-基)-4-氨基-3-(4-苯 氧基苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2 (3H)-酮

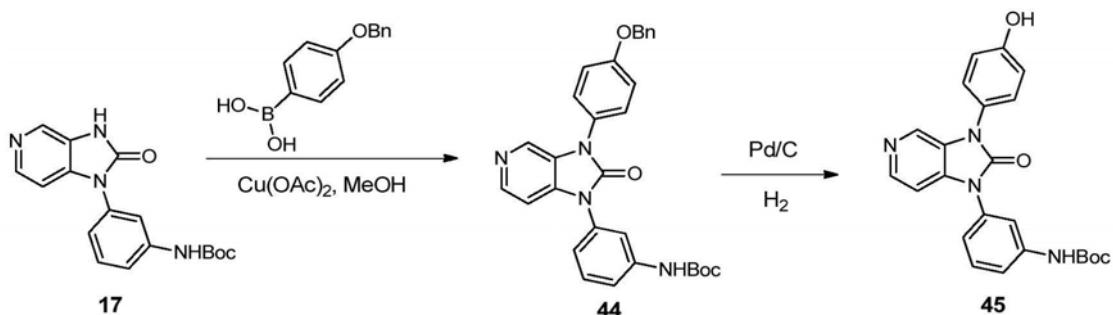
[0285]

[0286]

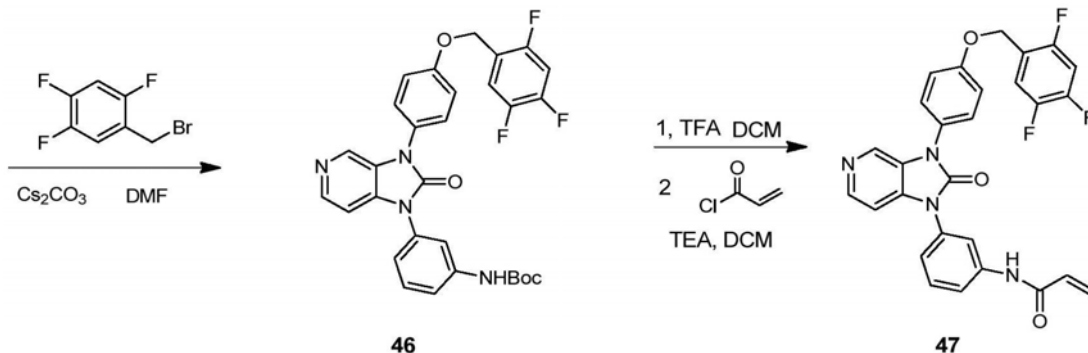
191		475.17/ 475.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(2-氟-3-甲氧基苯氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
192		459.16/ 459.1	2-氧代-2-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酸
193		430.17/ 430.1	3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)环己烷羧酸
194		458.18/ 458.2	2-氧代-2-(3-(2-氧代-3-(4-苯氧基苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)哌啶-1-基)乙酰胺

[0287] 实例195

[0288] N-(3-(2-氧代-3-(4-((2,4,5-三氟苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺



[0289]



[0290] 步骤1: 3-(3-(4-(苄氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(44)

[0291] 中间体17 (0.914g, 2.80mmol, 1.0eq) 溶解在甲醇 (20.0mL) 中, 加入醋酸铜 (59mg, 0.28mmol, 0.1eq), 4-苄氧基苯硼酸 (0.83g, 3.64mmol, 1.3eq), 混合液回流反应5小时, 过滤, 蒸干溶剂, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 色谱柱分离 (DCM:MeOH = 100:1~50:1), 得到标题化合物, 灰色固体, 收率: 160mg, 11.2%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.37-8.43 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31-7.51 (m, 10H), 7.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z = 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0292] 步骤2: 叔丁基(3-(3-(4-羟基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(45)

[0293] 中间体44 (120mg, 0.24mmol, 1.0eq) 溶解在甲醇 (10.0mL) 中, 加入钯碳 (40mg), 混合物在氢气环境下搅拌反应3小时, 过滤, 减压除去溶剂, 得到标题化合物, 灰色固体, 收率: 83mg, 84.1%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 8.36 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0294] 步骤3: (3-(3-(4-羟基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(46)

[0295] 中间体45 (0.05g, 0.12mmol) 的DMF溶液 (5mL) 中加入2,4,5-三氟苄基溴 (0.027g, 0.12mmol) 和碳酸铯 (0.078g, 0.24mmol)。该混合物在25℃下搅拌, 2小时后, 将反应混合物在 H_2O 和DCM之间分配, 将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题产物, 为粗产物 (0.04g)。LCMS (ESI) M/Z = 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0296] 步骤4: N-(3-(2-氧-3-(4-((2-三氟苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺(47)

[0297] 在0℃下, 中间体46 (0.04g, 粗品) 溶解在DCM (4mL) 中, 加入TFA (1.5mL), 将混合物

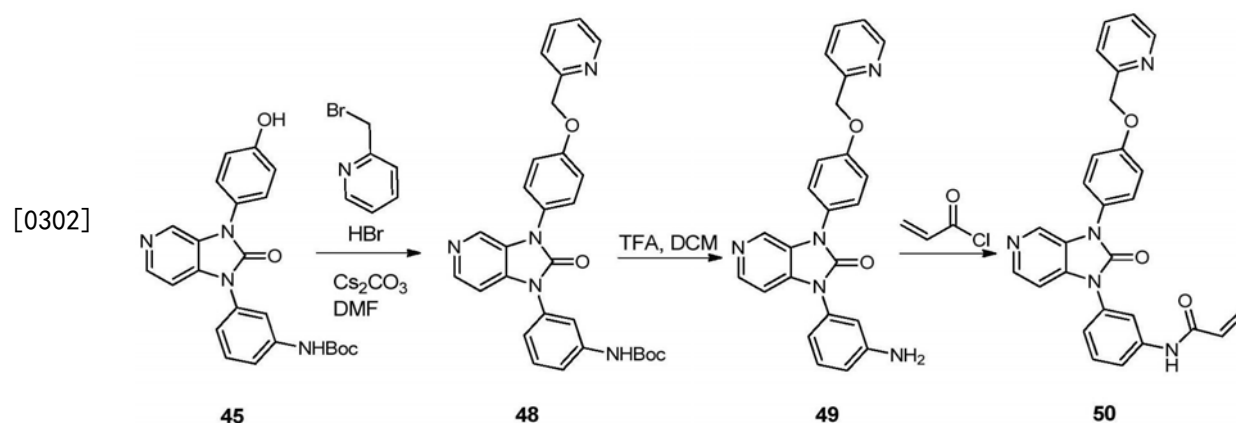
升温至25℃,1h后,将混合物用NaHCO₃溶液调节至pH=7,残余物在H₂O和DCM之间分配,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到粗的标题产物(0.02g)。LCMS (ESI) M/Z=463 [M+H]⁺。

[0298] 在搅拌情况下,向粗产物(0.02g,0.043mmol)的DCM(10mL)中加入丙烯酰氯(0.004g,0.043mmol)和TEA(0.009g,0.086mmol)。混合物在15℃搅拌,0.5h后,将混合物在H₂O和DCM之间分配,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩和预薄层色谱法提纯,得到标题产物(5mg,22.4%)。

[0299] ¹H NMR (CDCl₃,400MHz) δ:5.06 (s,1H),5.67-5.70 (d,6.13-6.16 (1H,1H) D, (d), 6.29-6.33,1H),6.91-6.93 (m,1), (米7.04-7.09,3H),7.16-7.19 (m,m,7.31-7.34 (1H,3H) 7.45-7.47 (M),2H),7.94 (s,1H),8.28-8.34 (M,H)。LCMS (ESI) M/Z=517 [M+H]⁺

