



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104230922 B

(45)授权公告日 2016.12.28

(21)申请号 201310245354.8

A61K 31/519(2006.01)

(22)申请日 2013.06.19

A61K 31/444(2006.01)

(65)同一申请的已公布的文献号

A61K 31/496(2006.01)

申请公布号 CN 104230922 A

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

(43)申请公布日 2014.12.24

A61P 35/00(2006.01)

A61P 35/04(2006.01)

(73)专利权人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路555号

专利权人 上海海和药物研究开发有限公司

(56)对比文件

John Porter等.Discovery of 4-azaindoles as novel inhibitors of c-Met kinase.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2009,(第19期),2780-2784.

Haoliang Yuan等.Novel Strategy for Three-Dimensional Fragment-Based Lead Discovery.《J. Chem. Inf. Model.》.2011,(第51期),959-974.

Wenting Tai等.Pharmacophore modeling and virtual screening studies to identify new c-Met inhibitors.《J Mol Model》.2011,(第18期),3087-3100.

(72)发明人 沈竞康 马宇驰 耿美玉 熊兵

艾菁 陈丹琦 孟韬 马兰萍

(74)专利代理机构 上海专利商标事务有限公司 31100

代理人 韦东

审查员 郭晓赞

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/437(2006.01)

A61K 31/635(2006.01)

A61K 31/5025(2006.01)

权利要求书11页 说明书67页

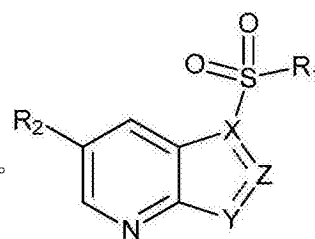
(54)发明名称

一类五元杂环并吡啶类化合物及其制备方法和用途

(57)摘要

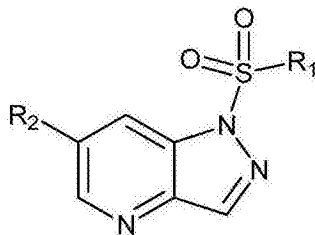
本发明涉及一类如下通式(I)表示的五元杂环并吡啶类化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,其制备方法,包含该化合物的药物组合物,以及这些化合物在制备预防和/或治疗蛋白酪氨酸激酶紊乱相关疾病和肿瘤

的药物中的用途。



I

1. 如下通式(II)表示的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,



II

其中,

R₁为取代或未取代的C₆-C₂₀芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的C₁-C₆烷基;C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆烷羰基;C₁-C₆烷氧羰基;-NR_aR_b;-C(O)(NR_aR_b);未取代或被1~4个R₃取代的苯基;或者未取代或被1~4个R₄取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~7元杂芳基;

R₂为取代或未取代的C₆-C₂₀芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;C₁-C₄亚烷基二氧基;未取代或被卤素或-NR_cR_d取代的C₁-C₆烷基;C₁-C₆烷氧基;C₁-C₆磺酰胺基;-NR_aR_b;-C(O)R';吗啉基;或者未取代或被R''取代的哌啶基;

其中,R₃为卤素;硝基;氰基;C₁-C₄亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的C₁-C₆烷基;C₁-C₆烷氧基;-NR_aR_b;-C(O)R';或者吗啉基;

R₄为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的C₁-C₆烷基;C₁-C₆烷氧基;-NR_aR_b;-C(O)R';或者未取代或被C₁-C₆烷氧羰基取代的哌啶基;

R'为C₁-C₆烷基;C₁-C₆烷氧基;-NR_aR_b;或者未取代或被卤素或C₁-C₆烷基取代的4~7元杂环基;

R''为C₁-C₆烷基;C₃-C₆环烷基;C₁-C₆烷羰基;C₁-C₆烷氧羰基;C₃-C₆环烷基羰基;或者未取代或被选自卤素、C₁-C₆烷基、卤素取代C₁-C₆烷基中的取代基取代的苯甲酰基;

R_a和R_b各自独立地为氢或者C₁-C₆烷基;

R_c和R_d各自独立地为氢或者C₁-C₆烷基;或者,R_c和R_d与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基。

2. 根据权利要求1所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,其中,

R₁为取代或未取代的C₆-C₁₀芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的C₁-C₅烷基;C₁-C₅烷氧基;C₁-C₅烷羰基;C₁-C₅烷氧羰基;-NR_aR_b;-C(O)(NR_aR_b);未取代或被1~3个R₃取代的苯基;或者未取代或被1~3个R₄取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基;

R₂为取代或未取代的C₆-C₁₀芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5

~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素、 $-NR_cR_d$ 取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; C_1-C_5 磺酰胺基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;吗啉基;或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基;

R_3 为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者吗啉基;

R_4 为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者未取代或被 C_1-C_5 烷氧羰基取代的哌啶基;

R' 为 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$;或者未取代或被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的5~6元杂环基;

R'' 为 C_1-C_5 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_5 烷羰基; C_1-C_5 烷氧羰基; C_3-C_6 环烷基羰基;或者未取代或被选自卤素、 C_1-C_5 烷基、卤素取代 C_1-C_5 烷基中的取代基取代的苯甲酰基;

R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1-C_5 烷基;

R_c 和 R_d 各自独立地为氢或者 C_1-C_5 烷基;或者, R_c 和 R_d 与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基。

3. 根据权利要求2所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,其中,

R_1 为取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;或者取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; C_1-C_4 烷羰基; C_1-C_4 烷氧羰基; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$;未取代或被1~3个 R_3 取代的苯基;或者未取代或被1~3个 R_4 取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基;

R_2 为取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基; C_1-C_2 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或 $-NR_cR_d$ 取代的 C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; C_1-C_4 磺酰胺基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;吗啉基;或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基;

其中, R_3 为卤素;硝基;氰基; C_1-C_2 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者吗啉基;

R_4 为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的 C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者未取代或被 C_1-C_4 烷氧羰基取代的哌啶基;

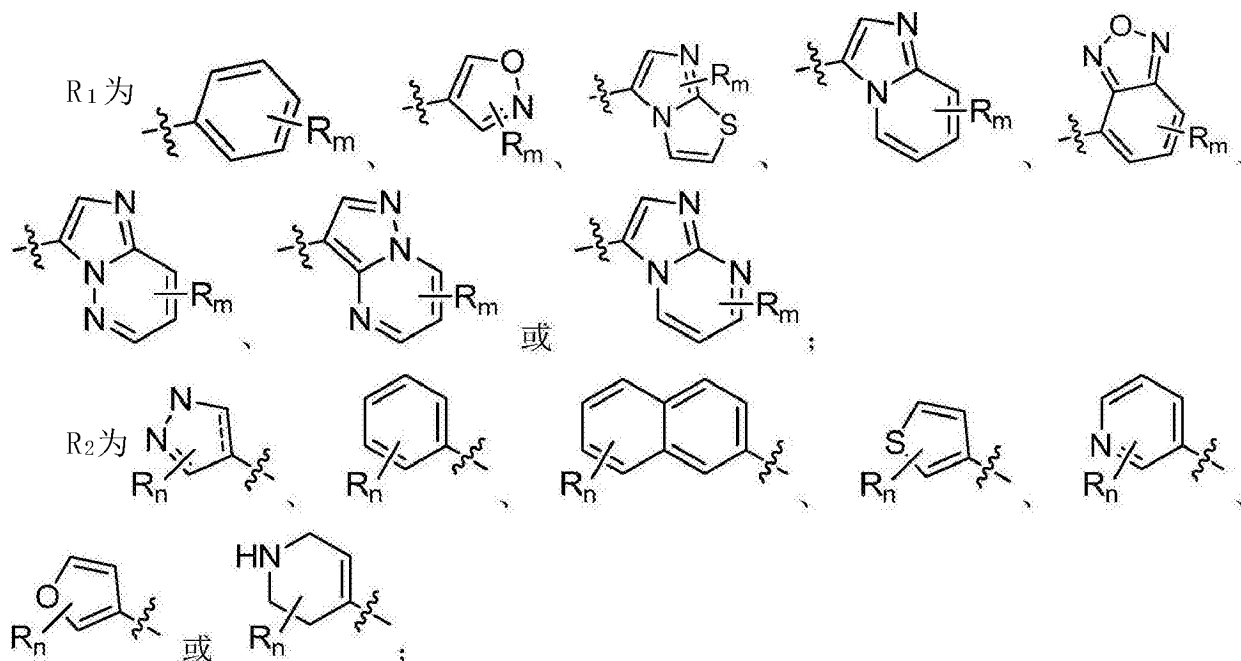
R' 为 C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$;或者4-甲基哌啶基;

R'' 为 C_1-C_4 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_4 烷羰基; C_1-C_4 烷氧羰基; C_3-C_6 环烷基羰基;或者对三氟甲基苯甲酰基;

R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1-C_4 烷基;

R_c 和 R_d 各自独立地为氢或者 C_1-C_4 烷基;或者, R_c 和 R_d 与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基。

4. 根据权利要求3所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,其中,



其中， R_m 为卤素；硝基；氰基；未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； C_1 - C_4 烷羰基； C_1 - C_4 烷氧羰基； $-NR_aR_b$ ； $-C(O)(NR_aR_b)$ ；未取代或被1~3个 R_3 取代的苯基；或者未取代或被1~3个 R_4 取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基；

R_n 为卤素；硝基；氰基； C_1 - C_2 亚烷基二氧基；未取代或被卤素、二甲氨基、4-吗啉基、1-氮杂环丙基、1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基或1-高哌啶基取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； C_1 - C_4 磺酰胺基； $-NR_aR_b$ ； $-C(O)R'$ ；4-吗啉基；或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基；

R_3 为卤素；硝基；氰基； C_1 - C_2 亚烷基二氧基；未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； $-NR_aR_b$ ； $-C(O)R'$ ；或者4-吗啉基；

R_4 为卤素；硝基；氰基；未取代或被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； $-NR_aR_b$ ； $-C(O)R'$ ；4-哌啶基；或者1-叔丁氧基-4-哌啶基；

R' 为 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； $-NR_aR_b$ ；或者4-甲基哌啶基；

R'' 为 C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 烷羰基； C_1 - C_4 烷氧羰基； C_3 - C_6 环烷基羰基；或者对三氟甲基苯甲酰基；

R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1 - C_4 烷基。

5. 根据权利要求4所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R_m 为卤素；硝基；氰基；未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； C_1 - C_4 烷羰基； C_1 - C_4 烷氧羰基；或者未取代或被1~3个 R_4 取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基；

R_n 为卤素；硝基；氰基；未取代或被卤素或二甲氨基取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基；4-吗啉基；或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基；和

R_4 为卤素；硝基；氰基；未取代或被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基；4-哌啶基；或者1-叔丁氧基-4-哌啶基；和

R'' 为 C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 烷羰基；或 C_1 - C_4 烷氧羰基。

6. 如权利要求4所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R_m 为卤素；未取代的 C_1 - C_4 烷基； C_1 - C_4 烷氧基； C_1 - C_4 烷羰基；或者未取代或被1~3个 R_4 取

代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基；

R_n为卤素；未取代或被卤素或二甲氨基取代的C₁-C₄烷基；C₁-C₄烷氧基；或者未取代或被R'取代的哌啶基；

R₄为卤素；未取代或被卤素取代的C₁-C₄烷基；C₁-C₄烷氧基；或4-哌啶基；和

R'为C₁-C₄烷基；C₃-C₆环烷基；C₁-C₄烷羰基；或C₁-C₄烷氧羰基。

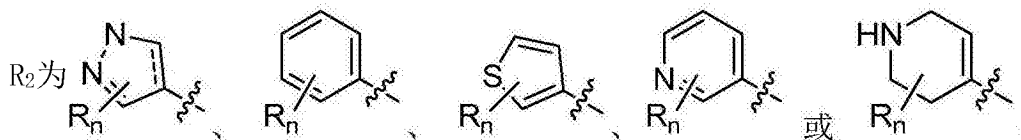
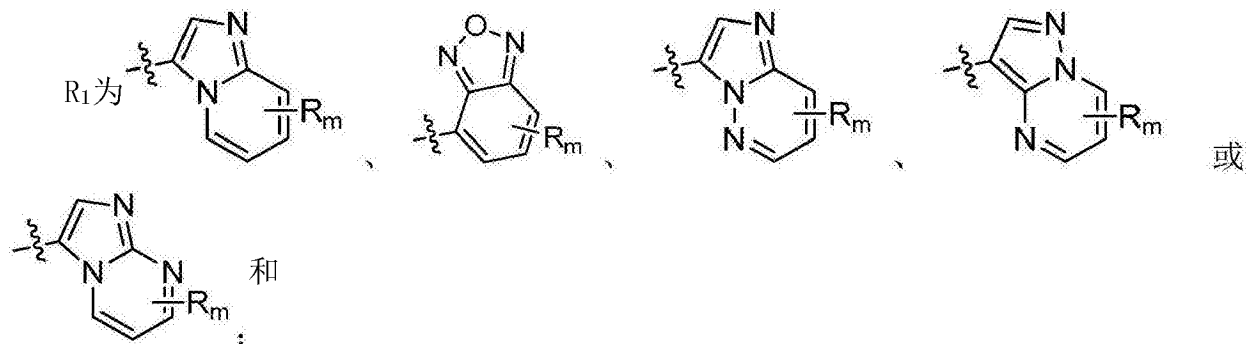
7. 如权利要求4所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

R_m为未取代或被1~3个R₄取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基；

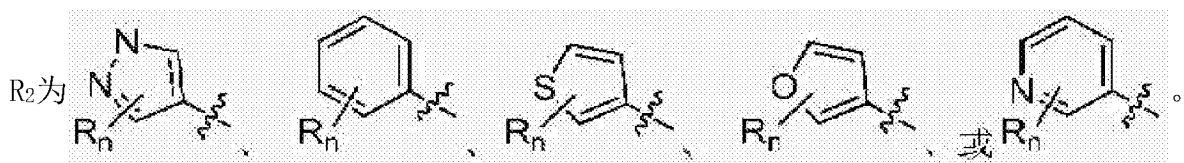
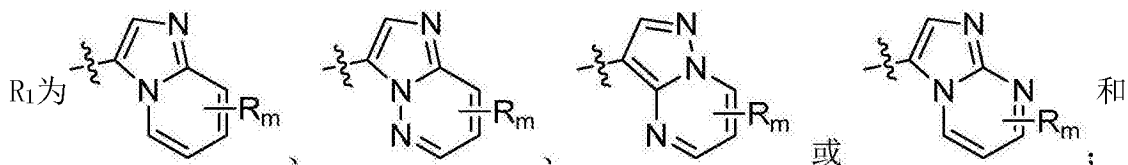
R_n为未取代的C₁-C₄烷基；和

R₄为未取代的C₁-C₄烷基。

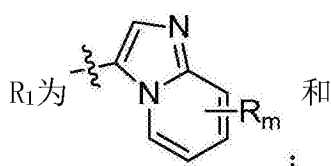
8. 如权利要求4-7中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

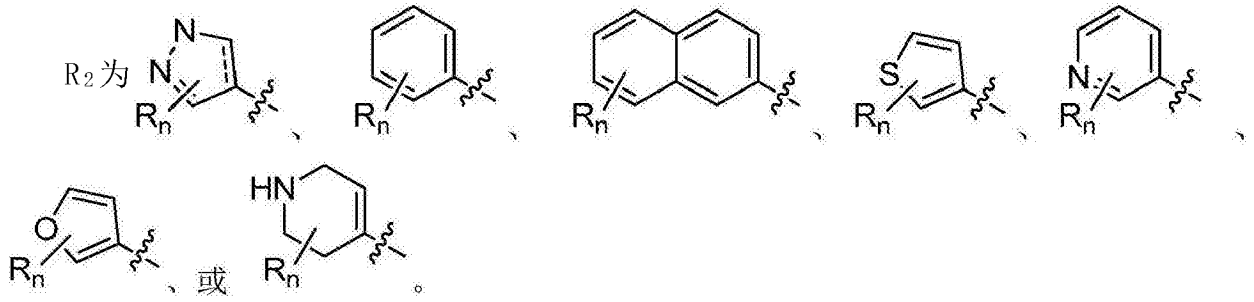


9. 根据权利要求4-7中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

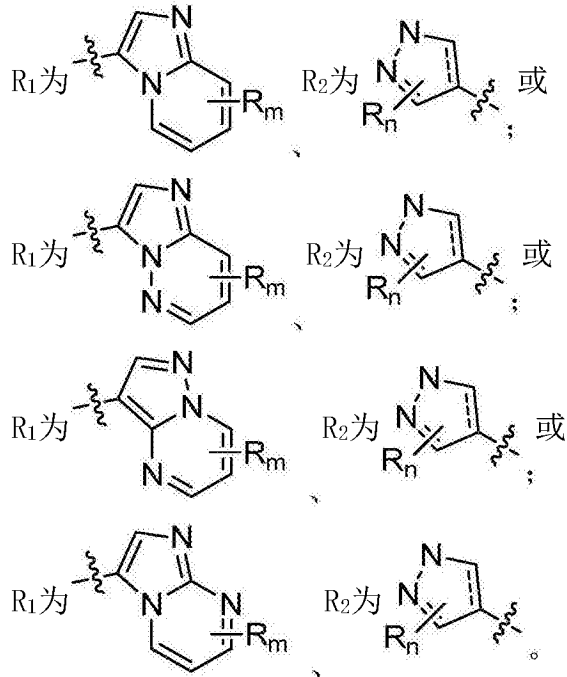


10. 根据权利要求4-7中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐，其中，

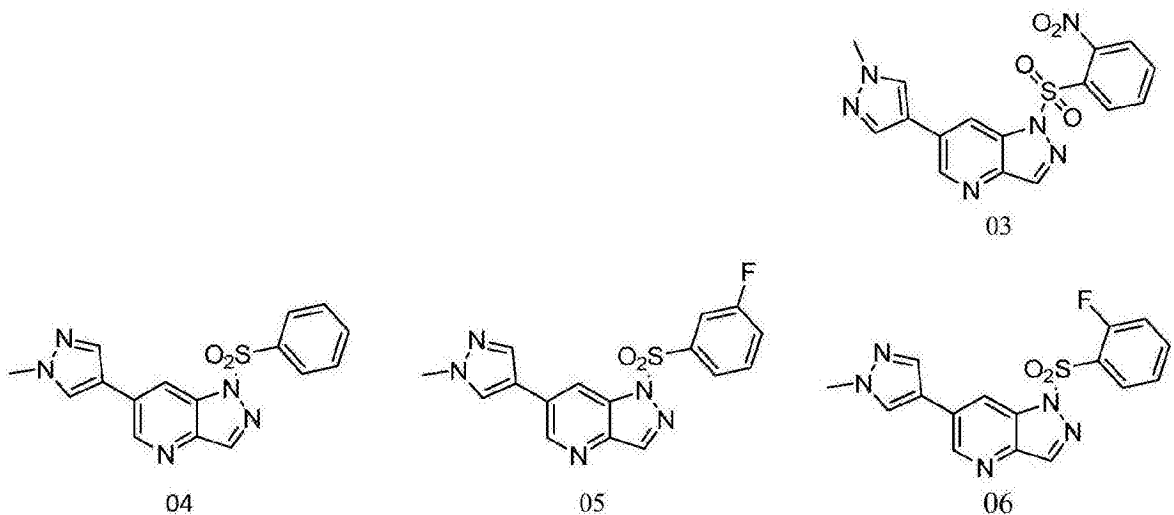


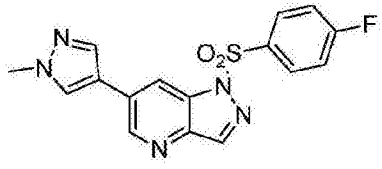


11. 根据权利要求4-7中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,其中,

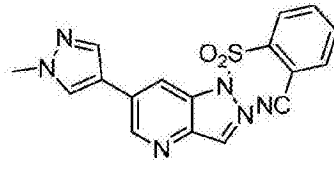


12. 根据权利要求1所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述五元杂环并吡啶类化合物选自以下化合物:

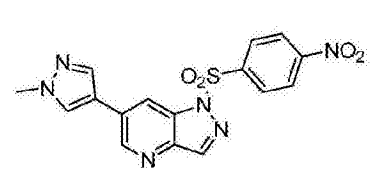




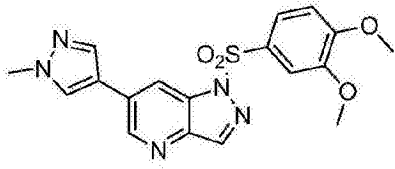
07



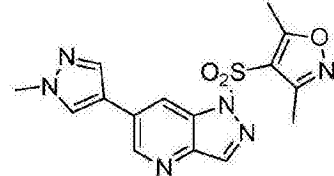
08



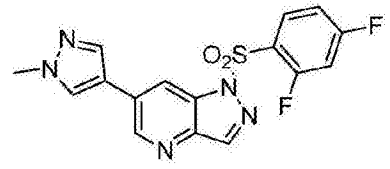
09



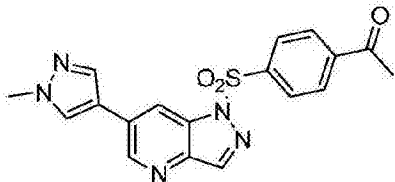
10



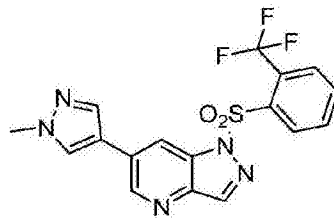
11



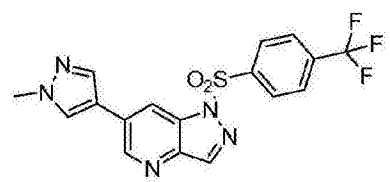
12



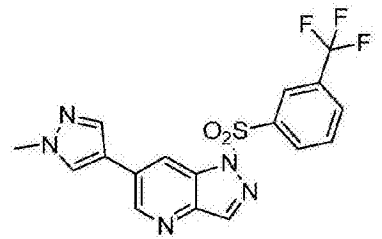
13



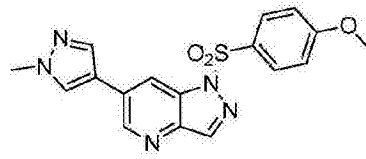
14



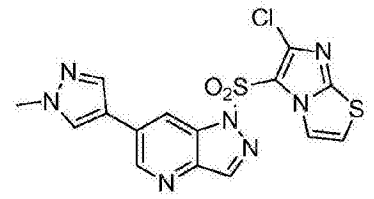
15



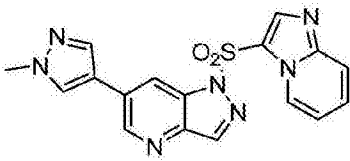
16



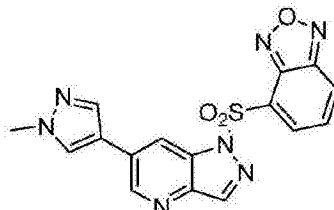
17



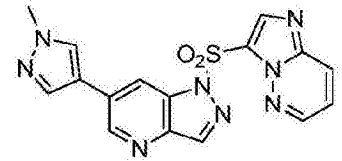
18



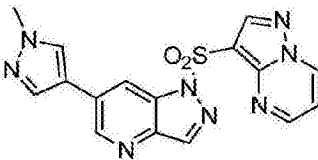
19



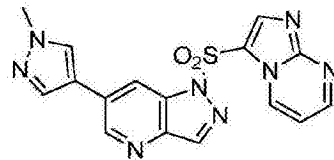
20



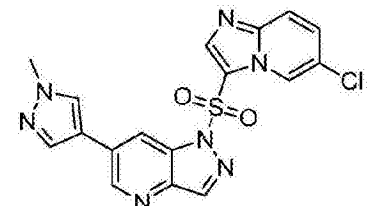
21



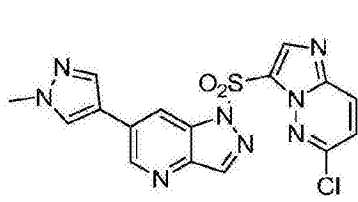
22



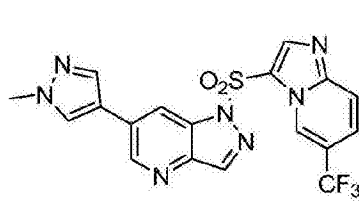
23



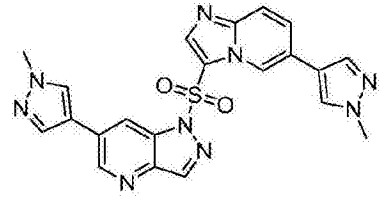
24



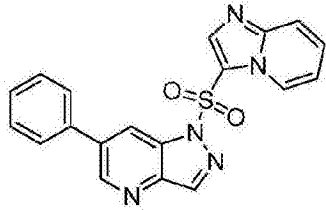
25



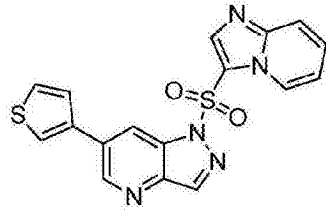
26



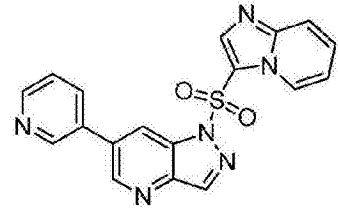
27



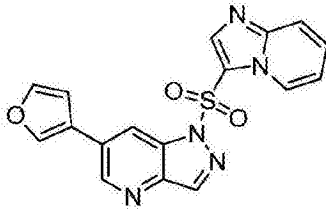
28



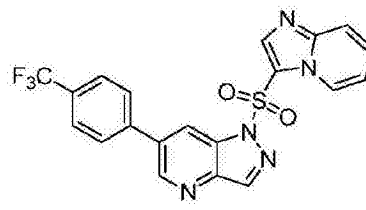
29



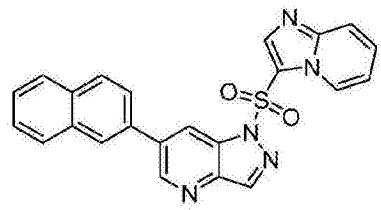
30



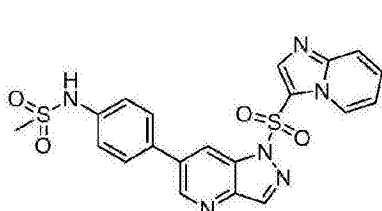
31



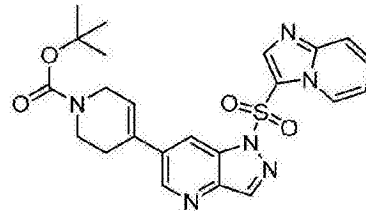
32



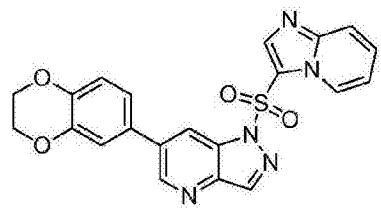
33



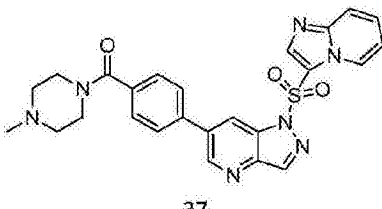
34



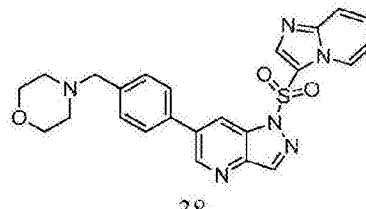
35



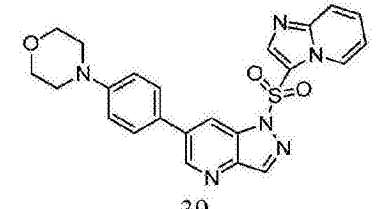
36



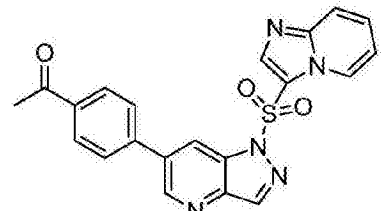
37



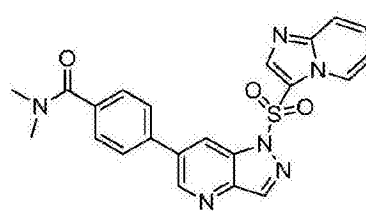
38



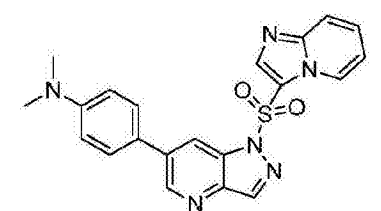
39



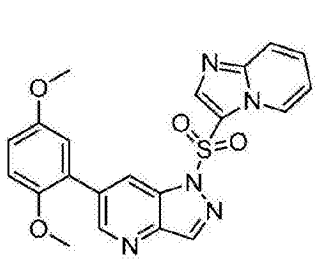
40



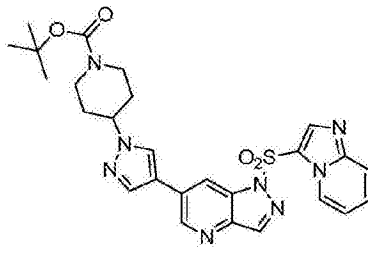
41



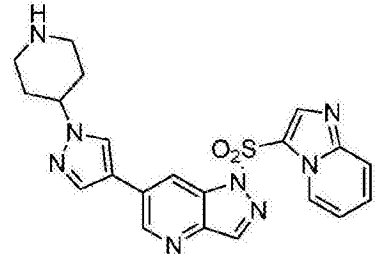
42



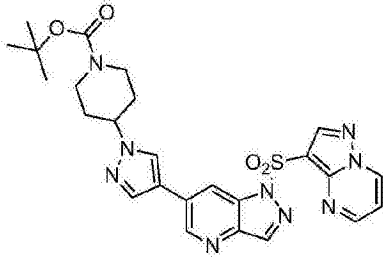
43



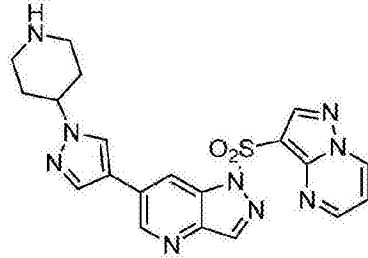
44



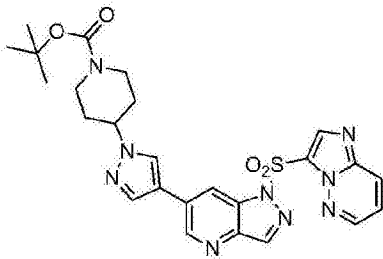
45



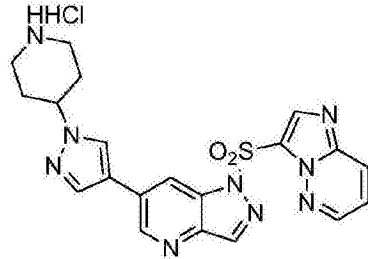
46



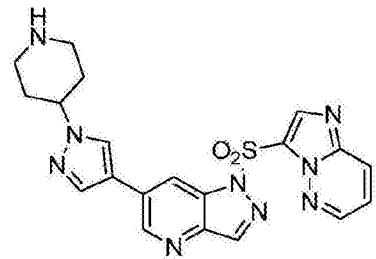
47



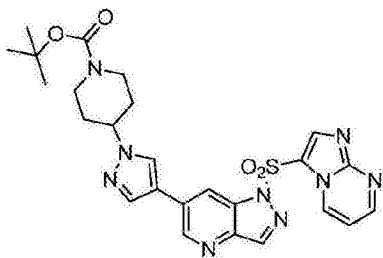
49



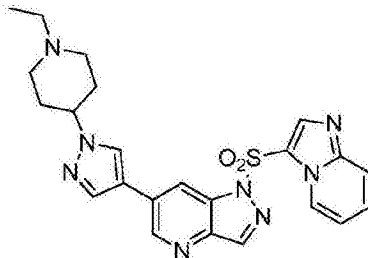
50



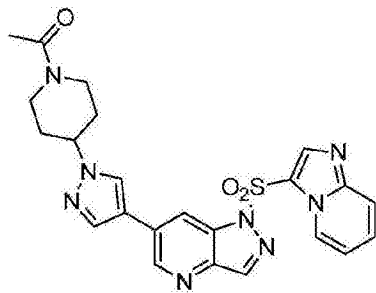
51



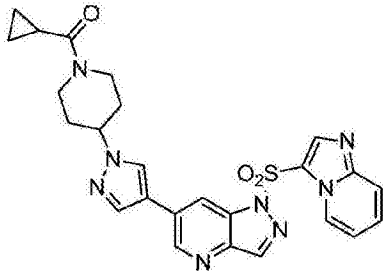
52



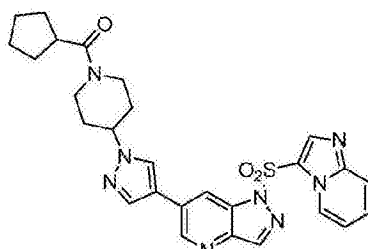
53



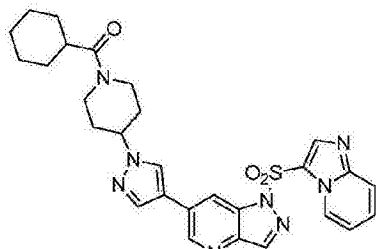
54



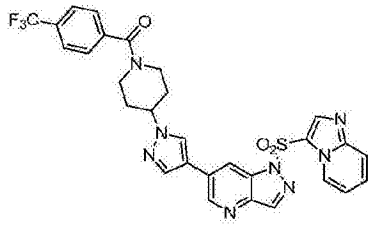
55



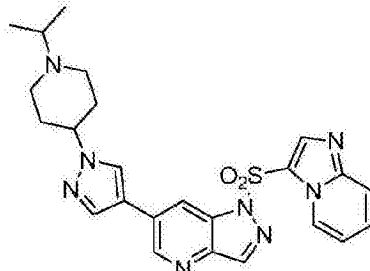
56



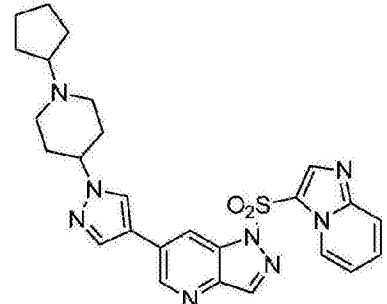
57



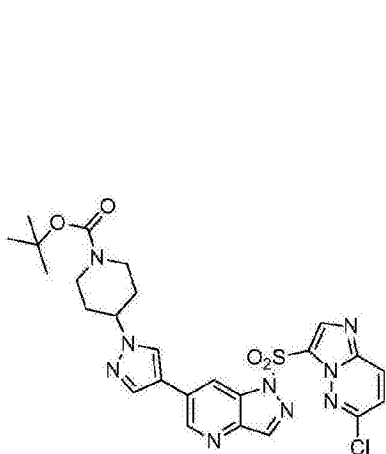
58



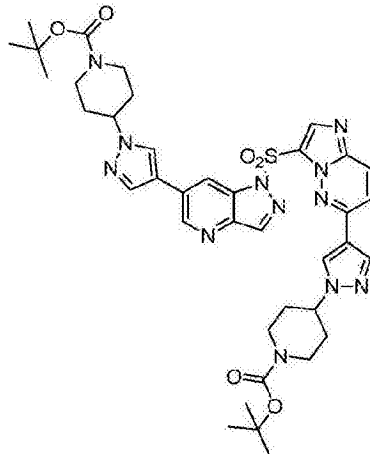
59



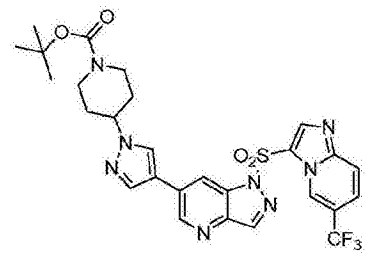
60



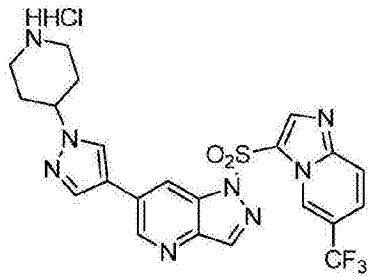
61



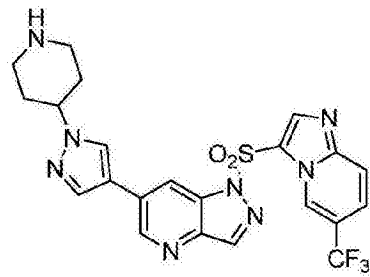
62



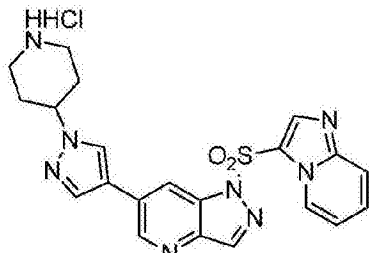
63



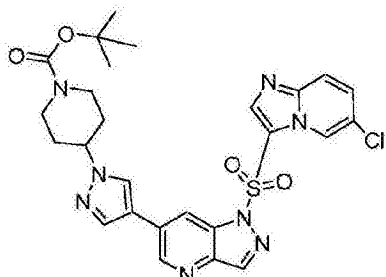
64



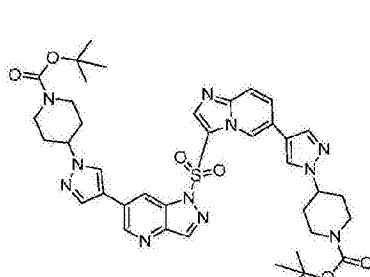
65



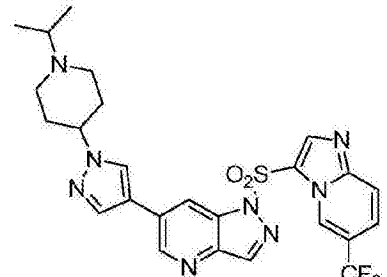
66



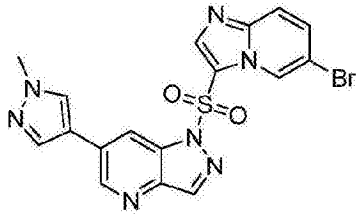
67



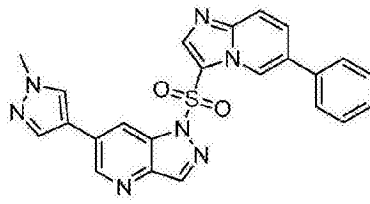
68



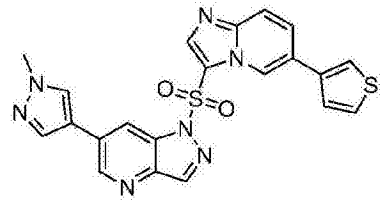
69



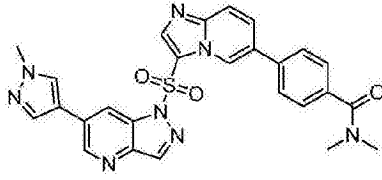
70



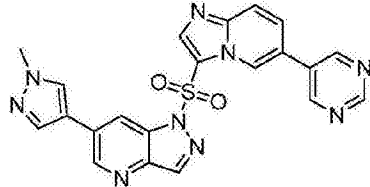
71



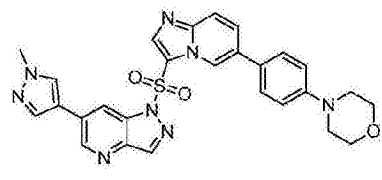
72



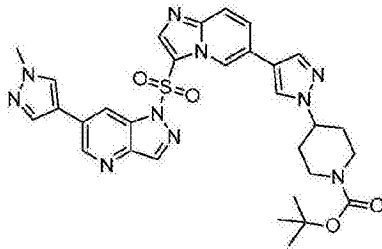
73



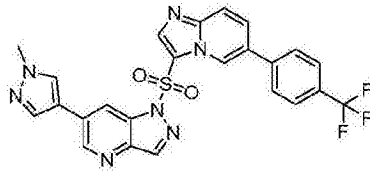
74



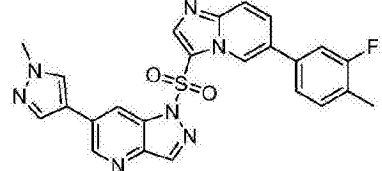
75



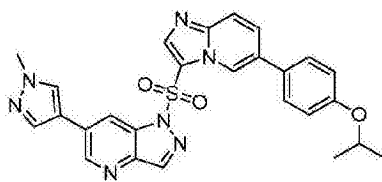
76



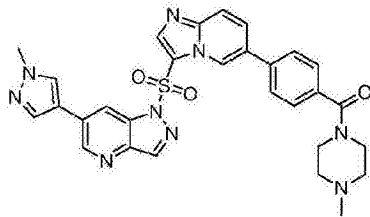
77



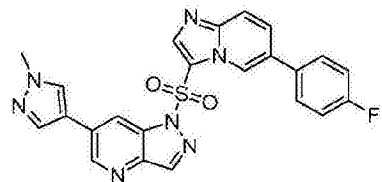
78



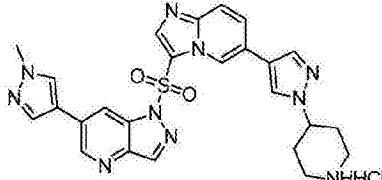
79



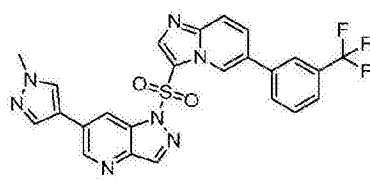
80



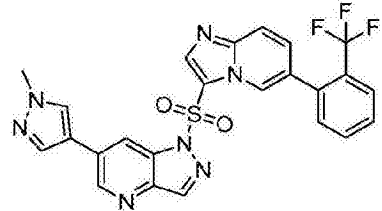
81



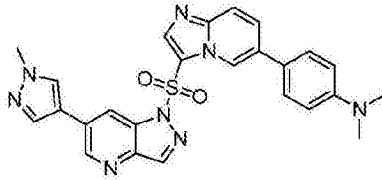
82



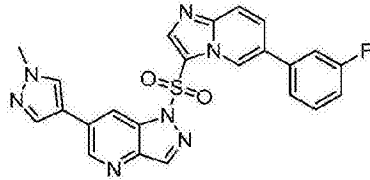
83



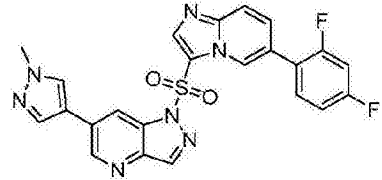
84



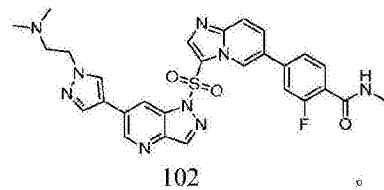
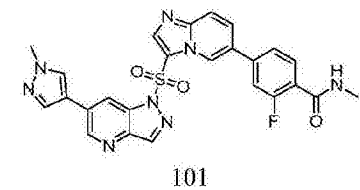
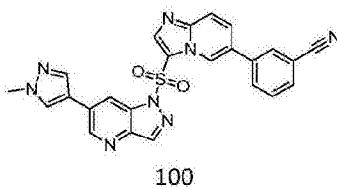
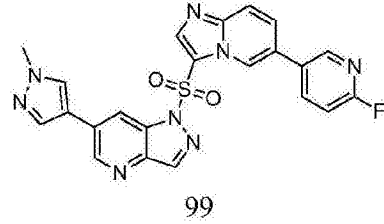
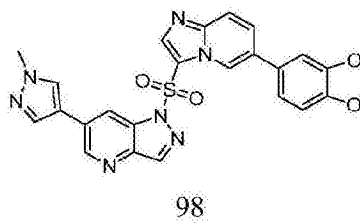
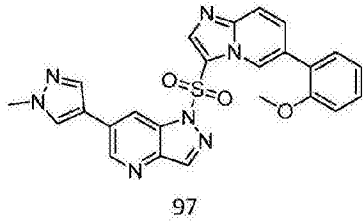
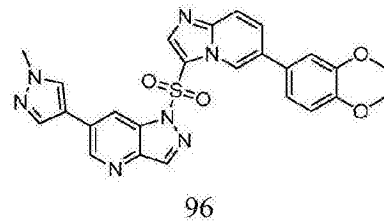
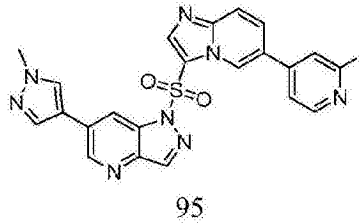
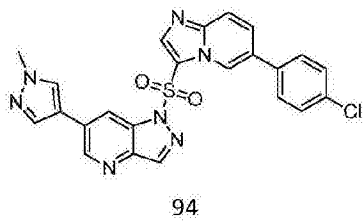
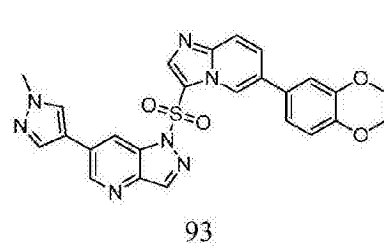
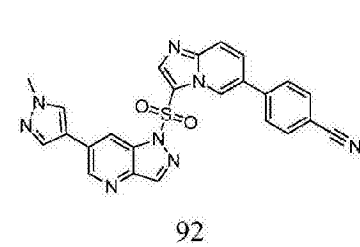
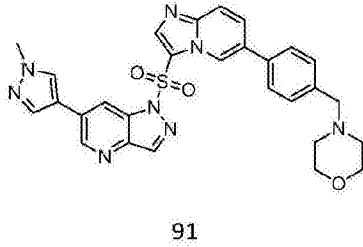
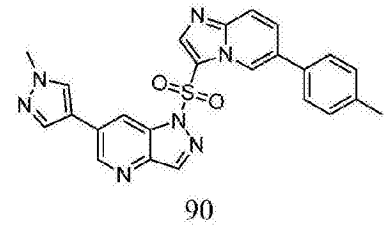
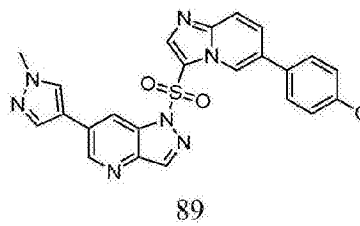
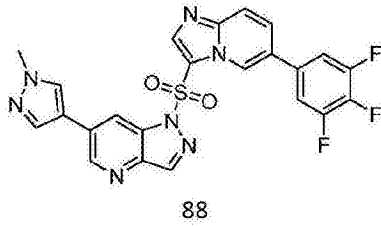
85



86