[0300] 实例196

[0301] N-(3-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基]苯基)丙烯酰胺



[0303] 步骤1:叔丁基(3-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁基酯(48):

[0304] 化合物39(76mg,0.183mmol,1.0eq)溶解在DMF(2.0mL)中,加入碳酸铯(178mg,0.548mmol,3.0eq),2-溴甲基吡啶盐酸盐(51mg,0.201mmol,1.1eq),混合物在室温下搅拌2小时.加入水50,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,色谱柱分离(DCM:MeOH=100:1~50:1),得到标题化合物,收率:48mg,51.9%。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=8.63(d,J=4.4Hz,1H),8.36(s,1H),8.35(s,1H),7.75-7.77(m,2H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.50(d,J=8.8Hz,2H),7.44-7.48(m,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=7.2Hz,1H),7.17(d,J=9.2Hz,2H),7.13(d,J=5.6Hz,1H),6.67(s,1H),5.29(s,2H),1.52(s,9H)。LCMS (ESI) m/z=510 [M+H]⁺。

[0305] 步骤2:1-(3-氨基苯基)-3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-1H-咪唑并(4,5-吡啶-2(3H)-酮(49):

[0306] 化合物48(48mg)溶解在二氯甲烷中(5.0mL),加入TFA(2.0mL),反应液在室温下搅拌1.5小时,停止反应减压蒸去溶剂,向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,不用纯化直接用于下步反应黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ=8.63(d,J=4.4Hz,1H),8.35(s,2H),7.73-7.77(m,1H),7.55(d,J=7.6Hz,1H),7.50(d,J=9.2Hz,2H),7.30-7.34(m,1H),7.24(s,1H),7.16(d,J=

9.2Hz, 2H), 7.11 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.87 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z=410 [M+H]⁺.

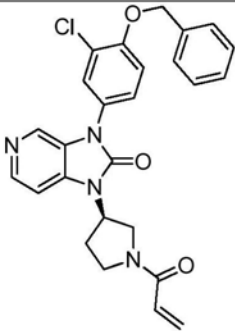
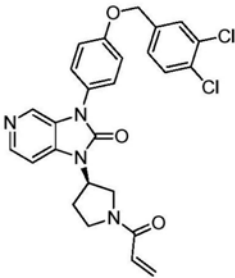
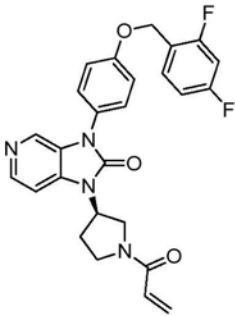
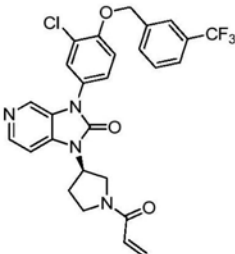
[0307] 步骤3: N-(3-(2-氧代-3-(4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺 (50)

[0308] 粗产物49 (42mg, 0.103mmol, 1.0eq) 溶解在四氢呋喃 (4.0mL) 中, 在冰浴下慢慢加入N,N-二异丙基乙胺 (20mg, 0.154mmol, 1.5eq), 丙烯酰氯 (10.2mg, 0.113mmol, 1.1eq), 反应液在室温下搅拌半小时, 通过液质仪检测反应, 停止反应, 减压蒸去溶剂, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶板分离 (DCM:MeOH=30:1) 得到标题产物, 无色油状, 收率: 8.0mg, 16.8%. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=8.63 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.4Hz, 1H), 6.16-6.23 (m, 1H), 5.71 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.29 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z=464 [M+H]⁺.

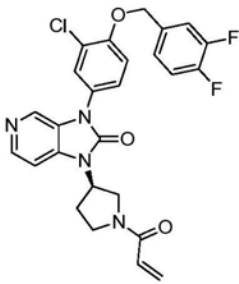
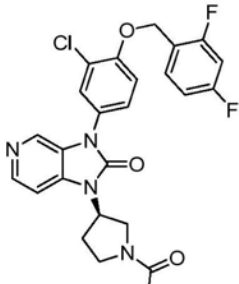
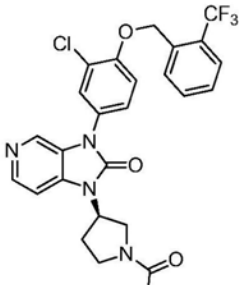
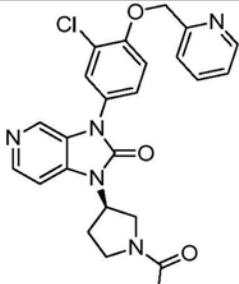
[0309] 下表所示的下列附加实施例197-248制备按照上述的一般方法概述和在实施例195-196的详细步骤。

[0310]	例子	结构	MS 数据 (calcd)	化合物命名
--------	----	----	------------------	-------

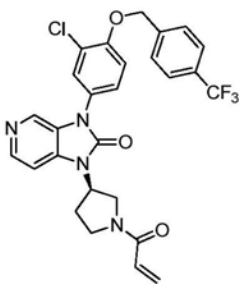
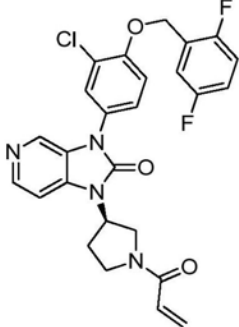
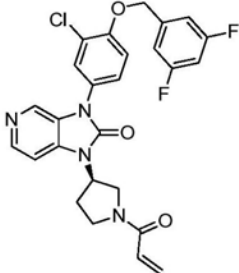
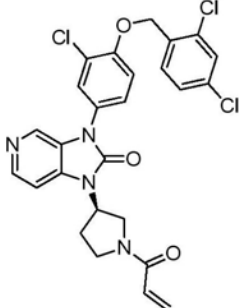
[0311]

		$[M+H]^+$ / MS (found)	
197		475.15 / 475.1,477.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (苄氧基) -3-氯苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
198		509.11 / 509.1,511.1,510.1,513.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- ((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
199		477.17 / 477.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- ((2,4-二氟苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
200		543.13 / 543.1,545.1,544.1,546.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯 4- ((3- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

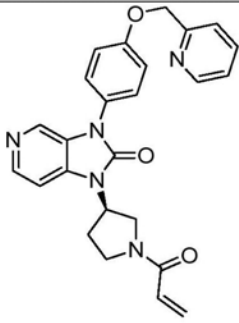
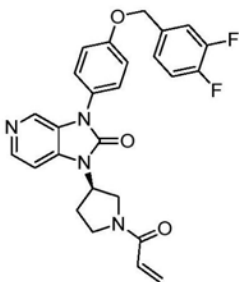
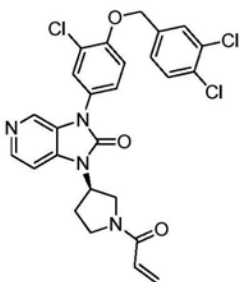
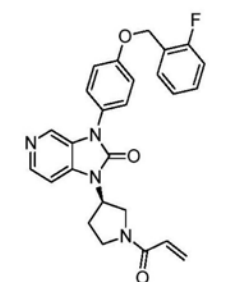
[0312]

201		511.13 / 511.1,512.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- ((3,4-二氟苄基) 氧基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
202		511.13 / 511.1,512.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- ((2,4-二氟苄基) 氧基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
203		543.13 / 543.1,544.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- ((2- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) - -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
204		476.14 / 476.1,477.1,2 38.6,239.3	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- (吡啶-2-基甲基) 苯基) - 1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

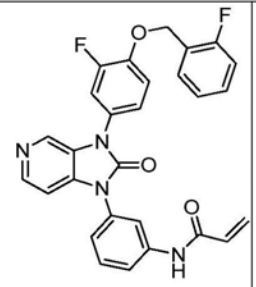
[0313]

205		543.13 / 543.2,544.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4 - ((4- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
206		511.13 / 511.1,512.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4 - ((2,5-二氟苯甲酰基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
207		511.13 / 511.1,513.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4 - ((3,5-二氟苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
208		543.07 / 543.1,544.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4 - ((2,4-二氯苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

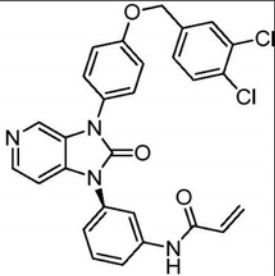
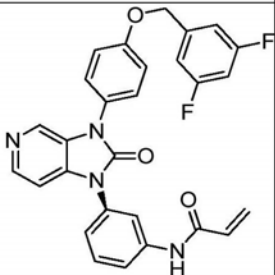
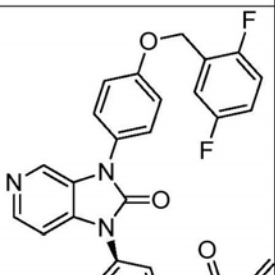
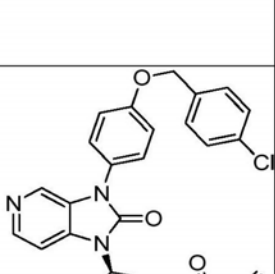
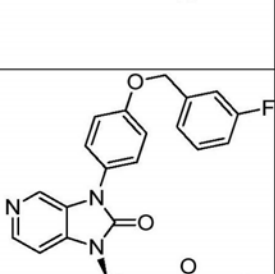
[0315]

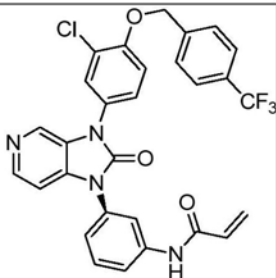
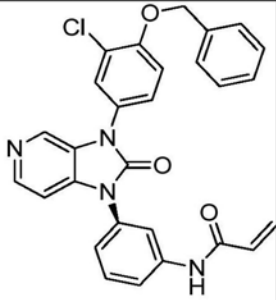
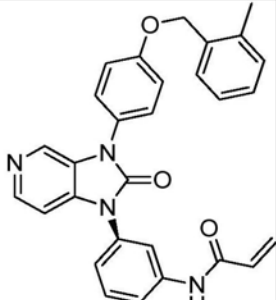
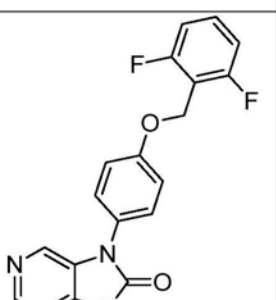
213		442.18 / 442.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (吡啶-2-基甲基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
214		477.17 / 477.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- ((3,4-二氟苄基) 氧基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
215		543.07 / 543.1,544.1,5 45.0,546.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯 4- ((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并 (4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
216		459.18 / 459.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4 - ((2-氟苄基) 氧基) 苯基) - -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

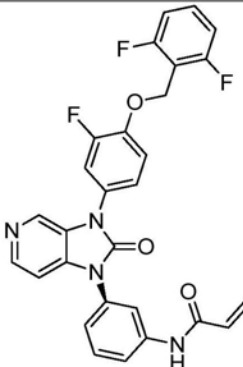
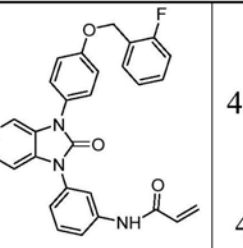
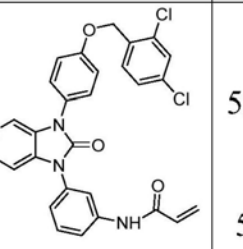
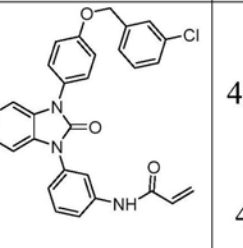
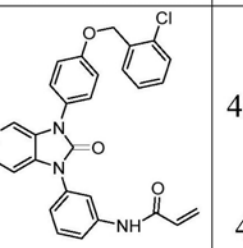
[0316]

217		499.15 / 499.2	N- (3- (3- (3-氟-4 - ((2-氟代 苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5- 吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
-----	---	-------------------	---

[0317]

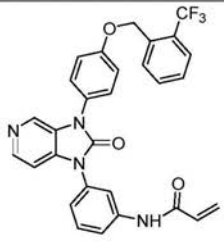
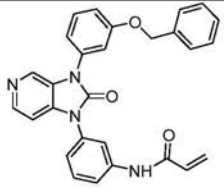
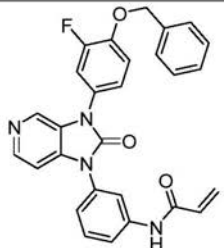
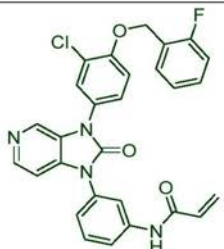
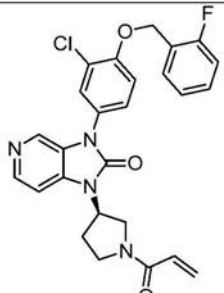
218		532.09 / 532.1	N- (3- (3- (4 - ((3,4-二氯苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基基) 苯基) 丙烯酰胺
219		499.15 / 499.2	N- (3- (3- (4 - ((3,5-二氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基基) 苯基) 丙烯酰胺
220		499.15 / 499.2	N- (3- (3- (4 - ((2,5-二氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基基) 苯基) 丙烯酰胺
221		498.13 / 498.1	N- (3- (3- (4 - ((4-氯苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
222		481.16 / 481.2	N- (3- (3- (4 - ((3-氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

223		566.11 / 566.1	N- (3- (3- (3-氯-4 - ((4- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯 基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑 并[4,5-吡啶-1-基) 苯基) 丙 烯酰胺
224		498.13 / 498.1	N- (3- (3- (4- (苄氧基) -3- 氯苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯 基) 丙烯酰胺
[0318] 225		477.19 / 477.2	N- (3- (3- (4 - ((2-甲氧基 苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代- 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
226		499.15 / 499.2	N- (3- (3- (4 - ((2,6-二氟 苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代- 2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡 啶-1-基基) 苯基) 丙烯酰胺

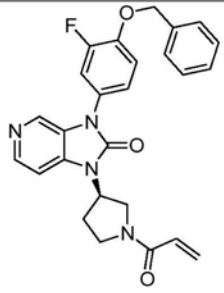
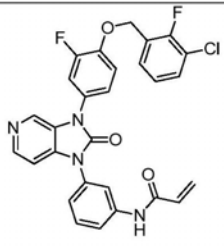
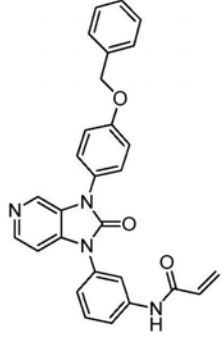
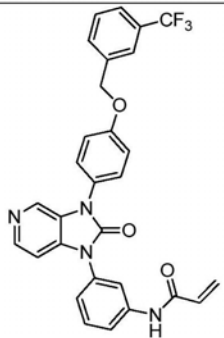
227		517.14 / 517.1	N- (3- (3- (4 - ((2,6-二氟苄基) 氧基) -3-氟苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
228		481.16 / 481.2	N- (3- (3- (4 - ((2-氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
229		531.09 / 531.1	N- (3- (3- (4 - ((2,4-二氯苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
230		497.13 / 497.1	N- (3- (3- (4 - ((3-氯苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
231		497.13 / 497.1	N- (3- (3- (4 - ((2-氯苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺

[0319]

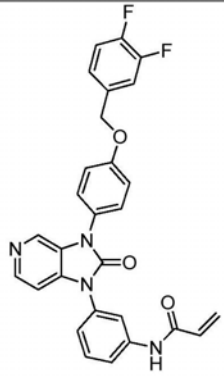
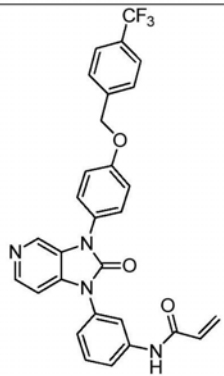
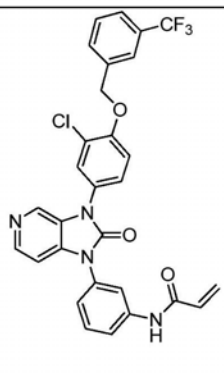
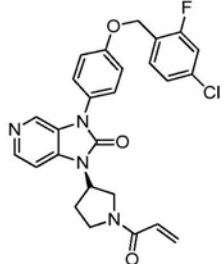
[0320]

232		531.16 / 531.2	N- (3- (2-氧代-3- (4- ((2- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并 [4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
233		463.17 / 463.2	N- (3- (3- (3- (苄氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
234		481.16 / 481.2	N- (3- (3- (4- (苄氧基) -3-氟苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
235		515.12 / 515.1	N- (3- (3- (3-氯-4- ((2-氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
236		493.14 / 493.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (3-氯-4- ((2-氟苄基) 氧基) 苯基) -1,3-二氢-2H-咪唑并[4, 5-c]吡啶-2-酮

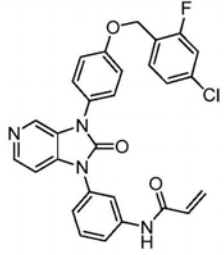
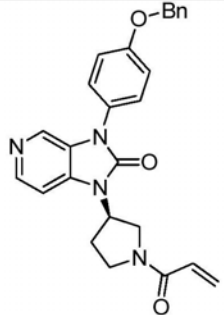
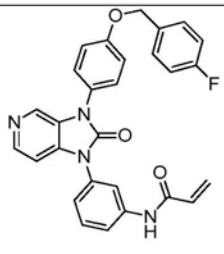
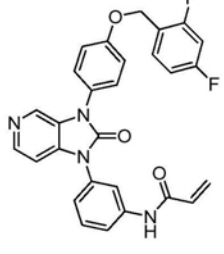
[0321]

237		459.18 / 459.2	(R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苄氧基)-3-氟苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-酮
238		533.11 / 533.1	N-(3-(3-(4-((3-氯-2-氟苄基)氧基)-3-氟苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
239		463.17 / 463.2	(N-(3-(3-(4-(苄氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
240		531.16 / 531.2	N-(3-(2-氧代-3-(4-((3-(三氟甲基)苄基)氧基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0322]

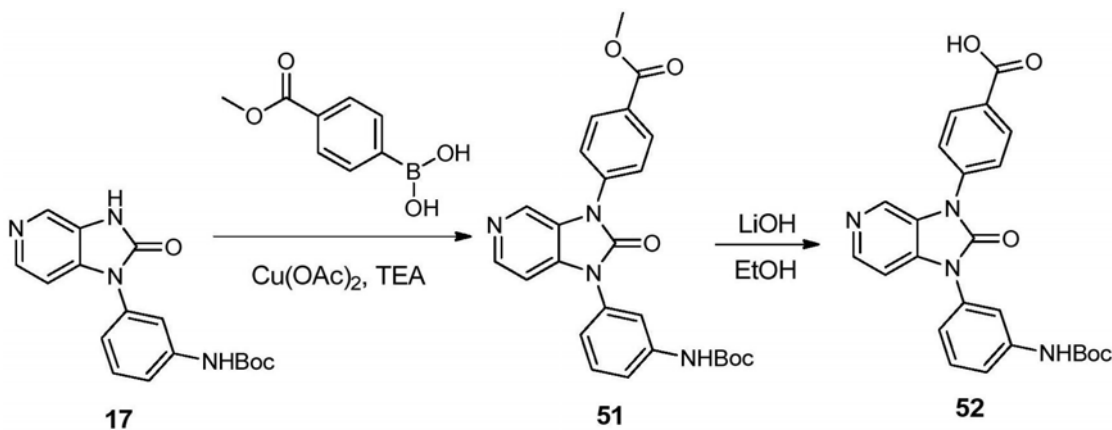
241		499.15 / 499.1	N- (3- (3- (4 - ((3,4-二氟苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基基) 苯基) 丙烯酰胺
242		531.16 / 531.2	N- (3- (2-氧代-3- (4 - ((4- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) -2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
243		565.12 / 565.1	N- (3- (3- (3-氯-4 - ((3- (三氟甲基) 苄基) 氧基) 苯基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酰胺
244		493.12 / 493.1	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4 - ((4-氯-2-氟苄基) 氧基) 苯基) -1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2- (3H) - 酮

[0323]

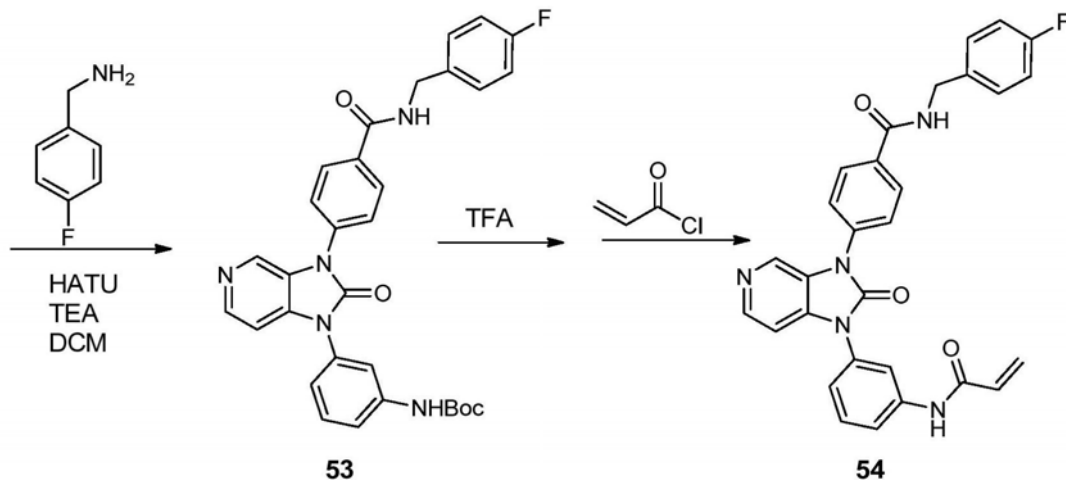
245		515.14 / 515.1	N-(3-(3-(4-((4-氯-2-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
246		441.18 / 441.2	((R)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-3-(4-(苄氧基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
247		481.16 / 481.2	N-(3-(3-(4-((4-氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
248		499.15 / 499.2	N-(3-(3-(4-((2,4-二氟苄基)氧基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0324] 实例249

[0325] 4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(4-氟苄基)苯甲酰胺



[0326]