87



13. 根据权利要求1-12中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗与生物体内的蛋白酪氨酸激酶紊乱相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求1-12中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂的药物中的用途。

15. 如权利要求14所述的用途,其特征在于,所述用途为制备作为c-Met抑制剂的药物的用途。

16. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的选自权利要求1-12中任一项所述的五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐中的一种或多种以及药学上可接受的辅料。

一类五元杂环并吡啶类化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类具有蛋白酪氨酸激酶抑制活性特别是c-Met活性的五元杂环并吡啶类化合物及其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,其制备方法、包含该化合物的药物组合物,以及这些化合物作为蛋白酪氨酸激酶抑制剂,尤其是作为c-Met抑制剂,在制备预防和/或治疗蛋白酪氨酸激酶紊乱相关疾病和肿瘤的药物中的用途。

背景技术

[0002] 据卫生部公布的2007-2012我国城乡居民主要死亡原因的数据显示,恶性肿瘤、脑血管病和心脏病为城市居民前三位的死因,农村居民前三位死因则分别为恶性肿瘤、脑血管病和呼吸系统疾病,其中恶性肿瘤的死亡率处于不断上升阶段。由此可见,恶性肿瘤已成为我国居民的首要死亡原因,并且呈加速发展趋势。

[0003] 蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases,PTKs)与肿瘤的发生和发展密切相关。蛋白酪氨酸激酶的活性过高,导致其下游信号途径激活,从而导致细胞分化、增殖、迁移、抑制细胞凋亡,最终导致肿瘤的形成和转移[Top Med Chem,2007(1):83-132]。因此,蛋白酪氨酸激酶抑制剂已成为发展最迅速的一类抗肿瘤药物,至2012年底已有拉帕替尼(lapatinib)、舒尼替尼(sunitimib)、克唑替尼(crizotinib)等数个小分子蛋白酪氨酸激酶抑制剂先后上市。与传统的细胞毒类抗肿瘤药物相比,这类药物选择性好、疗效高、毒副作用小,已成为当前抗肿瘤药物研究的热点。

[0004] 但是这些上市药物都存在一些缺点,如早期上市的药物抗肿瘤活性需要进一步提高,伊马替尼使用后出现耐药性问题;苹果酸舒尼替尼存在一些难以克服的副作用,如:左心室功能紊乱、血压升高、手足综合征等[Clin.Cancer Res.2003,9(1),327-337];拉帕替尼水溶性较差,口服生物利用度较低。

[0005] 因此,本领域迫切需要开发出结构新颖、活性强、毒副作用小的新型蛋白酪氨酸激酶抑制剂。c-Met作为一种受体型蛋白酪氨酸激酶,在正常细胞与肿瘤细胞中均有表达。正常的HGF/c-Met信号转导在胚胎发育、组织损伤修复中起重要作用,而异常的HGF/c-Met信号转导与肿瘤发生,尤其是侵袭和转移密切相关(Gao GF,Vande Woude GF.HGF/SR-Met signaling in tumor progression.Cell Res,2005,15(1):49-51)。c-Met的过表达可见于人肝癌、胆管癌、胰腺癌、肺癌、甲状腺癌、胸膜间质瘤等,尤其是在发生转移的肿瘤中。它的作用可能包括影响肿瘤细胞间的黏附、促进细胞外基质降解、诱导血管发生以及促进细胞增殖等。这些都说明c-Met是一个重要的肿瘤治疗靶点。目前,阻断HGF/c-Met的信号转导是抗肿瘤治疗的重要策略之一。由于c-Met抑制剂类,尤其是小分子抑制剂类抗肿瘤药物多处于临床研究,尚未进入市场,而抗体药物往往比较昂贵,给该类药物的研发提供了广阔的空间。因此,c-Met激酶是一个富有前景的抗肿瘤药物研究的靶标。尽管目前针对这一信号通路发展的抑制剂较多,但结构还十分有限。本专利针对文献报道的一些小分子抑制剂结构设计了一类新型的五元杂环并吡啶类化合物,发现它们具有较好的c-Met抑制活性。

发明内容

[0006] 本发明的一个目的是提供一类五元杂环并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物,所述化合物具有如下述通式I所示的结构,其为一类蛋白酪氨酸激酶抑制剂,特别是对c-Met具有较好的抑制作用。

[0007] 本发明的另一个目的是提供下述通式I所示的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的制备方法。

[0008] 本发明的再一个目的是提供通式I所示的化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物在制备用作蛋白酪氨酸激酶抑制剂,特别c-Met抑制剂的药物中的应用。

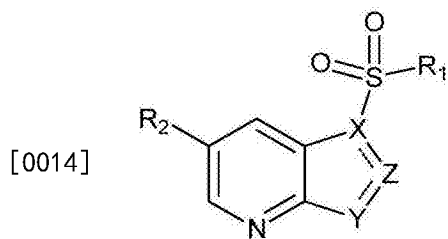
[0009] 本发明的再一个目的是提供通式I所示的化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物在制备用于预防或治疗与生物体内的蛋白酪氨酸激酶紊乱相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的应用,尤其是在制备用于治疗或预防肿瘤生长与转移的药物中的应用。

[0010] 本发明的又一目的是提供包含通式I表示的化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物或者其混合物作为活性成分的药物组合物,所述药物组合物可进一步包含药学上可接受的辅料。

[0011] 本发明的又一目的是提供上述药物组合物在用于预防或治疗与生物体内的蛋白酪氨酸激酶紊乱相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的应用,尤其是在制备用于治疗或预防肿瘤生长与转移的药物中的应用。

[0012] 本发明的另一个目的是提供一种治疗与生物体内的蛋白酪氨酸激酶紊乱相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进相关的疾病以及与血管新生或癌转移相关的疾病的方法,所述方法包括向患者施用治疗有效量的包含通式I表示的化合物、其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物或者其混合物作为活性成分的药物组合物。

[0013] 本发明所述的五元杂环并吡啶类化合物的结构如下述通式I所示:



I

[0015] 其中,

[0016] R_1 为取代或未取代的 C_6 - C_{20} 芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_6 烷基; C_1 - C_6 烷氧基; C_1 - C_6 烷羰基; C_1 - C_6 烷氧羰基; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$;未取代或被1~4个 R_3 取代的苯基;或者未取代或被1~4个 R_4 取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~7元杂芳基;

[0017] R_2 为取代或未取代的 C_6-C_{20} 芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的4~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或 $-NR_cR_d$ 取代的 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷氧基; C_1-C_6 磺酰胺基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;吗啉基;或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基;

[0018] 其中, R_3 为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者吗啉基;

[0019] R_4 为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者未取代或被 C_1-C_6 烷氧羰基取代的哌啶基;


[0020] R' 为 C_1-C_6 烷基; C_1-C_6 烷氧基; $-NR_aR_b$;或者未取代或被卤素或 C_1-C_6 烷基取代的4~7元杂环基;

[0021] R'' 为 C_1-C_6 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_6 烷羰基; C_1-C_6 烷氧羰基; C_3-C_6 环烷基羰基;或者未取代或被选自卤素、 C_1-C_6 烷基、卤素取代 C_1-C_6 烷基中的取代基取代的苯甲酰基;

[0022] R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1-C_6 烷基;

[0023] R_c 和 R_d 各自独立地为氢或者 C_1-C_6 烷基;或者, R_c 和 R_d 与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基;

[0024] X、Y和Z各自独立地为N或C,并且X、Y和Z中的至少一个为N;