[0327] 步骤1: 甲基4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯甲酸甲酯(51)

[0328] 化合物17 (0.96g, 2.94mmol, 1.0eq) 溶解在DCM (30.0mL) 中, 加入醋酸铜 (530mg, 2.94mmol, 1.0eq), 4-甲氧基羰基苯硼酸 (1.06g, 5.88mmol, 2.0eq), 4A分子筛 (1.3g) 和三乙胺 (1.23mL, 0.617mmol, 2.0eq), 混合反应物在室温下搅拌20个小时, 过滤, 蒸干溶剂, 加入水, 乙酸乙酯, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 用硅胶柱层析 (PE:EA=4:1~1:1) 分离得到标题化合物, 棕色固体, 收率: 420mg, 33.2%. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.25 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z =461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0329] 步骤2: 4-(1-(3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯甲酸(52)

[0330] 中间体51 (420mg, 1.0eq) 溶解在乙醇中 (10mL), 加入氢氧化锂 (192mg, 5.0eq), 混合溶液在50℃下反应2h. 然后加入1M的盐酸调节PH=6-5, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物, 不用纯化直接用于下步反应, 灰色固体, 收率: 338mg, 83.0%. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ =12.60 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.82-7.86 (m, 3H), 7.50 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 1.49 (s, 9H). LCMS (ESI) m/z =447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0331] 步骤3: 3-(3-(4-((4-氟苄基)氨甲酰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,

5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(53):

[0332] 化合物52 (66mg, 0.148mmol, 1.0eq) 溶解在二氯甲烷 (3.0mL) 中, 加入4-氟苄胺 (22.2mg, 0.178mmol, 1.2eq), 三乙胺 (45mg, 0.444mmol, 3.0eq), HATU (67.5mg, 0.178mmol, 1.2eq), 混合溶液室温下反应2h, 停止反应, 减压下蒸干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 用硅胶柱层析 (DCM:MeOH=100:1~50:1) 分离得到化合物53, 无色油状, 收率:47mg, 57.4%. LCMS (ESI) $m/z=554 [M+H]^+$.

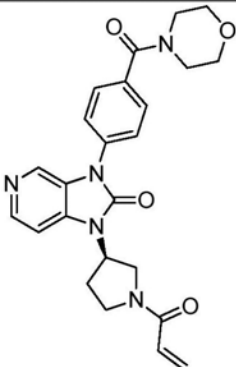
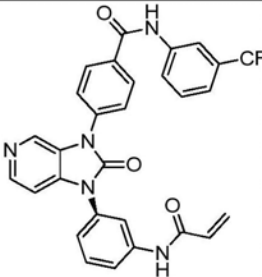
[0333] 步骤4 4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(4-氟苄基)苯甲酰胺(54)

[0334] 化合物53 (47mg) 溶解在二氯甲烷 (5.0mL) 中, 加入TFA (2.0mL), 反应液在室温下搅拌1h, 停止反应, 减压蒸去溶剂, 向残留物中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物, 不用纯化直接用于下步反应, 无色油状物, 收率:28mg, 72.7%. LRMS (ESI) $m/z:454$.

[0335] 粗产物 (28mg, 0.062mmol, 1.0eq) 和N,N-二异丙基乙胺 (9mg, 0.070mmol, 1.1eq) 溶解在四氢呋喃 (2.0mL) 中, 在冰浴下慢慢加入丙烯酰氯 (6mg, 0.065mmol, 1.05eq), 反应液在室温下搅拌半小时, 通过液质仪检测反应, 停止反应, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 硅胶板分离 (DCM:MeOH=20:1) 得到产物, 无色油状, 收率:2mg, 6.4%. 1H NMR (400MHz, CD_3OD): $\delta=8.60$ (s, 1H), $\delta=8.23$ (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63-7.66 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 6.41-6.50 (m, 2H), 5.81-5.84 (m, 1H), 4.61 (d, $J=4.4$ Hz, 2H). LCMS (ESI) $m/z=507 [M+H]^+$.

[0336] 下表中所示的附加实施例250-256制备参考上述实施例249中的一般方法中概述的程序。.

[0337]

例子	结构	MS 数据 (calcd)[M+ H] ⁺ /MS(found)	化合物命名
250		448.19 / 448.2	(R) -1- (1-丙烯酰基吡咯烷-3-基) -3- (4- (吗啉-4-羰基) 苯基) -1H 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮
251		544.16 / 544.2	4- (1- (3-丙烯酰胺苯基) -2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3 (2H) - 基) -N- (3- (三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺

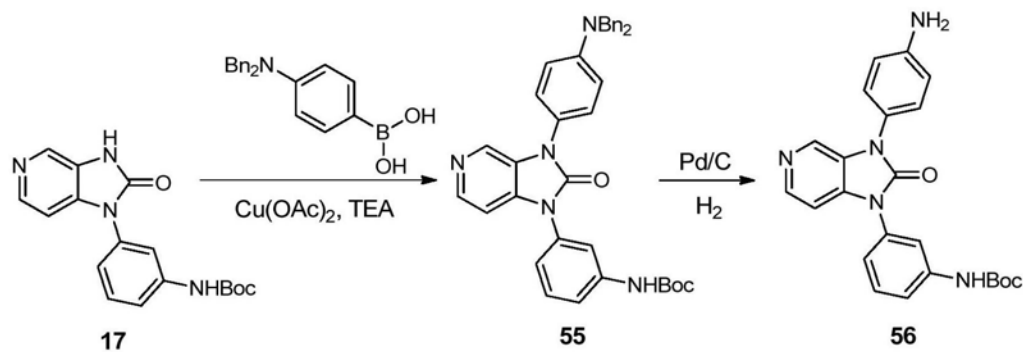
[0338]

252		520.19 / 520.2	4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲酰胺
253		470.18 / 470.2	N-(3-(3-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺
254		476.16 / 476.2	4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-苯基苯甲酰胺
255		490.18 / 490.2	4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(间甲苯基)苯甲酰胺
256		498.21 / 498.2	(R)-4-(1-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)-N-(3-甲氧基苄基)苯甲酰胺

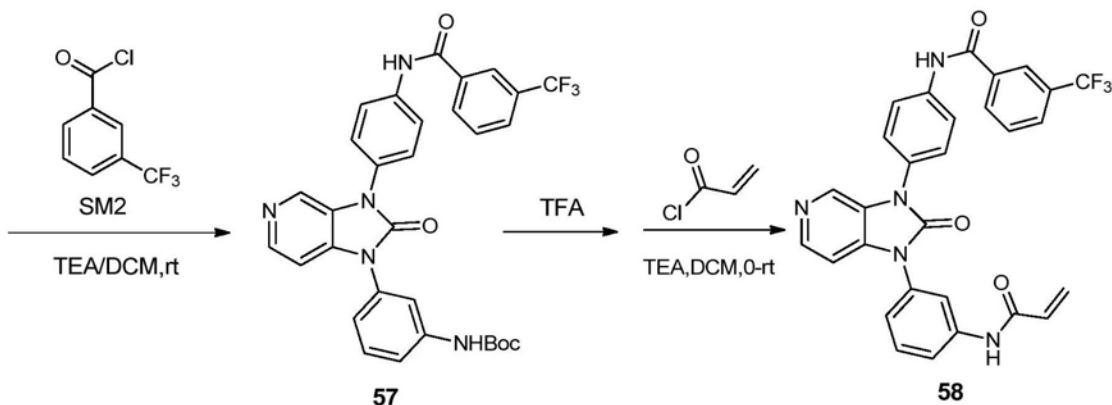
[0339] 实例257

[0340] N-(4-(1-(3-丙烯酰胺苯基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)苯

甲酰胺



[0341]



[0342] 步骤1:叔丁基(3-(3-(4-(二苄基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(55)

[0343] 将化合物17(2g,6.1mmol),4-(二苄基氨基)苯硼酸(3.8g,12.2mmol),TEA(1.23g,12.2mmol),4A分子筛(1g)加入到DCM(40mL)的烧瓶中,无水醋酸铜(1.1g,6.1mmol)一次全部加入,室温搅拌反应22小时,减压除去有机溶剂,加入水,用乙酸乙酯萃取,柱层析分离(DCM/MeOH=100/1-50/1),获得标题化合物55(1.2g,yield 33.3%)。

[0344] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 8.33(br,2H),7.73(s,1H),7.46-7.11(m,16H),6.85(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),6.67(s,1H),4.72(s,4H),1.50(s,9H).LCMS: $m/z=598[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0345] 步骤2: (3-(2-氧代-3-(4-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(56)

[0346] 55(1.2g,1.68mmol)、10%Pd/C(0.3g)和MeOH(20mL)的悬浊液在50psi的氢气环境中室温搅拌反应8小时,用硅藻土过滤,浓缩,残留物在真空中干燥,获得标题化合物(0.2g,粗品)。LCMS: $m/z=372[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0347] 步骤3: (3-(2-氧代-3-(4-(3-(三氟甲基)苯甲酰氨基)苯基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸酯(57)

[0348] 在搅拌情况下,向56(60mg,0.14mmol)的二氯甲烷(6mL)中,加入SM2(33mg,0.16mmol)和三乙胺(17.4mg,0.17mmol),混合物在15℃下搅拌1.0h。反应结束,反应混合液水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得反应粗产品,不用纯化直接进行下步反应。LCMS(ESI) $m/z=590[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0349] 步骤4:N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)苯甲酰胺(58)

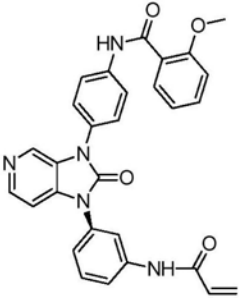
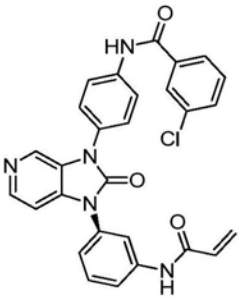
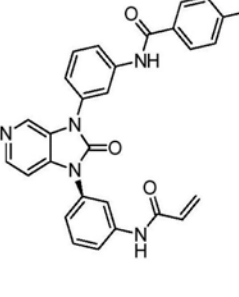
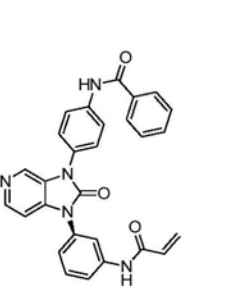
[0350] 搅拌情况下,将57的二氯甲烷(4mL)中,加入三氟乙酸(1mL),15℃下搅拌1h,反应结束,用饱和的碳酸氢钠调其pH为8,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,除去溶剂,纯化,得产物42mg。LCMS (ESI) $m/z=490 [M+H]^+$ 。

[0351] 将上步产品(42mg,0.086mmol)溶于6mL二氯甲烷中,在搅拌情况下加入丙烯酰氯(8.5mg,0.09mmol)和三乙胺(17.3mg,0.17mmol),15℃搅拌1.0h。反应结束,反应混合液水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,Pre-TLC纯化,得产物42mg,LCMS (ESI) $m/z=490 [M+H]^+$ 。

[0352] ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) 5.79-5.82 (d, 1H), 6.41-6.45 (m, 2H), 7.39-7.41 (d, 1H), 7.56-7.58 (q, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 7.77-7.79 (m, 2H), 7.90-7.92 (d, 1H), 7.92-8.01 (m, 3H), 8.03 (s, 1H), 8.08-8.11 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)。LCMS (ESI) $m/z=544 [M+H]^+$ 。

[0353] 下表所示的下列附加实施例258-269制备下列在上述和详细实施例257中的一般方法中概述的程序。

[0354]

例子	结构	MS 数据 (calcd) [M+H] ⁺ / MS (found)	化合物命名
258		506.18 / 506.2	N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-2-甲氧基苯甲酰胺
259		510.13 / 510.1	N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-3-氯苯甲酰胺
260		532.23 / 532.2	N-(3-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-4-(叔丁基)苯甲酰胺
261		576.17 / 576.2	N-(4-(1-(3-丙烯酰基酰胺)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)苯甲酰胺

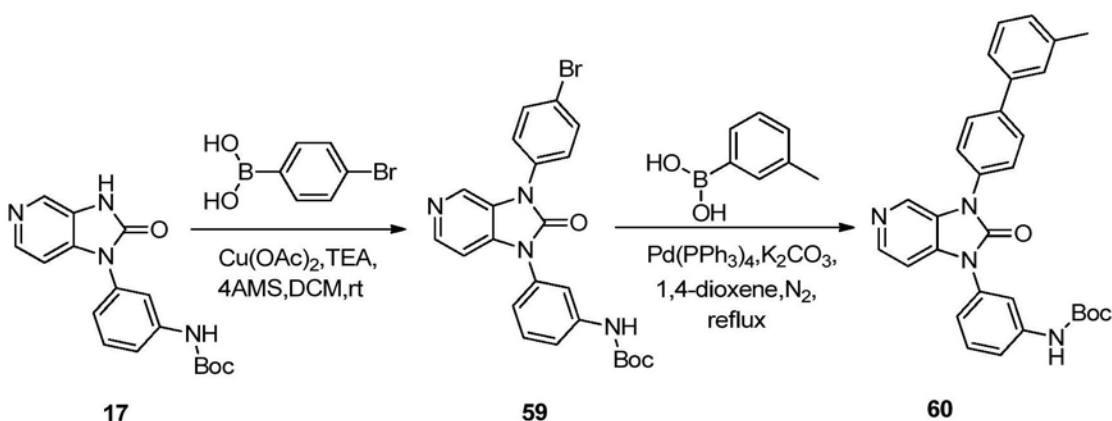
[0355]

262		544.15 / 544.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基）苯基）-2-（三氟甲基）苯甲酰胺
263		544.15 / 544.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基）苯基）-4-（三氟甲基）苯甲酰胺
264		506.18 / 506.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）苯基）-4-甲氧基苯甲酰胺
265		494.16 / 494.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）苯基）-3-氟苯甲酰胺
266		506.18 / 506.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）苯基）-3-甲氧基苯甲酰胺
267		490.18 / 490.2	N-（4-（1-（3-丙烯酰基酰胺）-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3（2H）-基）苯基）-3-甲基苯甲酰胺

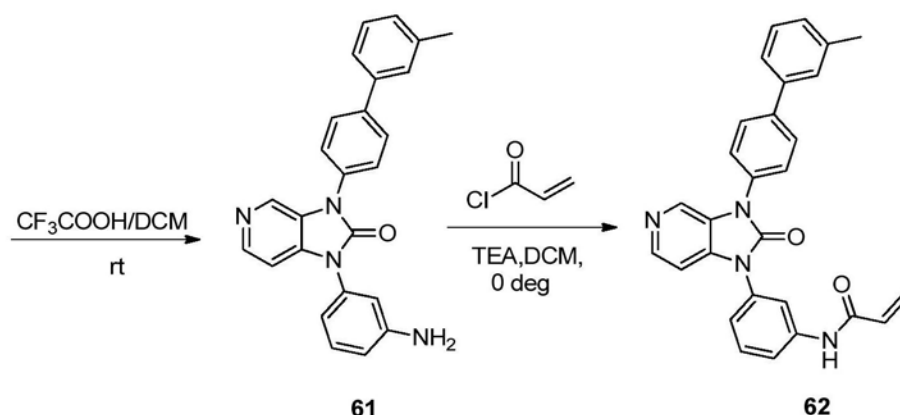
[0356]