[0025]  表示单键或双键,并且X、Y和Z满足价键理论。

[0026] 优选地,在通式I化合物中, R_1 为取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; C_1-C_5 烷羰基; C_1-C_5 烷氧羰基; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$;未取代或被1~3个 R_3 取代的苯基;或者未取代或被1~3个 R_4 取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基。

[0027] 优选地,在通式I化合物中, R_2 为取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基;取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-5个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中,所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或 $-NR_cR_d$ 取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; C_1-C_5 磺酰胺基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;吗啉基;或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基。

[0028] 优选地, R_3 为卤素;硝基;氰基; C_1-C_4 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者吗啉基。

[0029] 优选地, R_4 为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者未取代或被 C_1-C_5 烷氧羰基取代的哌啶基。

[0030] 优选地, R' 为 C_1-C_5 烷基; C_1-C_5 烷氧基; $-NR_aR_b$;或者未取代或被卤素或 C_1-C_5 烷基取代的5~6元杂环基。

[0031] 优选地, R'' 为 C_1-C_5 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_5 烷羰基; C_1-C_5 烷氧羰基; C_3-C_6 环烷基羰基;或者未取代或被选自卤素、 C_1-C_5 烷基、卤素取代 C_1-C_5 烷基中的取代基取代的苯甲酰基。

[0032] 优选地, R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1-C_5 烷基;

[0033] 优选地, R_c 和 R_d 各自独立地为氢或者 C_1 - C_5 烷基;或者, R_c 和 R_d 与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基;

[0034] 优选地, X、Y和Z各自独立地为N或C, 并且X、Y和Z中的至少一个为N, 并且X、Y和Z满足价键理论。

[0035] 更优选地, 在通式I化合物中, R_1 为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基;或者取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;其中, 所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷羰基; C_1 - C_4 烷氧羰基; $-NR_aR_b$; $-C(O)(NR_aR_b)$;未取代或被1~3个 R_3 取代的苯基;或者未取代或被1~3个 R_4 取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基。

[0036] 更优选地, 在通式I化合物中, R_2 为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基;取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂芳基;或者取代或未取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~10元杂环基;其中, 所述取代的取代基为卤素;硝基;氰基; C_1 - C_2 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或 $-NR_cR_d$ 取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 磺酰胺基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;吗啉基;或者未取代或被 R'' 取代的哌啶基。

[0037] 更优选地, R_3 为卤素;硝基;氰基; C_1 - C_2 亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者吗啉基。

[0038] 更优选地, R_4 为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$; $-C(O)R'$;或者未取代或被 C_1 - C_4 烷氧羰基取代的哌啶基。

[0039] 更优选地, 上述 R' 为 C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; $-NR_aR_b$;或者4-甲基哌嗪基。

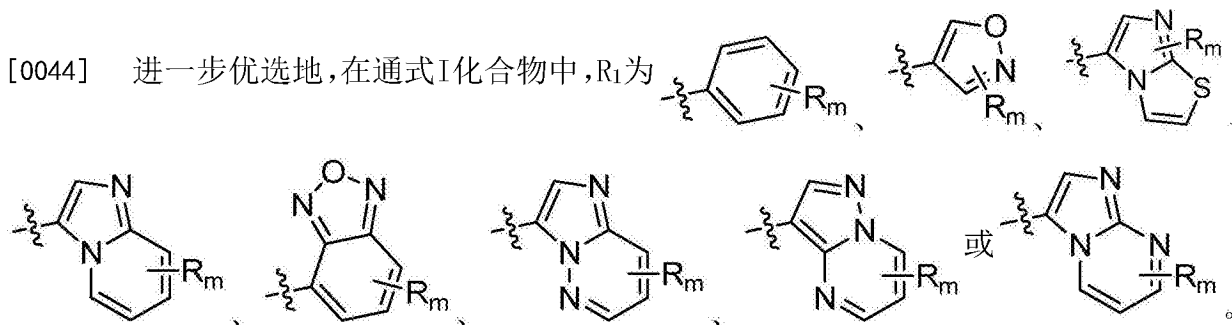
[0040] 更优选地, 上述 R'' 为 C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 烷羰基; C_1 - C_4 烷氧羰基; C_3 - C_6 环烷基羰基;或者对三氟甲基苯甲酰基。

[0041] 更优选地, 上述 R_a 和 R_b 各自独立地为氢或者 C_1 - C_4 烷基;

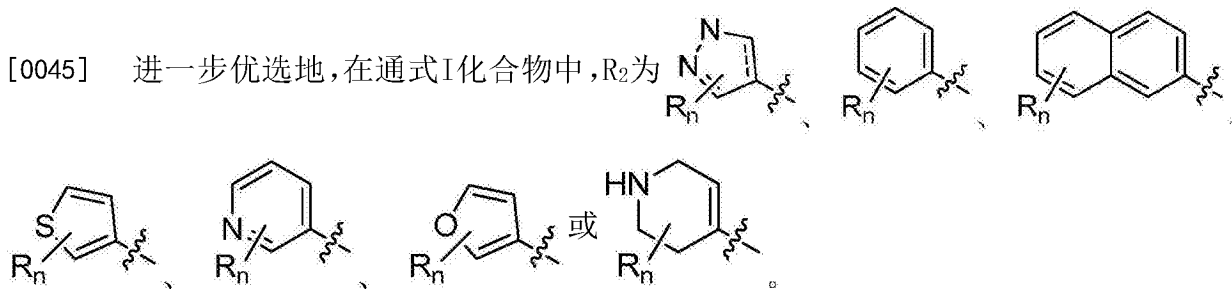
[0042] 优选地, R_c 和 R_d 各自独立地为氢或者 C_1 - C_4 烷基;或者, R_c 和 R_d 与连接的N原子一起形成3-7元的杂环基;

[0043] 更优选地, 上述X、Y和Z中的一个或两个为N, 其余为C, 并且X、Y和Z满足价键理论。

[0044] 进一步优选地, 在通式I化合物中, R_1 为



[0045] 进一步优选地, 在通式I化合物中, R_2 为



[0046] 其中,上述R_m为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素或吗啉基取代的C₁-C₄烷基;C₁-C₄烷氧基;C₁-C₄烷羰基;C₁-C₄烷氧羰基;-NR_aR_b;-C(O)(NR_aR_b);未取代或被1~3个R₃取代的苯基;或者未取代或被1~3个R₄取代的含有1-3个选自N、O和S中的杂原子的5~7元杂芳基。

[0047] 上述R_n为卤素;硝基;氰基;C₁-C₂亚烷基二氧基;未取代或被卤素、二甲氨基、4-吗啉基、1-氮杂环丙基、1-氮杂环丁基、1-四氢吡咯基、1-哌啶基或1-高哌啶基取代的C₁-C₄烷基;C₁-C₄烷氧基;C₁-C₄磺酰胺基;-NR_aR_b;-C(O)R';4-吗啉基;或者未取代或被R''取代的哌啶基;

[0048] 其中,上述R₃为卤素;硝基;氰基;C₁-C₂亚烷基二氧基;未取代或被卤素或吗啉基取代的C₁-C₄烷基;C₁-C₄烷氧基;-NR_aR_b;-C(O)R';或者4-吗啉基;

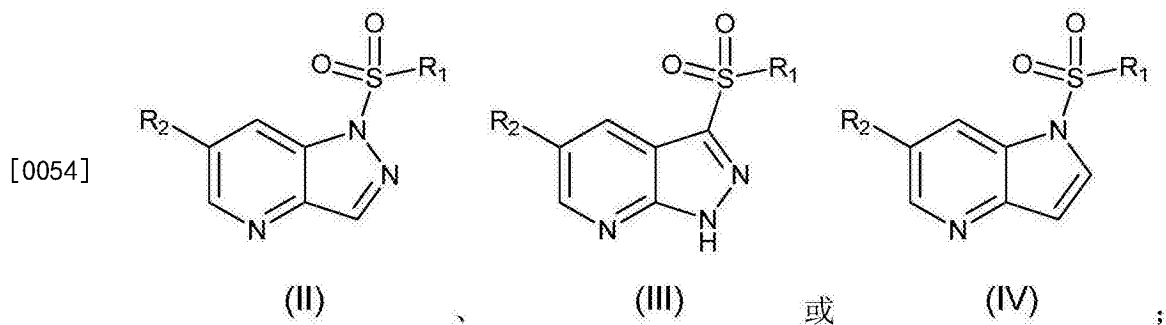
[0049] 上述R₄为卤素;硝基;氰基;未取代或被卤素取代的C₁-C₄烷基;C₁-C₄烷氧基;-NR_aR_b;-C(O)R';4-哌啶基;或者1-叔丁氧基-4-哌啶基;

[0050] 上述R'为C₁-C₄烷基;C₁-C₄烷氧基;-NR_aR_b;或者4-甲基哌啶基;

[0051] 上述R''为C₁-C₄烷基;C₃-C₆环烷基;C₁-C₄烷羰基;C₁-C₄烷氧羰基;C₃-C₆环烷基羰基;或者对三氟甲基苯甲酰基;

[0052] 上述R_a和R_b各自独立地为氢或者C₁-C₄烷基。

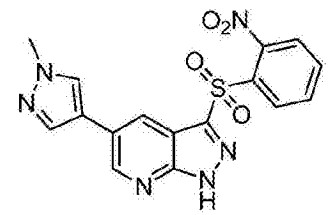
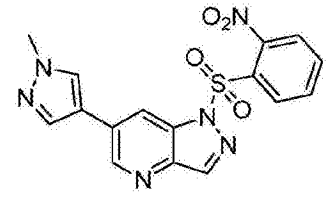
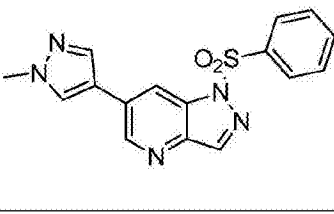
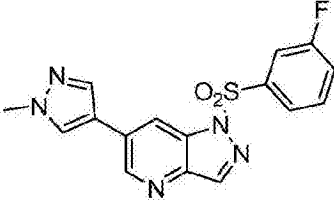
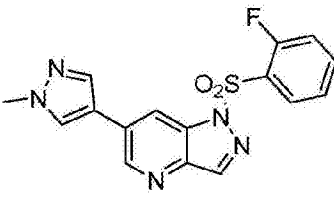
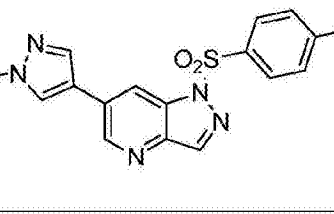
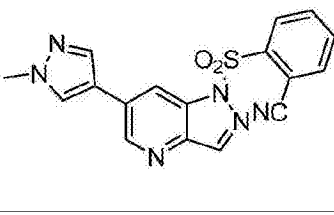
[0053] 优选地,通式I所示的五元杂环并吡啶类化合物为如下通式(II)、(III)或(IV)所示的五元杂环并吡啶类化合物,



[0055] 其中,R₁和R₂的定义同上。

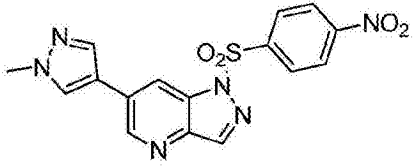
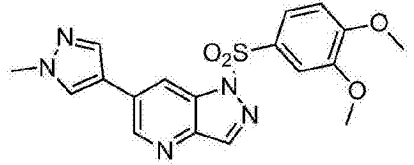
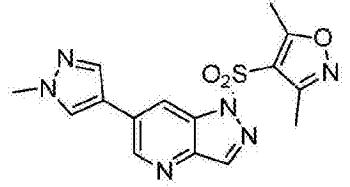
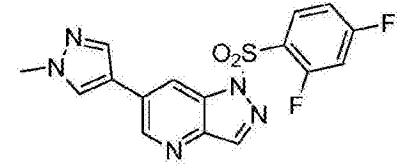
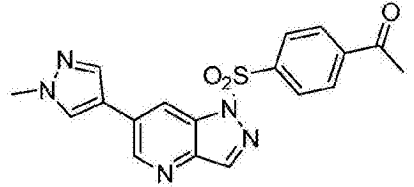
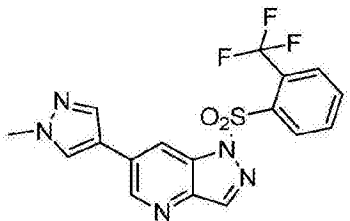
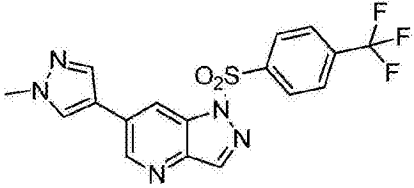
[0056] 本发明的优选实施方案中,所述的五元杂环并吡啶类化合物为选自下列化合物中的一种化合物:

化合物	化合物名称	结构
[0057] 01	1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡咯并[3,2-b]吡啶	

02	3-(2-硝基苯磺酰基)-5-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[3,4-b]吡啶	
03	1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
04	1-苯磺酰基-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
05	1-(3-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
06	1-(2-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
07	1-(4-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
08	1-(2-氰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0058]

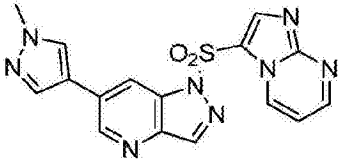
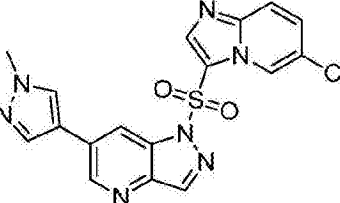
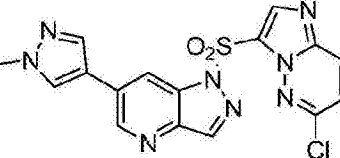
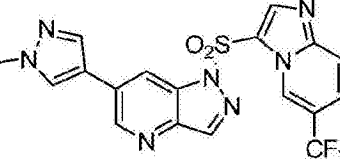
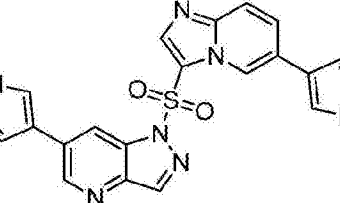
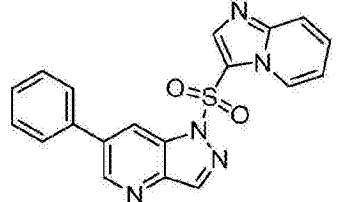
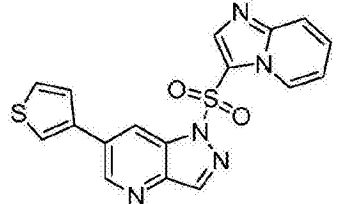
[0059]

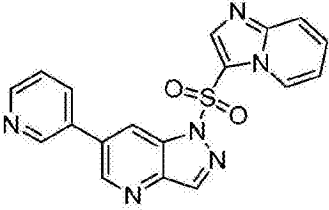
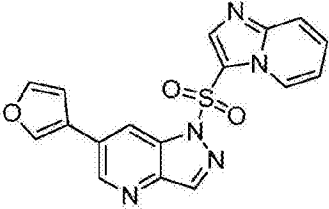
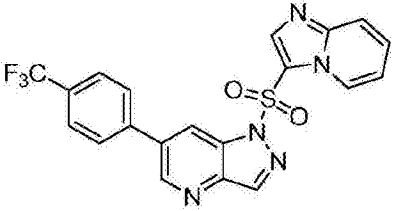
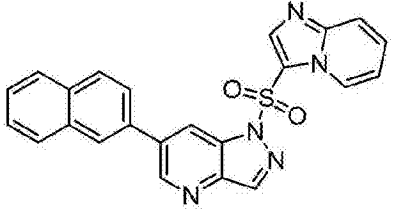
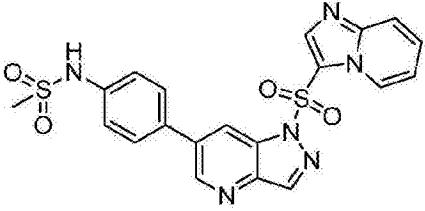
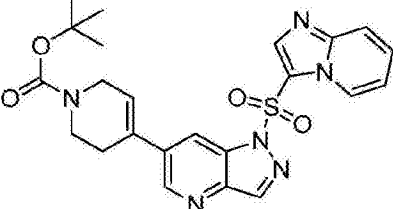
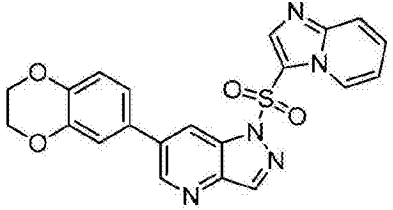
09	1-(4-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
10	1-(3,4-二甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
11	1-(3,5-二甲基异恶唑磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
12	1-(2,4-二氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
13	1-(4-乙酰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
14	1-(2-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
15	1-(4-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0060]

16	1-(3-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
17	1-(4-甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
18	1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
19	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
20	1-(苯并[1,2,5]恶二唑-4-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
21	1-(咪唑[1,2-b]并噻嗪-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
22	1-(吡唑[1,5-a]并噻啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0061]

23	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
24	1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
25	1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
26	1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
27	1-[(6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
28	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-苯基-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
29	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-噻吩基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

30	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-吡啶基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
31	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-呋喃基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
32	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-三氟甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
[0062] 33	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2-萘基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
34	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-甲磺酰胺基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
35	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-叔丁氧羰基)-4-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
36	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