268		552.18/ 552.2	(R)-N-(4-(1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
269		536.18/ 536.2	(S)-N-(4-(1-(1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-2-氧代-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-3(2H)-基)苯基)-4-甲基-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0357] 实例270



[0358]



[0359] 步骤1: 3-(3-(4-溴苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (59)

[0360] 向化合物17 (0.5g, 1.53mmol), 4-溴苯硼酸 (0.61g, 3.0mmol), TEA (0.3g, 3.0mmol), 4A分子筛 (1g) 的DCM (15mL) 小瓶中一次性加入醋酸铜 (0.27g, 1.53mmol), 室温搅

拌22小时,除去有机溶剂,加入水,用乙酸乙酯萃取,有机相通过硅胶柱色谱(梯度:DCM/MeOH=100/1-50/1)纯化,得到标题产物(0.26g,收率=33.3%)

[0361] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =7.83-7.80 (m, 2H), 7.71 (d, J =8.0Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J =8.0Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 1.51 (s, 9H). LCMS: m/z =481.1, 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0362] 步骤2: 3-(3-(3'-甲基-[1,1'-双苯基]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-吡啶-1-基]苯基)氨基甲酸叔丁酯(60)

[0363] 在氮气保护下,向59 (50mg, 0.1mmol) 和间甲苯基硼酸(28mg, 0.2mmol)的二氧六环(5mL)和水1mL)溶液中加入 K_2CO_3 (28mg, 0.2mmol), 然后加入 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (10mg, 0.05mmol) 并搅拌,将混合物回8h,直到原料消失。将反应混合物冷却至室温,通过旋转蒸发除去二氧六环。将残余物倒入水中并用EA萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并通过旋转蒸发除去溶剂。通过使用100:1-50:1DCM:MeOH的硅胶快速色谱法分离产物,得到标题产物(20mg, 产率39.1%)。LCMS: m/z =493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0364] 步骤3: 1-(3-(3-氨基苯基)-3-(3'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮(61)

[0365] 将中间体60 (20mg, 0.040mmol) 一次性加入到CF₃COOH/DCM=4/1 (5mL) 中。将该混合物在室温下搅拌约1小时。在真空下除去挥发性组分,得到粗标题产物,并直接用于下一步而无需进一步纯化。LCMS: m/z =393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

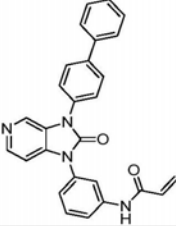
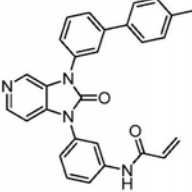
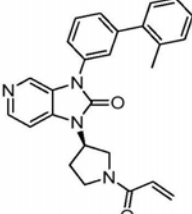
[0366] 步骤4: N-(3-(3-(3'-甲基-[1,1'-双苯基]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶丁烷-1-基)苯基)丙烯酰胺(62)

[0367] 在0℃搅拌情况下,将丙烯酰氯(3.6mg, 0.04mmol)的DCM(1mL)溶液加入到61 (16mg, 0.04mmol) 和TEA(41mg, 0.4mmol)的DCM(5mL)溶液中。将反应混合物搅拌1小时,倒入盐水中并用DCM萃取。将有机层干燥,浓缩,重结晶(DCM/MeOH=100/1),得到标题产物(3mg, 产率6.5%)。

[0368] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ =8.45 (br, 1H), 8.37 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 3H), 7.13 (d, J =4.0Hz, 1H), 7.10 (d, J =4.0Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.45-6.40 (m, 1H), 6.24-6.18 (m, 1H), 5.77-5.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H). LCMS: m/z =447 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0369] 下表中所示的下列附加实施例271-278制备按照实施例270中的程序。

[0370]

Entry	Structure	MS(cald) [M+H] ⁺ / MS (found)	Name
271		433.16 / 433.1	N- (3- (3 - ([1,1'-联苯] -4-基) -2-氧代-2,3- - 二氢-1H-咪唑并[4,5-C] 吡啶-1-基) 苯基) 丙烯 酰胺
272		447.17 / 447.2	N- (3- (3- (4'-甲基 - [1,1'-联苯] -3-基) -2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑 并 并[4,5-c]吡啶-1-基) 苯 基) 丙烯酰胺
273		425.19 / 425.2	(R) -1- (1- 丙烯酰吡咯 烷-3-基) -3- (2'-甲基 - [1,1'- 联苯] -3-基) -1H- 咪唑并[4,5-c]吡啶-2 (3H) - 酮

[0371]

274		459.18 / 459.2	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-3-(2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
275		479.10 / 479.1,480.2, 481.1,483.1	(R)-1-(1-(1-丙烯酰基哌啶-4-基)-3-(2', 4'-二氯[1,1'-联苯]-4-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
276		447.17 / 447.2	N-(3-(3-(4'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶哌嗪-1-基)苯基)丙烯酰胺
277		411.17 / 411.2	(R)-3-([1,1'-联苯]-3-基)-1-(1-丙烯酰基吡咯烷-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-酮
278		397/397	N-(3-(3-(4-环丙基苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯基)丙烯酰胺

[0372] Btk激酶和其他激酶的测定

[0373] BTK激酶的测活方法是利用均相时间分辨荧光技术。该方法的反应是在384浅孔板中，反应总体积是15 μ l。激酶、抑制剂、ATP和1 μ M肽底物在Hepes 50mM (pH7.0), NaN₃ 0.02%, BSA 0.01%, Orthocanadate 0.1mM的缓冲液中进行，反应1小时后，向体系中加入能够识别底物磷酸化的抗体和XL-665以及含有60mM EDTA的1x检测缓冲液(Cisbio)，使混合物温育1小时。激酶的反应信号通过PE公司的多孔板检测仪进行检测。参数设置是激发光330纳米，发射光615纳米和665纳米。通过665纳米和615纳米的信号比值间接反映BTK的活力。反应中设置多复不加酶的背景孔和不含化合物的全酶活性孔。IC₅₀的值通过公式： $Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 获得。在BTK反应体系中，ATP的浓度为80 μ M，BTK的浓度是3.4nM。

[0374] 在LYN反应体系中，ATP的浓度是20 μ M，LYN的浓度是0.12nM。在LCK反应体系中，ATP

的浓度是20 μ M, LCK的浓度是0.2nM。在BLK反应体系中, ATP的浓度是20 μ M, BLK的浓度是0.6nM。

[0375] 实施例279

[0376] 下表显示了本发明中的BTK抑制分析中所选化合物的活性。化合物编号对应于在先前的表的化合物编号。其指定为活性的化合物“A”提供的 $IC_{50} \leq 10nM$; 具有活性的化合物被指定为“B”的提供的 $IC_{50} = 10-100nM$; 具有指定为“C”提供的 $IC_{50} = 100-1000nM$ 的活性化合物; 具有指定为“D”提供的 $IC_{50} = 1000-10000nM$ 的活性化合物; 其指定为“E”提供的 $IC_{50} \geq 10000nM$ 活性的化合物;

[0377]

BTK抑制数据							
化合物#	BTK抑制	化合物#	BTK抑制	化合物#	BTK抑制	化合物#	BTK抑制
1	B	2	A	3	B	4	A
5	A	6	B	7	B	8	A
9	B	10	C	11	C	12	B
13	B	14	B	15	C	16	B
17	C	18	C	19	B	20	B
21	B	22	E	23	B	24	B
25	A	26	A	27	D	28	D