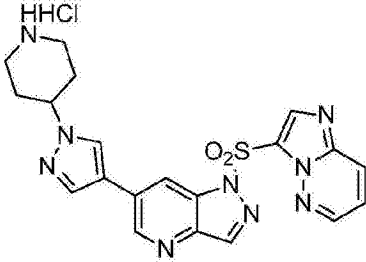
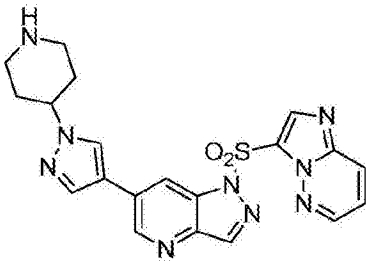
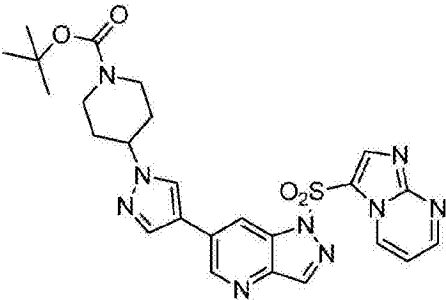
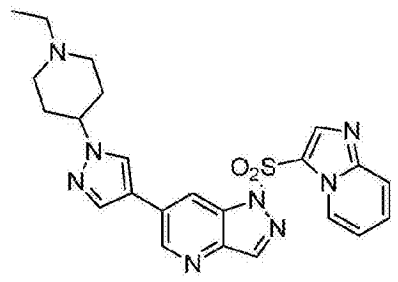
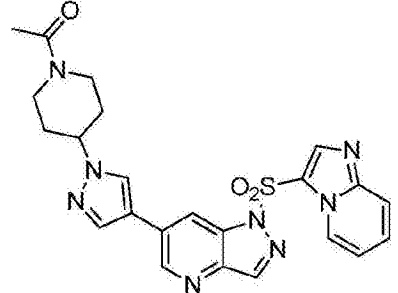
[0063]

37	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
38	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
39	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
40	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-乙酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
41	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
42	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
43	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

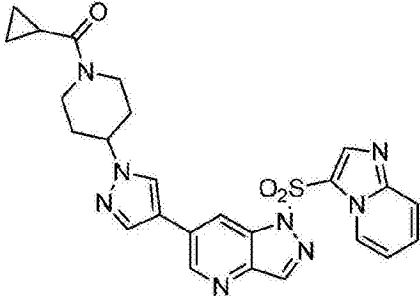
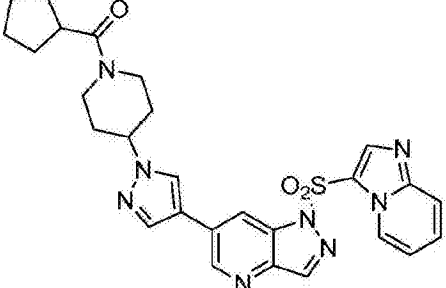
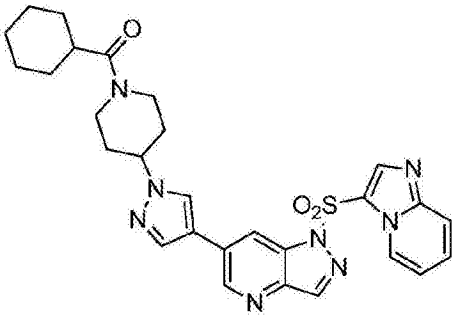
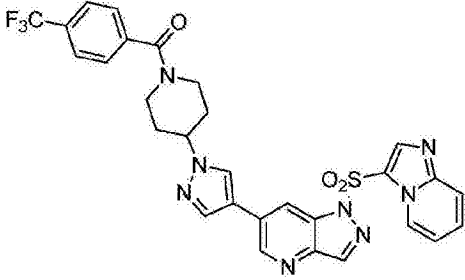
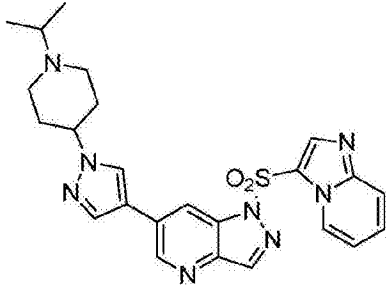
[0064]

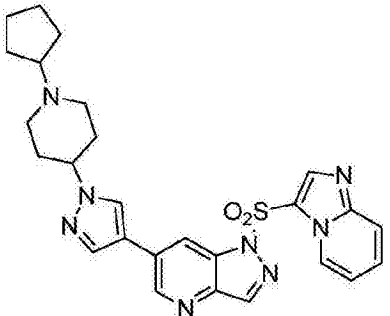
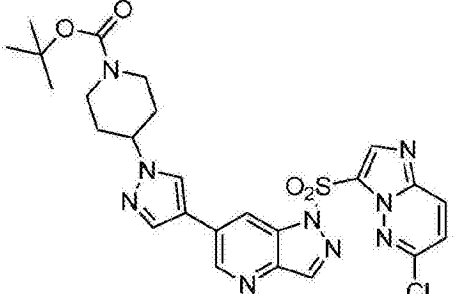
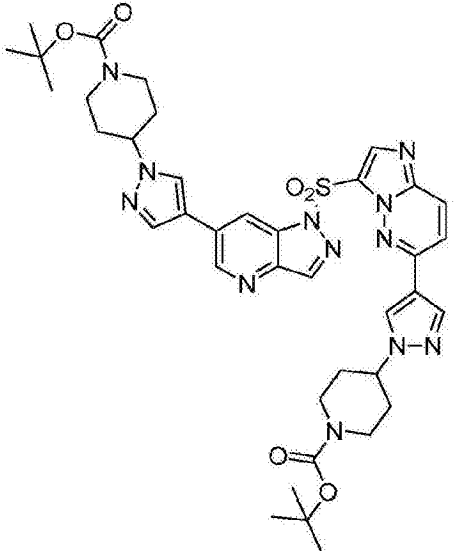
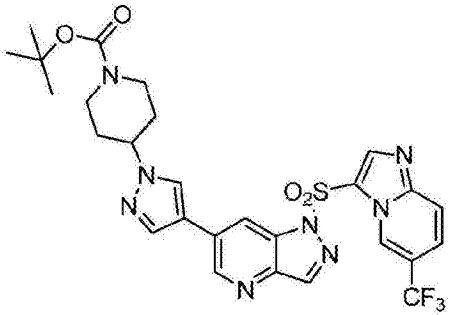
44	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
45	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-(4-哌啶基)}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
46	1-(吡唑[1,5-a]并咪啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
47	1-(咪唑[1,2-a]并咪啶-3-磺酰基)-6-{{1-(4-哌啶基)}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
48	1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-{{1-(4-哌啶基)}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
49	1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0065]

50	1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-{{1-(4-哌啶基)-4-吡唑基}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐	
51	1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-{{1-(4-哌啶基)-4-吡唑基}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
52	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
53	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-乙基)-4-哌啶基]-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
54	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-乙酰基)-4-哌啶基]-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0066]

55	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环丙酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
56	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
57	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环己酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
58	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-对三氟甲酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
59	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

60	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
61	1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡嗪)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
[0067] 62	1-{{6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-咪唑[1,2-b]并吡嗪)-3-磺酰基}-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
63	1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

[0068]

64	1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-(4-哌啶基)-4-吡啶基]-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶盐酸盐	
65	1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-(4-哌啶基)-4-吡啶基]-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
66	1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶]盐酸盐	
67	1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
68	1-[[6-[[1-(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[[1-(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	

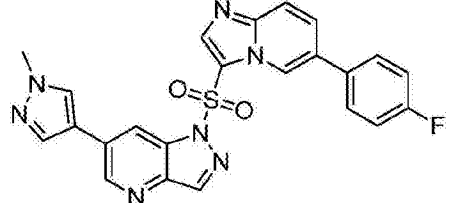
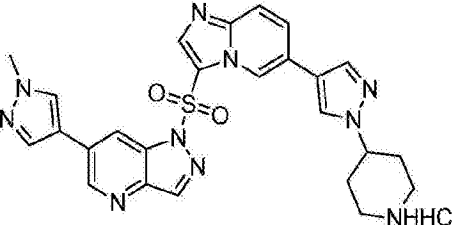
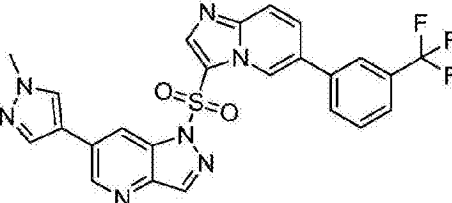
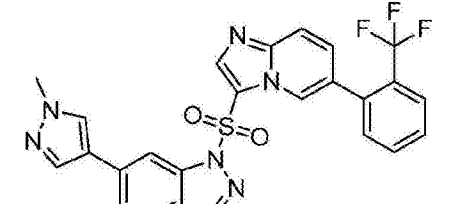
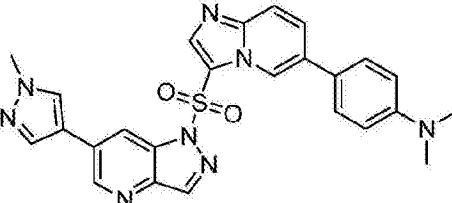
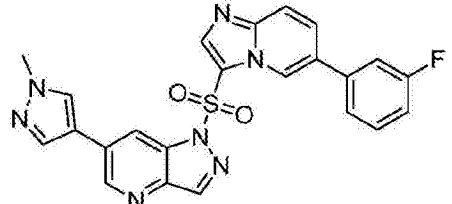
[0069]

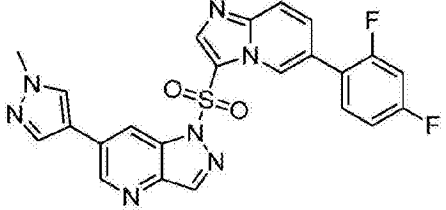
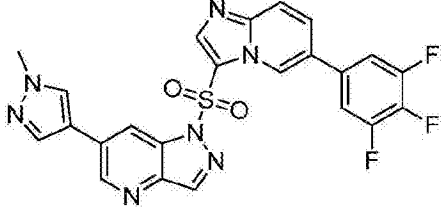
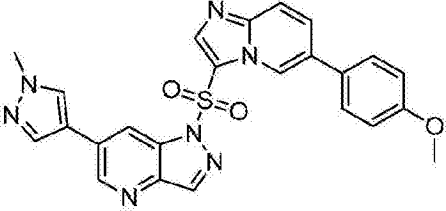
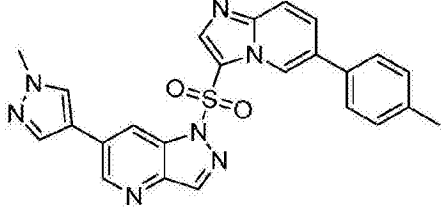
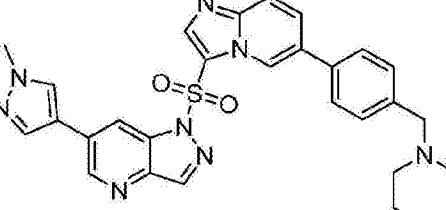
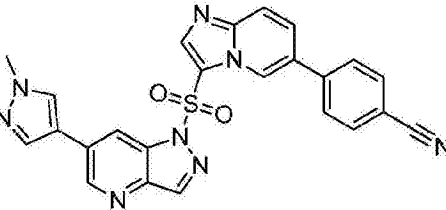
69	1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]]-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
70	1-[(6-溴-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
71	1-[(6-苯基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
72	1-[[6-(3-噻吩)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
73	1-[[6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
74	1-[[6-(5-咪啉)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	

[0070]

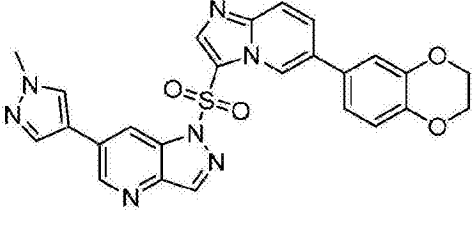
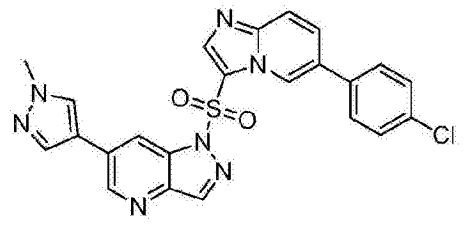
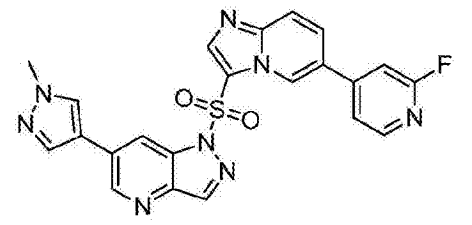
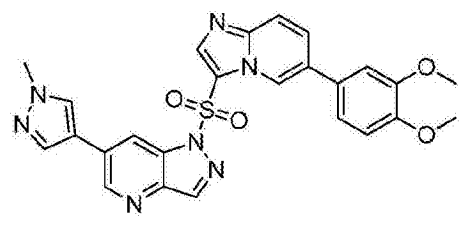
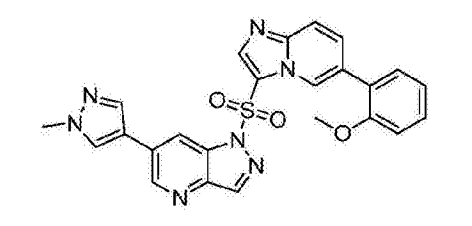
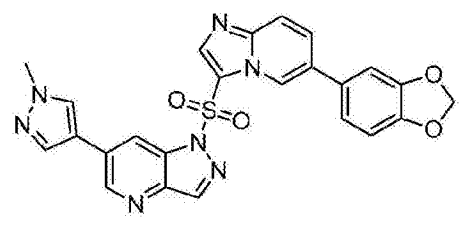
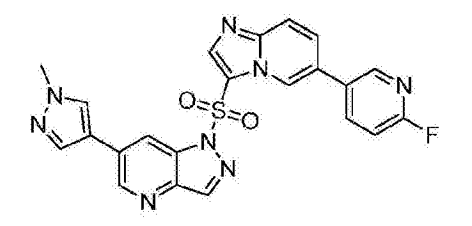
75	1-{{6-(4-吗啉基苄基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
76	1-{{6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-4-吡唑基}-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
77	1-{{6-(4-三氟甲基苄基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
78	1-{{6-(3-氟-4-甲基苄基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
79	1-{{6-(4-异丙氧基苄基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
80	1-{{6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

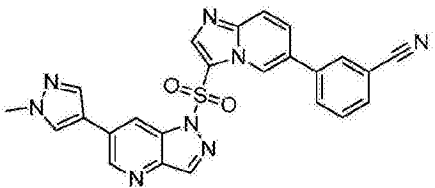
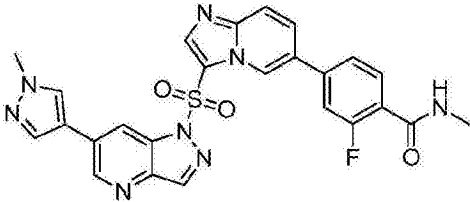
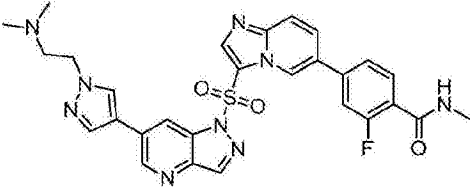
[0071]

81	1-{{6-(4-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
82	1-{{6-[[1-(4-哌啶基)-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐	
83	1-{{6-(3-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
84	1-{{6-(2-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
85	1-{{6-(4-二甲氨基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
86	1-{{6-(3-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	

87	1-{{6-(2,4-二氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶		
88	1-{{6-(3,4,5-三氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶		
89	1-{{6-(4-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶		
[0072]	90	1-{{6-(4-甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶	
91	1-{{6-(4-吗啉甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶		
92	1-{{6-(4-氰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶}-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶		

[0073]

93	1-{{6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
94	1-{{6-(4-氯苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
95	1-{{6-(3-氟-4-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
96	1-{{6-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
97	1-{{6-(2-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
98	1-{{6-[5-(1,2-亚甲二氧基苯基)]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	
99	1-{{6-(2-氟-5-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶	

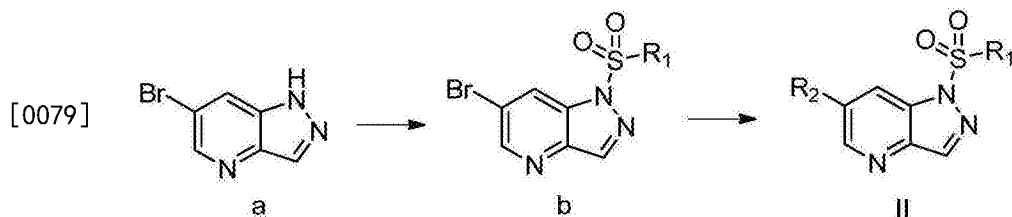
	100	
[0074]	101	
	102	

[0075] 本发明的五元杂环并吡啶类化合物的药学上可接受的盐可通过通式(I)化合物与无机酸或有机酸反应制得,所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸等,所述有机酸包括抗坏血酸、烟酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、马来酸、丙二酸、富马酸、草酸、苹果酸、乙醇酸、琥珀酸、丙酸、乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。

[0076] 本发明的五元杂环并吡啶类化合物的药学上可接受的盐可以通过将该化合物溶于用相应的酸饱和的醇溶液中进行反应而制备,例如:将本发明五元杂环并吡啶类化合物溶于HCl饱和的二氧六环溶液,室温搅拌30分钟,过滤,即制得相应的盐酸盐。

[0077] 本发明的另一个目的是提供一种制备所述五元杂环并吡啶类化合物的方法,所述方法通过如下反应式所示的反应途径而制备五元杂环并吡啶类化合物,包括下步骤:

[0078] 反应途径一:



[0080] 1)起始化合物a,参考专利申请(W02012056372;W02010056999;W0201208778)合成,在碱的作用下,与相应的磺酰氯反应,得到通式化合物b。

[0081] 2)通式b的化合物,经金属催化,在碱的作用下和相应的硼酸或硼酸酯发生偶联反应,得到通式化合物II。

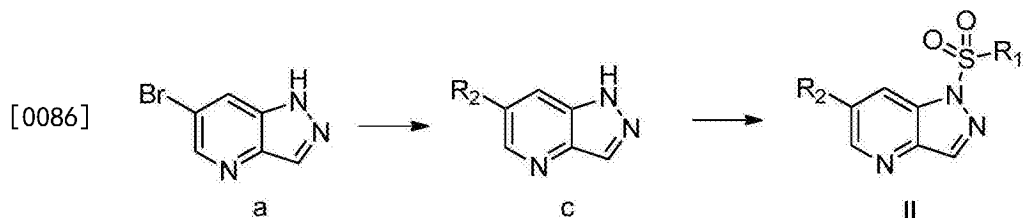
[0082] 其中, R_1 和 R_2 的定义与上述定义相同;