[0378]

BTK抑制数据							
化合物 #	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制
29	E	30	E	31	A	32	E
33	B	34	E	35	B	36	C
37	C	38	A	39	B	40	B
41	A	42	B	43	C	44	B
45	B	46	D	47	D	48	B
49	B	50	C	51	A	52	C
53	B	54	B	55	B	56	B
57	B	58	B	59	B	60	A
61	B	62	B	63	B	64	C
65	D	66	B	67	B	68	C
69	B	70	D	71	C	72	B
73	B	74	B	75	B	76	B
77	B	78	B	79	B	80	C
81	C	82	C	83	B	84	B
85	B	86	C	87	B	88	B
89	B	90	B	91	B	92	B
93	A	94	B	95	B	96	B
97	B	98	B	99	B	100	B
101	B	102	B	103	B	104	C
105	B	106	B	107	B	108	B
109	E	110	C	111	D	112	B
113	B	114	B	115	C	116	C
117	B	118	B	119	D	120	D
121	C	122	D	123	E	124	C
125	B	126	C	127	C	128	A
129	C	130	C	131	B	132	A
133	A	134	B	135	B	136	B
137	C	138	B	139	B	140	C
141	B	142	B	143	B	144	B
145	C	146	B	147	B	148	B
149	B	150	B	151	A	152	B
153	B	154	D	155	B	156	D
157	A	158	B	159	B	160	C
161	C	162	C	163	C	164	D
165	C	166	A	167	A	168	A
169	C	170	C	171	C	172	A
173	B	174	B	175	C	176	A

[0379]

BTK抑制数据							
化合物 #	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制	化合物#	BTK 抑制
177	C	178	B	179	E	180	C
181	B	182	E	183	E	184	A
185	A	186	A	187	C	188	C
189	E	190	C	191	A	192	D
193	D	194	E	195	B	196	C
197	C	198	C	199	C	200	C
201	B	202	C	203	C	204	C
205	C	206	C	207	C	208	C
209	C	210	B	211	C	212	C
213	D	214	D	215	D	216	C
217	C	218	C	219	C	220	C
221	B	222	B	223	C	224	C
225	C	226	C	227	C	228	C
229	B	230	B	231	B	232	B
233	B	234	C	235	B	236	C
237	B	238	C	239	C	240	B
241	C	242	C	243	C	244	C
245	C	246	C	247	B	248	C
249	B	250	D	251	D	252	C
253	D	254	D	255	D	256	D
257	D	258	B	259	C	260	B
261	C	262	C	263	C	264	C
265	C	266	C	267	E	268	C
269	C	270	E	271	B	272	C
273	C	274	C	275	E	276	D
277	C	278	B				

[0380] 实施例280

[0381] 下表显示了本发明中的BTK,BLK,LYN,LCK抑制测定的所选化合物的活性。化合物编号对应于在先前的表的化合物编号。其指定为活性的化合物“A”提供的 $IC_{50} \leq 10nM$;具有活性的化合物被指定为“B”的提供的 $IC_{50} = 10-100nM$;具有指定为“C”提供的 $IC_{50} = 100-1000nM$ 的活性化合物;具有指定为“D”提供的 $IC_{50} = 1000-10000nM$ 的活性化合物;其指定为“E”提供的 $IC_{50} \geq 10000nM$ 活性的化合物;其命名为“N/A”的活性的化合物不可用。

[0382] 表2

[0383]

化合物	BTK IC ₅₀	BLK IC ₅₀	LYN IC ₅₀	LCK IC ₅₀
1	B	B	E	E
2	A	B	E	E
3	B	C	E	N/A
4	A	B	D	D
5	A	B	E	E
8	A	C	D	E
20	B	B	E	D
26	A	C	D	E
31	A	C	D	E
38	A	B	E	E
51	A	B	E	E
60	A	B	E	E
103	B	C	D	E
128	B	C	E	E
132	A	C	E	E
133	A	B	E	E
138	B	C	E	E

[0384] 钙流分析

[0385] 钙流信号是通过FDSS7000EX (Hamamatsu Photonics) 读板机检测。首先,待测化合物用DMSO稀释,在0至10 μ M的Ca²⁺缓冲液(稀释因子为0.1)中稀释至适当浓度,向各孔中加入5 μ l (6X) (最终DMSO浓度为每孔0.1%)。然后在384孔板的每个孔中加入12.5 μ L 2X染料上样溶液(Fluo-4NP钙测定试剂盒,Invitrogen)。之后,将在补充有10%FBS (Invitrogen)的RPM1640培养基中积极生长的Ramos细胞(ATCC)洗涤并且重新置于测定缓冲液(来自Fluo-4NP钙测定试剂盒,Invitrogen)中至大约6.4x10⁶/ml (80000细胞/在384孔板中12.5 μ L)。平板在37℃温育30分钟,然后在室温下再温育30分钟。这些盘子现在已准备好用于实验。转移和基线荧光10s记录后立即用山羊抗人IgM抗体(10 μ g/ml; Jackson Immuno Research)刺激化合物处理的细胞,并在FDSS中读取240秒。通过使用定制的Excel (Microsoft, Redmond,

WA) 模板计算信号与基线处指定的经调整的相对荧光单位之间的差异,以确定IgM诱导的钙流入及其对化合物的抑制。下表显示了结果。具有指定为“A”的活性的化合物提供了 $IC_{50} \leq 10nM$;具有指定为“B”的活性的化合物提供了 $IC_{50} = 10-100nM$;具有指定为“C”的活性的化合物提供了 $100-1000nM$ 的 IC_{50} 。

[0386] 下表显示了结果。其指定为活性的化合物“A”提供的 $IC_{50} \leq 10nM$;具有活性的化合物被指定为“B”的提供的 $IC_{50} = 10-100nM$;具有指定为“C”的活性的化合物提供的 $IC_{50} = 100-1000nM$;

[0387] 表3

	Ramos Ca	
	化合物	Flux (nM)
[0388]	实施例 4	B
	实施例 5	B

[0389] 细胞水平的BTK占位实验

[0390] 对于人类B细胞的PCI-33380标记,在标记前将106个Jeko-1细胞与化合物预温育1.5小时。然后用 $5\mu M$ 的PCI-33380处理细胞1小时。洗涤,在含有样品还原剂的Ripa缓冲液中裂解,并通过使用Typhoon扫描仪9500 (GE Healthcare) (Ex,532nm;Em,555nm)的SDS/PAGE和荧光凝胶扫描进行分析。然后印迹凝胶,通过用Btk抗体(CST)的标准Western印迹检测总Btk水平。

[0391] 通过使用荧光标记的衍生物的PCI-33380,我们发现,化合物4和5在 $100nM$ 浓度时足以完全占据在人套细胞淋巴瘤细胞系Jeko-1细胞中培养的Btk的活性位点。

[0392] BTK在体内的占有率

[0393] 用于分析4小时后口服给药化合物后Babc/L小鼠的Btk占有率。采用小鼠外周血分离试剂盒(天津浩洋生物制品有限公司)从Babc/L小鼠中分离外周血单个核细胞(PBMCs) (1ml,2只小鼠)。将脾脏加工成脾细胞,然后在红细胞裂解缓冲液(来自小鼠外周血分离试剂盒)中温育5分钟。然后如细胞测定中所述通过荧光凝胶扫描对PBMC或脾细胞进行PCI-33380-标记且裂解物分析。化合物5在所有Babc/L小鼠中以 $25mg/kg$ 单次口服剂量达到完全占用。