[0083] 上述步骤1)中,所述相应的磺酰氯和起始化合物a发生的磺酰胺缩合反应条件,为本领域技术人员的常规选择。一般而言,选择如甲醇、乙醇、二氧六环、四氢呋喃、二氯甲烷、

三氯甲烷等为溶剂。所述的碱为本领域技术人员所公知的,非限制性的例子包括三乙胺、氢氧化钠、氢氧化钾、钠氢、叔丁醇钾等。

[0084] 上述步骤2)中,所述的通式化合物b的偶联反应条件,为本领域技术人员的常规选择。所述的金属催化剂为本领域技术人员所公知的,非限制性的例子包括1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)、四(三苯基磷)零价钯、双(乙腈)氯化钯(II)等。所述碱为本领域技术人员公知的碱,非限制性的例子包括:Cs₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄、NaHCO₃等。

[0085] 反应途径二:



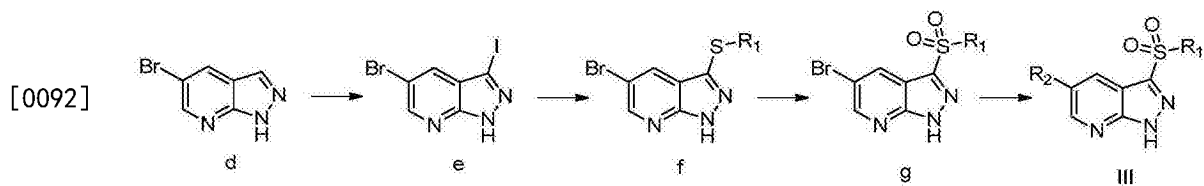
[0087] 1)起始化合物a,参考专利申请(WO2012056372;WO2010056999;WO201208778)合成,经金属催化,在碱的作用下和相应的硼酸或硼酸酯发生偶联反应,得到通式化合物c;

[0088] 2)通式化合物c,在碱的作用下,与相应的磺酰氯反应,得到通式化合物II。

[0089] 上述步骤1)中,所述的起始化合物a和相应的硼酸或硼酸酯的偶联反应条件,为本领域技术人员的常规选择。所述的金属催化剂为本领域技术人员所公知的,非限制性的例子包括1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)、四(三苯基磷)零价钯、双(乙腈)氯化钯(II)等。所述碱为本领域技术人员公知的碱,非限制性地包括:Cs₂CO₃、Na₂CO₃、K₂CO₃、K₃PO₄、NaHCO₃等

[0090] 上述步骤2)中,所述相应的磺酰氯和通式化合物c发生的磺酰胺缩合反应条件,为本领域技术人员的常规选择。一般而言,选择如甲醇、乙醇、二氧六环、四氢呋喃、二氯甲烷、三氯甲烷等为溶剂。所述的碱为本领域技术人员所公知的,非限制性的例子包括三乙胺、氢氧化钠、氢氧化钾、钠氢、叔丁醇钾等。

[0091] 反应途径三:



[0093] 1)起始化合物d,在碱的作用下,和碘发生卤代反应,得到化合物e;

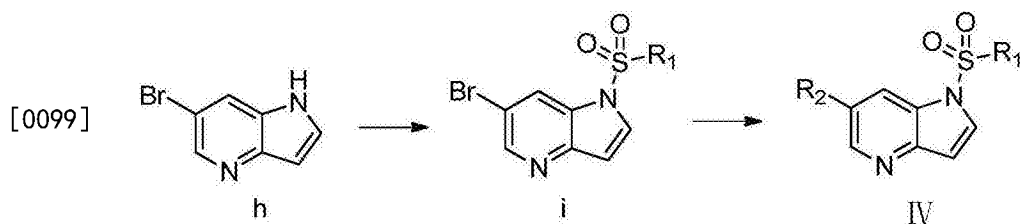
[0094] 2)化合物e,经金属催化,和相应的巯基化合物发生偶联反应,得到通式化合物f;

[0095] 3)通式f的化合物,在氧化剂的作用下发生氧化反应,得到通式化合物g;

[0096] 4)通式g的化合物,经金属催化,和相应的硼酸或硼酸酯发生偶联反应,得到通式化合物III;

[0097] 其中,R₁和R₂的定义与上述定义相同;

[0098] 反应途径四:



[0100] 1)起始化合物h,在碱的作用下,与相应的磺酰氯反应,得到通式化合物i。

[0101] 2)通式i的化合物,经金属催化,在碱的作用下和相应的硼酸或硼酸酯发生偶联反应,得到通式化合物IV;

[0102] 其中, R_1 和 R_2 的定义与上述定义相同。

[0103] 本发明也包含在本文中公布的任何一种新的中间体。

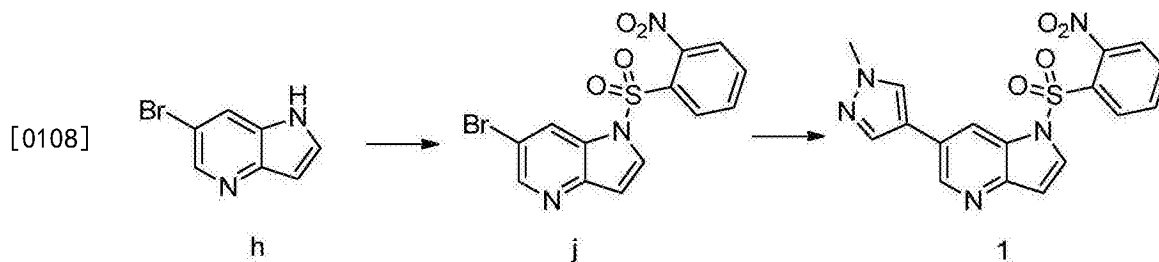
[0104] 在本说明书中,除非另有说明,用相同符号表示的取代基具有相同的限定。

具体实施方式

[0105] 下面的实施例用于具体地说明本发明化合物的制备,以及其作为酪氨酸激酶,特别是c-Met抑制剂的生物学活性,但本发明并不局限于这些实施例。

[0106] 核磁共振氢谱用BrukerAMX-300或400型。所用微波为Biotage Initiator Microwave Reactor微波反应器。所有反应溶剂均按照常规方法进行纯化。柱层析用硅胶(200-300目或300-400目)为青岛海洋化工分厂生产。快速制备色谱用Parallel Frac FR-260型,为日本YAMAZEN公司生产。所用薄层层析板和制备板为HSGF-254型,为烟台江友硅胶开发有限公司生产。所有溶剂均为分析纯溶剂,所用试剂均购自国药集团化学试剂有限公司。采用碘、紫外荧光等方法显色。减压蒸除有机溶剂在旋转蒸发仪中进行。

[0107] 实施例1:1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡咯并[3,2-b]吡啶的制备



[0109] 步骤1:化合物j的制备

[0110] 将65毫克钠氢溶于15毫升无水四氢呋喃中,室温搅拌5分钟。将160毫克化合物h溶于15毫升无水四氢呋喃中,然后缓慢的逐滴加到钠氢的四氢呋喃溶液中,加完后室温搅拌30分钟。将198毫克2-硝基苯磺酰氯溶于15毫升无水四氢呋喃中,缓慢的逐滴加到反应液中,加完后室温搅拌过夜,反应完毕。蒸去四氢呋喃,剩余物溶于二氯甲烷中,用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物j(m=256毫克,产率:82%)。

[0111] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.64(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 7.92(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.86-7.79(m, 3H), 7.79-7.73(m, 1H), 6.93(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H)。

[0112] 步骤2:1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡咯并[3,2-b]吡啶

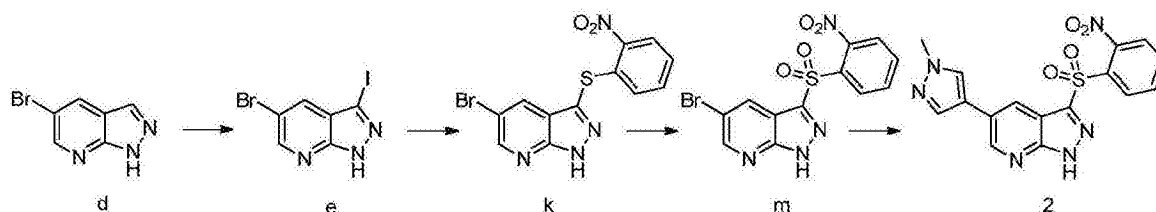
的制备

[0113] 将80毫克化合物j、65毫克1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯和87毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将8.5毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度120°C下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物1(m=62毫克,产率:77%)。

[0114] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.87(d, J=1.5Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.27(d, J=8.4Hz, 1H), 8.21(d, J=1.8Hz, 1H), 8.13(d, J=7.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.00(d, J=3.7Hz, 2H), 7.92(t, J=7.9Hz, 1H), 7.06(d, J=3.5Hz, 1H), 3.91(s, 3H)。

[0115] 实施例2:3-(2-硝基苯磺酰基)-5-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备

[0116]



[0117] 步骤1:化合物e的制备

[0118] 将4克化合物d和10.25克碘溶于50毫升N,N-二甲基甲酰胺中,室温搅拌5分钟。将2.83克氢氧化钾缓慢加入到上述溶液中,继续室温搅拌3小时,反应完毕。将反应液倒入1000毫升水中,有固体析出,过滤,用水浸洗滤饼3次,真空干燥得化合物e(m=1.35克,产率:41.3%)。

[0119] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.47(d, J=2.1Hz, 1H), 7.93(d, J=2.1Hz, 1H)。

[0120] 步骤2:化合物k的制备

[0121] 将1.5克化合物e、1.44克2-硝基苯磺酰氯、88毫克碘化亚铜和516毫升乙二醇溶于30毫升异丙醇中,置换空气三次,在氮气保护下,加热到140°C反应过夜。反应完毕后,将反应液冷却到室温,加入250毫升二氯甲烷,过滤。滤液用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物k(m=832毫克,产率:51.2%)。

[0122] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.69(d, J=2.2Hz, 1H), 8.30(d, J=9.7Hz, 1H), 8.14(d, J=2.1Hz, 1H), 7.32(t, J=8.6Hz, 2H), 6.82(d, J=7.9Hz, 1H)。

[0123] 步骤3:化合物m的制备

[0124] 将612毫克化合物k和601毫克间氯过氧苯甲酸溶于20毫升三氯甲烷中,室温搅拌3小时,反应完毕。将反应液用30毫升二氯甲烷稀释,水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物m(m=268毫克,产率:40.1%)。

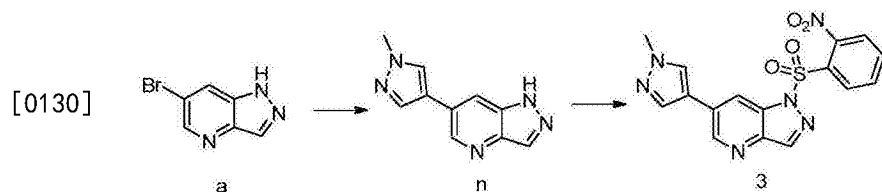
[0125] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 8.82(d, J=2.2Hz, 1H), 8.53(d, J=2.2Hz, 1H), 8.46-8.42(m, 1H), 8.10-8.06(m, 1H), 8.05-7.99(m, 2H)。

[0126] 步骤4:3-(2-硝基苯磺酰基)-5-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[3,4-b]吡啶的制备

[0127] 将70毫克化合物15、57毫克1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯和76毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将7.5毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度120°C下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物2(m=58毫克,产率:83%)。

[0128] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 9.03(d, J=2.0Hz, 1H), 8.47-8.44(m, 1H), 8.41(s, 1H), 8.40(d, J=2.1Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.07-8.05(m, 1H), 8.01(m, 2H), 3.92(s, 3H)。

[0129] 实施例3:1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备:



[0131] 步骤1:化合物n的制备

[0132] 将300毫克化合物a、473毫克1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯和628毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将62毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度120°C下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得化合物n(m=275毫克,产率:91%)。

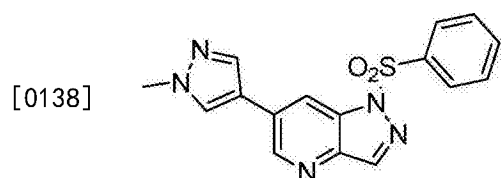
[0133] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 13.29(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.07(s, 2H), 3.90(s, 3H)。

[0134] 步骤2:1-(2-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0135] 将65毫克钠氢溶于15毫升无水DMF中,室温搅拌5分钟。将160毫克化合物n溶于15毫升无水DMF中,然后缓慢的逐滴加到钠氢的DMF溶液中,加完后室温搅拌30分钟。将198毫克2-硝基苯磺酰氯溶于15毫升无水DMF中,缓慢的逐滴加到反应液中,加完后室温搅拌过夜,反应完毕。蒸去DMF,剩余物溶于二氯甲烷中,用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物3(m=256毫克,产率:82%)。

[0136] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.90(d, J=1.9Hz, 1H), 8.47-8.42(m, 1H), 8.41(d, J=0.9Hz, 1H), 8.38(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 7.96(d, J=0.7Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.87-7.82(m, 2H), 7.80-7.72(m, 1H), 4.03(s, 3H)。

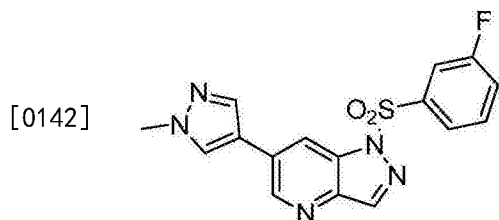
[0137] 实施例4:1-苯磺酰基-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0139] 除了使用苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-苯磺酰基-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0140] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.49(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.02(d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.94(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.62(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.51(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 4.03(s, 3H).

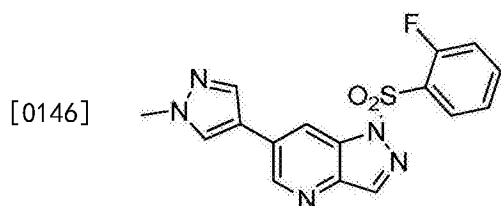
[0141] 实施例5:1-(3-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0143] 除了使用3-氟苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(3-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0144] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.86(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.91-7.78(m, 2H), 7.72(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.41(m, 1H), 7.32(s, 1H), 4.03(s, 3H).

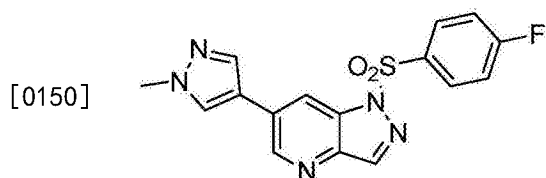
[0145] 实施例6:1-(2-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0147] 除了使用2-氟苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(2-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0148] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.52(s, 1H), 8.38(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.24-8.15(m, 1H), 7.95(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.64(dd, $J=8.3, 3.2\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.33(m, 2H), 7.17-7.07(m, 1H), 4.03(s, 3H).

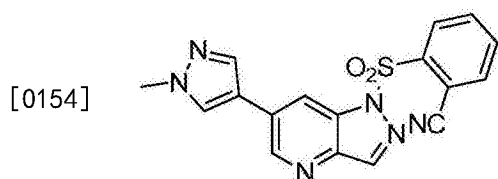
[0149] 实施例7:1-(4-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0151] 除了使用4-氟苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(4-氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0152] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.85(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.09-8.01(m, 2H), 7.94(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.23-7.14(m, 2H), 4.03(s, 3H).

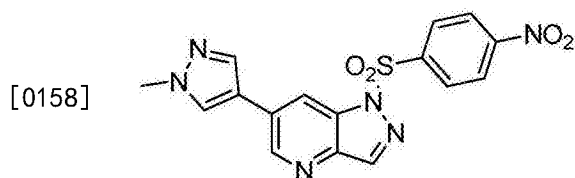
[0153] 实施例8:1-(2-氰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0155] 除了使用2-氰基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(2-氰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0156] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.89(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.71(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.42(dd, $J=8.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.89(s, 1H), 7.81(m, 3H), 4.01(s, 3H).

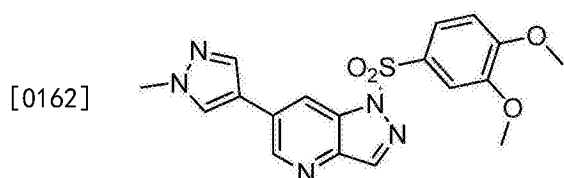
[0157] 实施例9:1-(4-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0159] 除了使用4-硝基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(4-硝基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0160] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.87(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.49-8.38(m, 2H), 8.38-8.31(m, 2H), 8.26-8.18(m, 2H), 7.95(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 4.04(s, 3H).

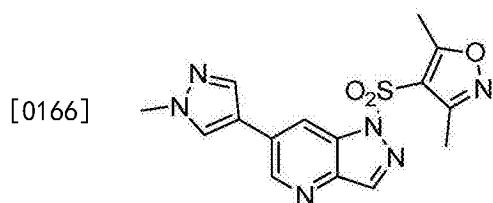
[0161] 实施例10:1-(3,4-二甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0163] 除了使用3,4-二甲氧基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(3,4-二甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0164] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.63(dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.89(s, 3H).

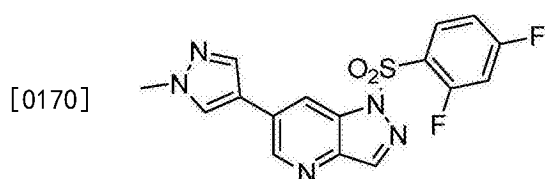
[0165] 实施例11:1-(3,5-二甲基异恶唑磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0167] 除了使用3,5-二甲基异恶唑磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(3,5-二甲基异恶唑磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0168] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.46-8.38(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.84(s, 1H), 4.03(s, 3H).

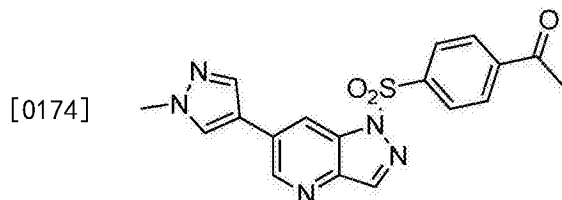
[0169] 实施例12:1-(2,4-二氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0171] 除了使用2,4-二氟苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(2,4-二氟苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0172] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.89(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.50(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23(dd, $J=14.3, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.10(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.87(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H).

[0173] 实施例13:1-(4-乙酰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

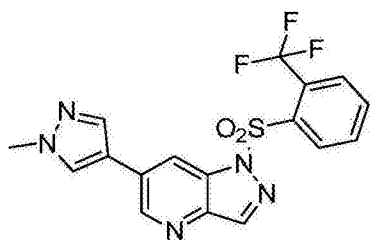


[0175] 除了使用4-乙酰基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(4-乙酰基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0176] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.09(m, 2H), 8.06-8.02(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 4.03(s, 3H).

[0177] 实施例14:1-(2-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0178]

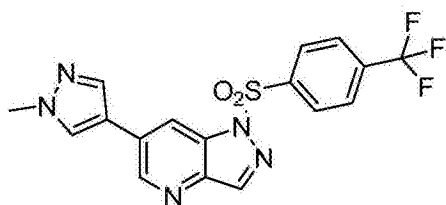


[0179] 除了使用2-三氟甲基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(2-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0180] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.87(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.46(m, 2H), 8.36(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.86-7.80(m, 3H), 4.03(s, 3H).

[0181] 实施例15:1-(4-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0182]

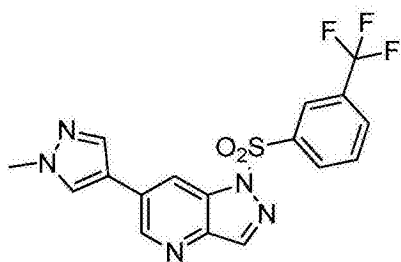


[0183] 除了使用4-三氟甲基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(4-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0184] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.40(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.15(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.94(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.77(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.03(s, 3H).

[0185] 实施例16:1-(3-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

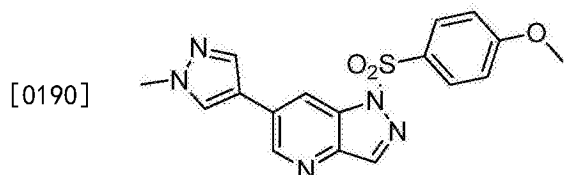
[0186]



[0187] 除了使用3-三氟甲基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(3-三氟甲基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0188] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.87(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.22(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.95(s, 1H), 7.93-7.83(m, 2H), 7.68(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H).

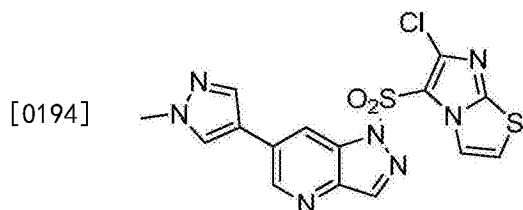
[0189] 实施例17:1-(4-甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0191] 除了使用4-甲氧基苯磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(4-甲氧基苯磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0192] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.84(s, 1H), 8.49(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.96(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 2H), 7.85(s, 1H), 6.94(d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 4.03(s, 3H), 3.83(s, 3H).

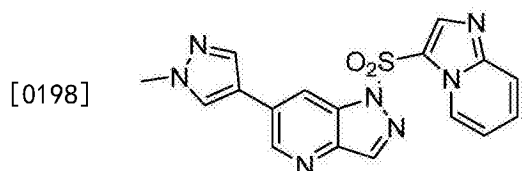
[0193] 实施例18:1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0195] 除了使用(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0196] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.54(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.21(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.17(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H).

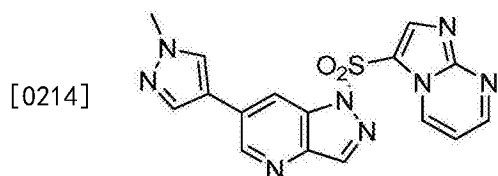
[0197] 实施例19:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0199] 除了使用咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0200] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32(d, $J=3.4\text{Hz}$, 2H), 7.94(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.74(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.46(m, 1H), 7.17(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H).

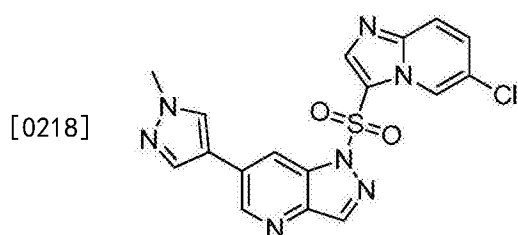
[0201] 实施例20:1-(苯并[1,2,5]恶二唑-4-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0215] 除了使用咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0216] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.82(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.74(dd, $J=7.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.71(d, $J=4.2\text{Hz}$, 2H), 8.63(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.12(dd, $J=7.0, 4.3\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H).

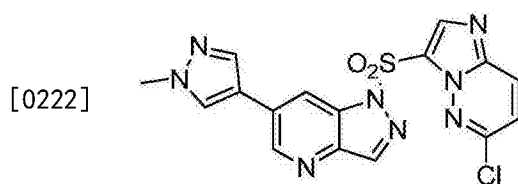
[0217] 实施例24:1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0219] 除了使用(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0220] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.20(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.87(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.68(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.50(dd, $J=9.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H).

[0221] 实施例25:1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

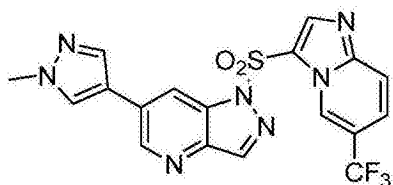


[0223] 除了使用(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡啶)-3-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0224] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.89(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.72(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 8.54(s, 1H), 8.37(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.96(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.21(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H).

[0225] 实施例26:1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0226]



[0227] 除了使用(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰氯代替2-硝基苯磺酰氯以外,以与实施例3相同的方法制备化合物1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0228] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.53(s, 1H), 8.87(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.45(s, 1H), 8.37(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.95(s, 1H), 7.85(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.67(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H).

[0229] 实施例27:1-[(6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0230]

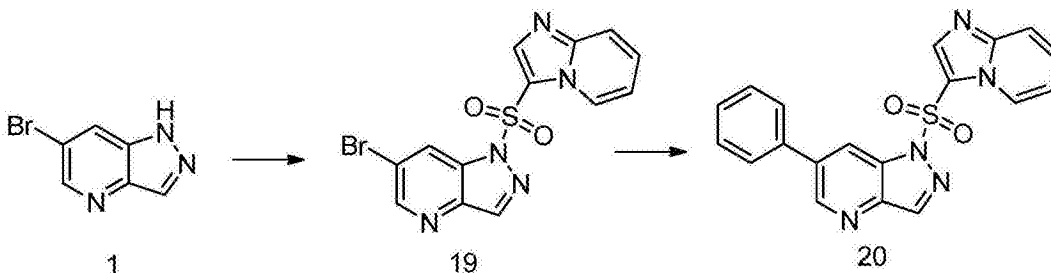


[0231] 将120毫克实施例24的化合物、64毫克1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯和120毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将11.8毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度 90°C 下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物($m=23$ 毫克,产率:17.3%)。

[0232] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.17(dd, $J=1.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(s, 1H), 7.95(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.82(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.74(s, 1H), 7.72(dd, $J=9.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J=9.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H), 4.00(s, 3H).

[0233] 实施例28:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-苯基-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0234]



[0235] 步骤1:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-溴-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0236] 将46毫克钠氢溶于15毫升无水四氢呋喃中,室温搅拌5分钟。将160毫克化合物1溶于15毫升无水四氢呋喃中,然后缓慢的逐滴加到钠氢的四氢呋喃溶液中,加完后室温搅拌30分钟。将167毫克咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰氯溶于15毫升无水四氢呋喃中,缓慢的逐滴加到反应液中,加完后室温搅拌过夜,反应完毕。蒸去四氢呋喃,剩余物溶于二氯甲烷中,用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得化合物19(m=231毫克,产率:79%)。

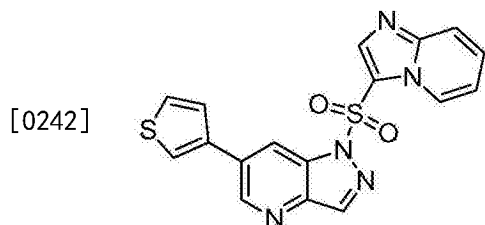
[0237] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.10(d, J=6.9Hz, 1H), 8.74(d, J=1.9Hz, 1H), 8.68(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 8.34(d, J=7.6Hz, 2H), 7.76(d, J=9.1Hz, 1H), 7.60-7.50(m, 1H), 7.19(dd, J=7.5, 6.4Hz, 1H).

[0238] 步骤2:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-苯基-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0239] 将80毫克1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-溴-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶、31毫克苯硼酸和88毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将8.6毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度120°C下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物(m=54毫克,产率:68%)。

[0240] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(dd, J=5.8, 1.1Hz, 1H), 8.95(d, J=1.9Hz, 1H), 8.62(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 8.39(d, J=0.8Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.78-7.67(m, 3H), 7.62-7.47(m, 4H), 7.21-7.13(m, 1H).

[0241] 实施例29:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-噻吩基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

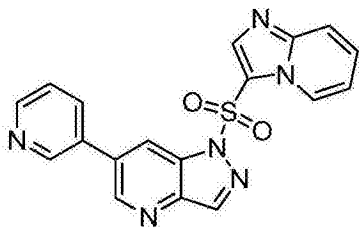


[0243] 除了使用3-噻吩硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-噻吩基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0244] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(dt, J=6.9, 1.2Hz, 1H), 8.87(d, J=1.9Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 8.35(d, J=0.9Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.99-7.94(m, 1H), 7.75(dt, J=9.1, 1.1Hz, 1H), 7.64-7.58(m, 1H), 7.54(ddd, J=9.0, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.18(td, J=7.0, 1.2Hz, 1H), 6.87(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H).

[0245] 实施例30:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-吡啶基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0246]

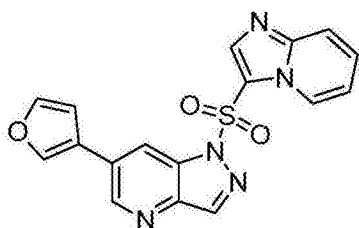


[0247] 除了使用3-吡啶硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-吡啶基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0248] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 9.03-8.91(m, 2H), 8.77(d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 8.64(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.34(s, 1H), 8.06-7.97(m, 1H), 7.76(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.46(m, 2H), 7.20(td, $J=7.0, 1.0\text{Hz}$, 1H).

[0249] 实施例31:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-呋喃基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0250]

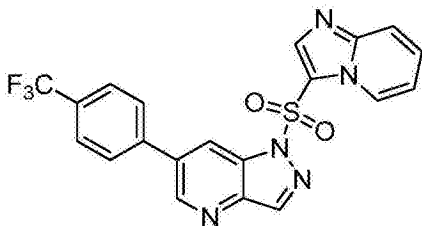


[0251] 除了使用3-呋喃硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(3-呋喃基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0252] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(dt, $J=6.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 8.98(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.60(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 7.78-7.69(m, 2H), 7.58-7.49(m, 3H), 7.17(td, $J=7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0253] 实施例32:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-三氟甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

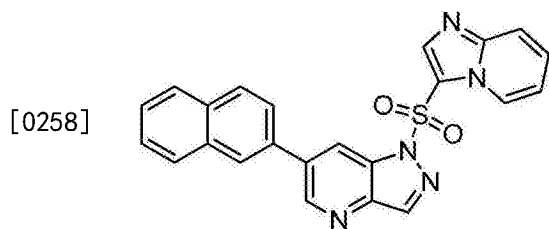
[0254]



[0255] 除了使用4-三氟甲基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-三氟甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0256] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.95(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.64(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.33(s, 1H), 7.89-7.79(m, 4H), 7.76(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.50(m, 1H), 7.19(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H).

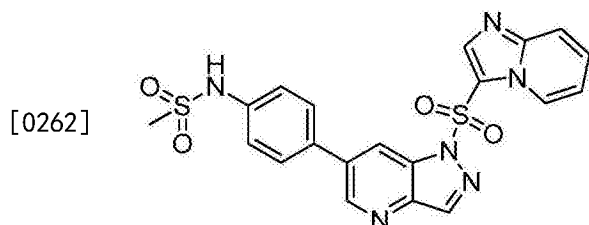
[0257] 实施例33:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2-萘基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0259] 除了使用2-萘硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2-萘基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0260] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(dt, $J=6.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 9.08(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.74(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.36(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.04(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.97(m, 1H), 7.97-7.92(m, 1H), 7.81(dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.72(m, 1H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.57-7.49(m, 1H), 7.18(td, $J=7.0, 1.1\text{Hz}$, 1H).

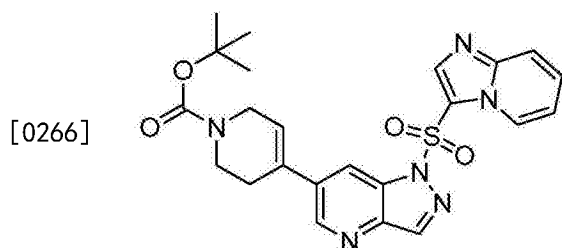
[0261] 实施例34: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-甲磺酰胺基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0263] 除了使用4-甲磺酰胺基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-甲磺酰胺基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0264] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 10.08(s, 1H), 9.06(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.98(d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 8.81(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.71(s, 1H), 8.60(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.86(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.65(m, 1H), 7.41(dd, $J=11.3, 4.5\text{Hz}$, 3H).

[0265] 实施例35: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-叔丁氧羰基)-4-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

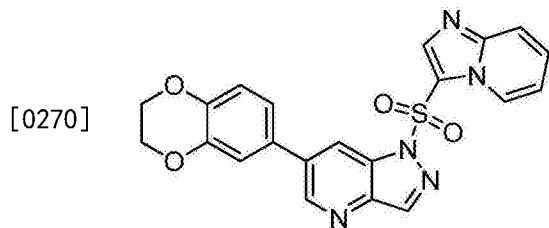


[0267] 除了使用(1-叔丁氧羰基)-4-1,2,3,6-四氢吡啶硼酸频哪醇酯代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[(1-叔丁氧羰基)-4-(1,2,3,6-四氢吡啶基)]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0268] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.12(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.77(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.33(t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.74(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.17(t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.40-6.21(m, 1H), 4.25-4.13(m, 2H), 3.74(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.72-2.56(m, 2H), 1.52(s, 9H).

[0269] 实施例36: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)]-1-

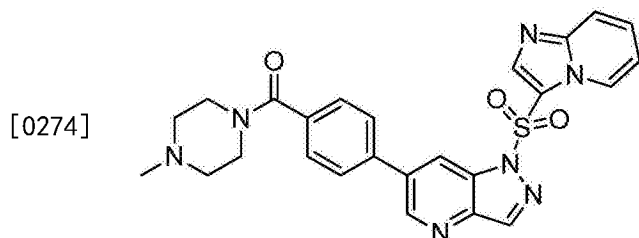
氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0271] 除了使用6-(1,4-苯并二恶烷基)硼酸代替苯硼酸以外,与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0272] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.12(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.89(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.53(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.32(s, 1H), 7.74(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.48(m, 1H), 7.25-7.12(m, 3H), 7.04(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.36(s, 4H).

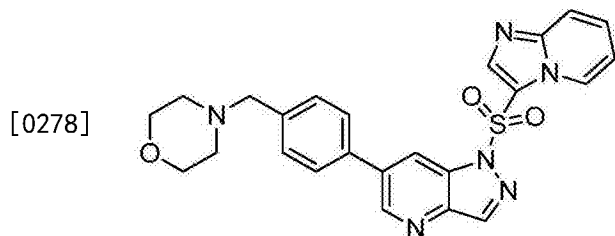
[0273] 实施例37:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0275] 除了使用4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯硼酸代替苯硼酸以外,与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0276] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.94(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 7.75(d, $J=8.3\text{Hz}$, 3H), 7.61(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.58-7.51(m, 1H), 7.19(t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.95-3.80(m, 2H), 3.63-3.48(m, 2H), 2.66-2.51(m, 2H), 2.51-2.39(m, 2H), 2.38(s, 3H).

[0277] 实施例38:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

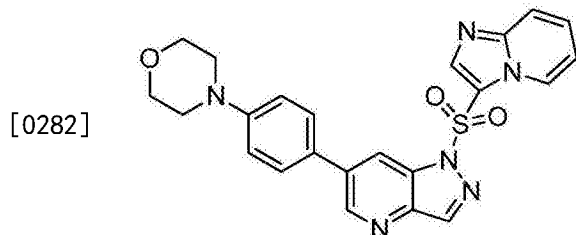


[0279] 除了使用4-吗啉甲基苯硼酸代替苯硼酸以外,与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉甲基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0280] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(dt, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.94(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.60(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.39(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 7.74(dt, $J=9.1, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.61-7.49(m, 3H), 7.18(td, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.72(m, 4H),

3.61(s, 2H), 2.61-2.45(m, 4H).

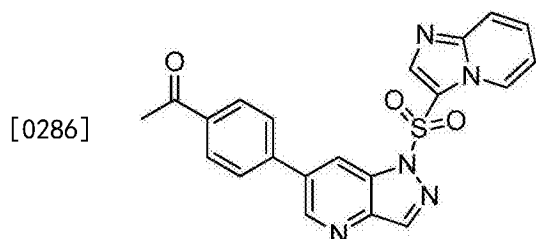
[0281] 实施例39:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0283] 除了使用4-吗啉基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-吗啉基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0284] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.18-9.11(m, 1H), 8.94(dd, $J=1.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.57(dt, $J=1.7, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.38(t, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.75(dd, $J=9.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.62(m, 2H), 7.59-7.50(m, 1H), 7.18(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.05-3.85(m, 4H), 3.30(dd, $J=5.9, 3.8\text{Hz}$, 4H).

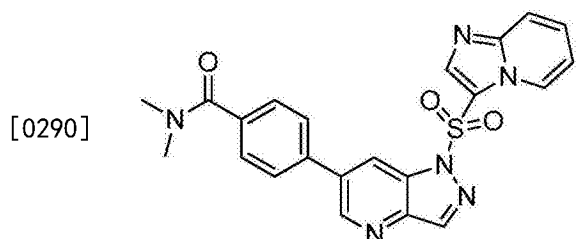
[0285] 实施例40:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-乙酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0287] 除了使用4-乙酰基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-乙酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0288] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(dt, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.97(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.66(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 8.19-8.12(m, 2H), 7.83-7.79(m, 2H), 7.75(dt, $J=9.1, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.55(ddd, $J=9.0, 7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.19(td, $J=6.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 2.70(s, 3H).

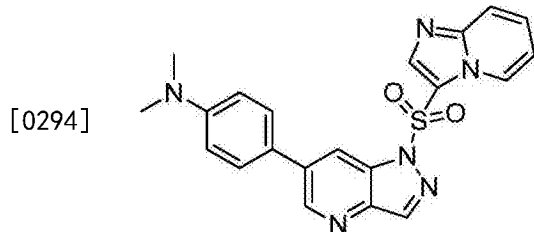
[0289] 实施例41:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0291] 除了使用4-二甲氨基甲酰基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0292] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.95(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.62(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.41(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.75(dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 3H), 7.63(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.59-7.50(m, 1H), 7.19(t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.18(s, 3H), 3.08(s, 3H).

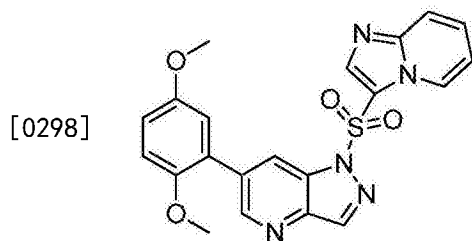
[0293] 实施例42:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0295] 除了使用4-二甲氨基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(4-二甲氨基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0296] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.11(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.61(dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.38(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.32(s, 1H), 7.77-7.70(m, 2H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.56-7.47(m, 2H), 7.16(td, $J=6.9, 1.2\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H).

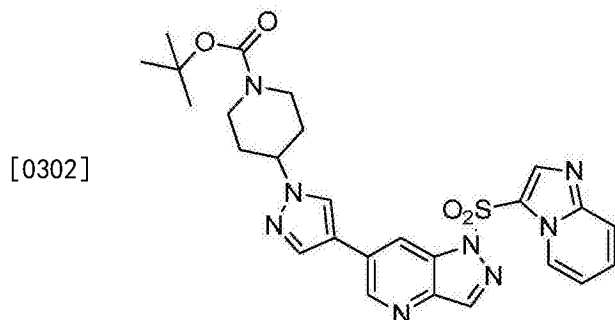
[0297] 实施例43:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0299] 除了使用2,5-二甲氧基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-(2,5-二甲氧基苯基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0300] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.11(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.61(d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 8.38(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.74(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.46(m, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 7.02-6.89(m, 3H), 3.86(s, 3H), 3.82(s, 3H).

[0301] 实施例44:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

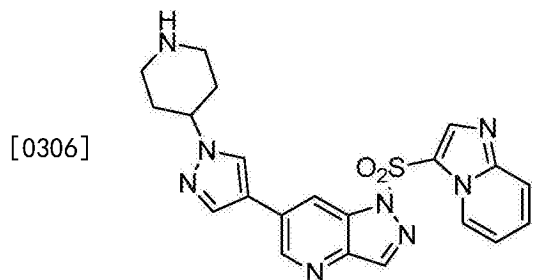


[0303] 除了使用{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}硼酸频哪醇酯代替苯硼酸以

外,以与实施例28相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0304] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.45(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.33(d, $J=0.9\text{Hz}$, 2H), 7.96(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.90(s, 1H), 7.75(d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.17(dd, $J=7.4, 6.5\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.33(m, 3H), 3.04-2.83(m, 2H), 2.23(d, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.10-1.93(m, 2H), 1.50(s, 9H).

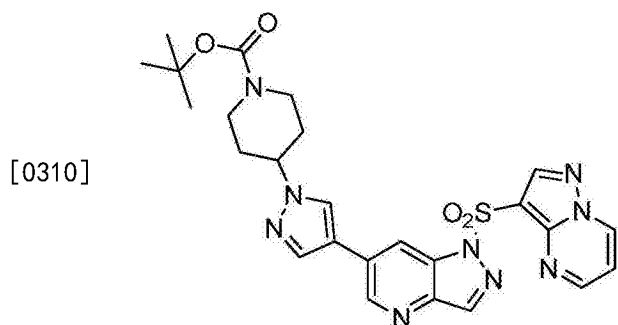
[0305] 实施例45:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0307] 将50毫克实施例44的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中,室温搅拌30分钟。反应完毕,用饱和碳酸钠溶液调节PH至8~9,加入20毫升二氯甲烷稀释,用水洗三遍,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物($m=37$ 毫克,产率:91%)。

[0308] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.87(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.75(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.58(m, 3H), 3.33-3.18(m, 2H), 2.50-2.45(m, 2H), 2.08-2.03(m, 2H).

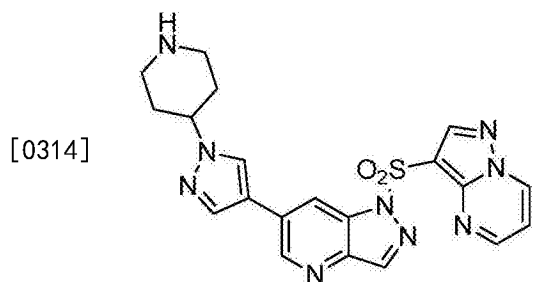
[0309] 实施例46:1-(吡唑[1,5-a]并嘧啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0311] 除了使用{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例22相同的方法制备化合物1-(吡唑[1,5-a]并嘧啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0312] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.76(dd, $J=7.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.72-8.68(m, 2H), 8.67(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.11(dd, $J=7.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.23(m, 3H), 3.03-2.86(m, 2H), 2.28-2.18(m, 2H), 2.12-1.93(m, 2H), 1.50(s, 9H).

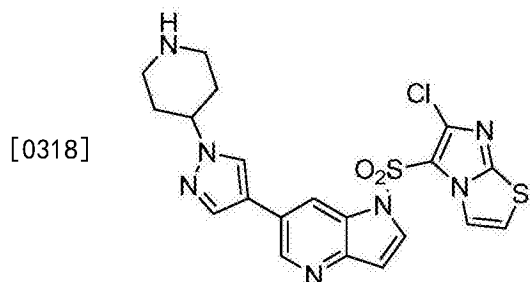
[0313] 实施例47:1-(咪唑[1,2-a]并嘧啶-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0315] 将50毫克实施例46的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中,室温搅拌30分钟。反应完毕,过滤得滤饼,用乙醚浸洗三次,真空干燥得目标化合物(m=37毫克,产率:91%)。

[0316] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.84(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.77(dd, $J=7.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.72-8.64(m, 2H), 8.65(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.01(dd, $J=7.0, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.35(m, 3H), 3.23-2.96(m, 2H), 2.33-2.28(m, 2H), 2.02-1.93(m, 2H).

[0317] 实施例48:1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

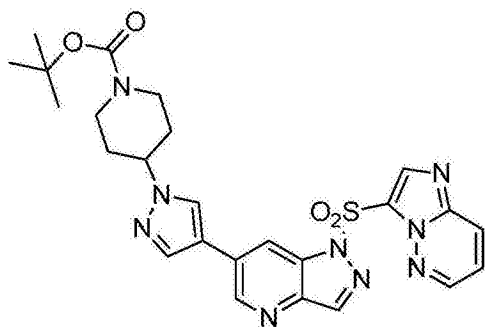


[0319] 除了使用(1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基])-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例18相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。将87毫克1-[(6-氯-咪唑[2,1-b]并噻唑)-5-磺酰基]-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中,室温搅拌30分钟。反应完毕,过滤得滤饼,用乙醚浸洗三次,真空干燥得目标化合物(m=65毫克,产率:90%)。

[0320] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.71(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.21(dd, $J=1.9, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.12(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.53(d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 7.50(t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.87(dd, $J=3.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 4.67-4.52(m, 1H), 3.71-3.57(m, 2H), 2.70-2.53(m, 2H), 2.53-2.39(m, 4H).

[0321] 实施例49:1-(咪唑[1,2-b]并哒嗪-3-磺酰基)-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0322]

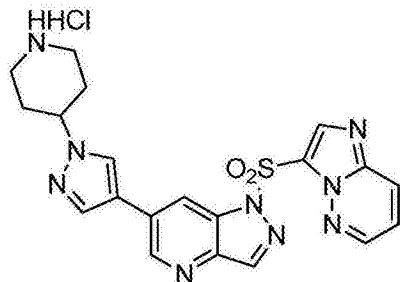


[0323] 除了使用{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例21相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0324] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.64(dd, $J=1.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.58(s, 1H), 8.35(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.31(dd, $J=4.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.08(dd, $J=9.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.94(s, 1H), 7.26(dd, $J=9.3, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.46-4.23(m, 3H), 3.04-2.85(m, 2H), 2.28-2.19(m, 2H), 2.10-1.95(m, 2H), 1.50(s, 9H).

[0325] 实施例50:1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐的制备

[0326]

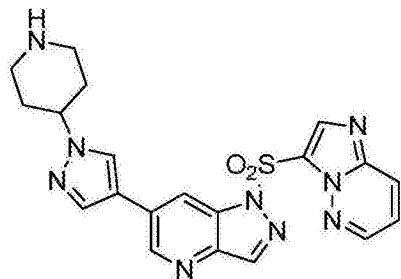


[0327] 将50毫克实施例49的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中,室温搅拌30分钟。反应完毕,过滤得滤饼,用乙醚浸洗三次,真空干燥得目标化合物($m=35$ 毫克,产率:89%)。

[0328] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.65(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(s, 2H), 8.08(dd, $J=9.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 4.67-4.54(m, 1H), 3.77-3.66(m, 2H), 3.32-3.20(m, 2H), 2.70-2.51(m, 4H).

[0329] 实施例51:1-(咪唑[1,2-b]并吡嗪-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0330]

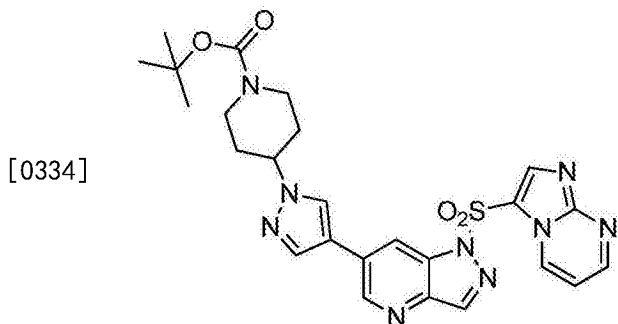


[0331] 将50毫克实施例50的化合物加入到10毫升碳酸氢钠饱和溶液中,搅拌5分钟。水溶液用二氯甲烷萃取三次,蒸干,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,真空干燥得目标化合物(m

=45毫克,产率:98%)。

[0332] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.88(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.65(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(s, 2H), 8.08(dd, $J=9.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.30-7.25(m, 1H), 4.67-4.54(m, 1H), 3.77-3.66(m, 2H), 3.32-3.20(m, 2H), 2.70-2.51(m, 4H).

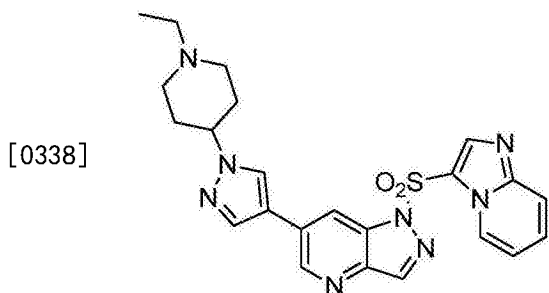
[0333] 实施例52:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0335] 除了使用{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例23相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0336] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.87(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.68(dd, $J=4.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.65(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.54(dd, $J=6.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.37(s, 1H), 8.37(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.97(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.06(dd, $J=6.9, 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.28(m, 3H), 3.02-2.83(m, 2H), 2.27-2.16(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H).

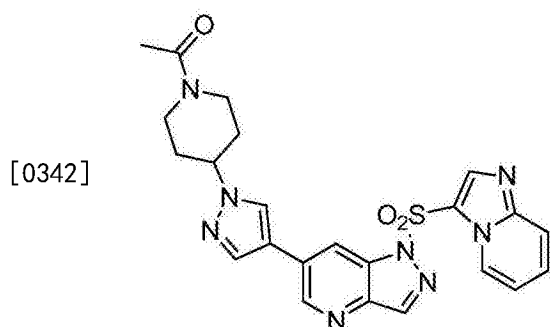
[0337] 实施例53:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-乙基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0339] 将50毫克实施例45的化合物溶于5毫升甲醇,然后依次加入12.5微升乙醛、319微升乙酸和17.5毫克氰基硼氢化钠,室温搅拌5h,反应完毕。反应液用20毫升二氯甲烷稀释,用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物(m=47毫克,产率:88%)。

[0340] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.02(d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 8.78(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.29-8.22(m, 3H), 7.87(s, 1H), 7.63(dt, $J=9.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.48(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.13(td, $J=7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.82(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.40(m, 1H), 4.03(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.36-3.25(m, 1H), 2.81(dd, $J=18.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.29(dd, $J=24.4, 12.2\text{Hz}$, 2H), 2.18(m, 2H), 2.13-1.96(m, 2H), 1.35(t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

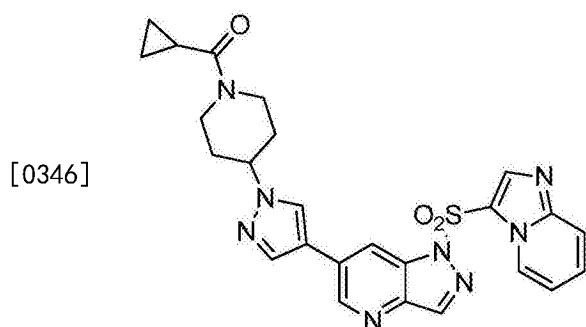
[0341] 实施例54:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-乙酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0343] 将50毫克实施例45的化合物和46.6微升三乙胺溶于10毫升二氯甲烷,然后逐滴加入8.7微升乙酰氯,室温搅拌30分钟,反应完毕。反应液用水洗三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物(m=48毫克,产率:88%)。

[0344] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(d, J=6.9Hz, 1H), 8.85(d, J=1.8Hz, 1H), 8.46(d, J=1.0Hz, 1H), 8.32(d, J=4.7Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.74(d, J=9.0Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 1H), 7.18(t, J=6.9Hz, 1H), 4.82(d, J=13.6Hz, 1H), 4.52-4.40(m, 1H), 4.03(d, J=13.6Hz, 1H), 3.36-3.25(m, 1H), 2.81(dd, J=18.6, 7.3Hz, 1H), 2.29(dd, J=24.4, 12.2Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 2.13-1.96(m, 2H).

[0345] 实施例55:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环丙酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

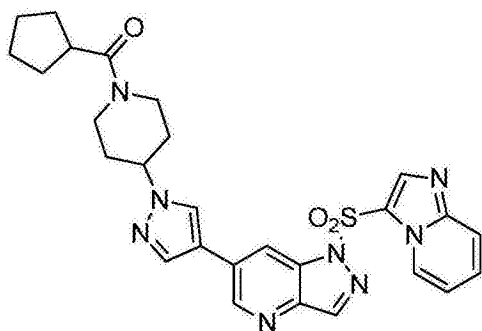


[0347] 除了使用环丙酰氯代替乙酰氯以外,方法与实施例54相同制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环丙酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0348] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(d, J=6.8Hz, 1H), 8.86(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.34(s, 2H), 7.97(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.77(d, J=9.1Hz, 1H), 7.56(t, J=7.7Hz, 1H), 7.20(t, J=6.9Hz, 1H), 4.88-4.66(m, 1H), 4.57-4.35(m, 2H), 3.44-3.26(m, 1H), 2.95-2.75(m, 1H), 2.42-2.20(m, 2H), 2.20-1.95(m, 2H), 1.87-1.75(m, 1H), 1.11-0.96(m, 2H), 0.87-0.74(m, 2H).

[0349] 实施例56:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊酰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0350]

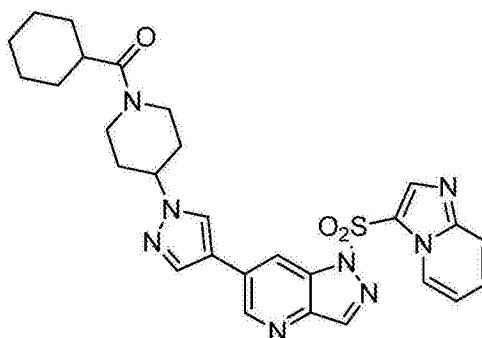


[0351] 除了使用环戊酰氯代替乙酰氯以外, 以与实施例54相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊酰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0352] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.16-9.08(m, 1H), 8.85(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.45(s, 1H), 8.32(d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 7.97(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.80-7.67(m, 1H), 7.54(dd, $J=8.5, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.18(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.85(d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.38(m, 1H), 4.14(d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 3.25(t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 2.78(t, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 2.64-2.46(m, 1H), 2.36-2.24(m, 2H), 2.07-1.96(m, 2H), 1.81-1.72(m, 3H), 1.61-1.50(m, 2H), 1.32-1.24(m, 3H).

[0353] 实施例57: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环己酰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0354]

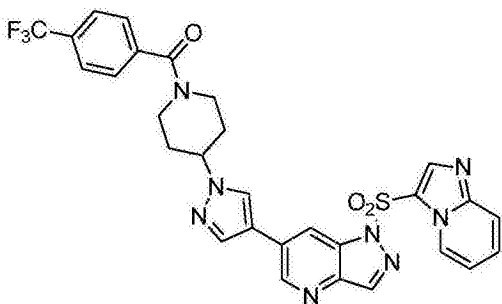


[0355] 除了使用环己酰氯代替乙酰氯以外, 以与实施例54相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环己酰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0356] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J=4.1\text{Hz}$, 2H), 7.97(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.75(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.18(t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.85(d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.41(m, 1H), 4.20(d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 3.26(t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.96(p, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.81(t, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 2.38-2.21(m, 2H), 2.08-1.98(m, 2H), 1.95-1.81(m, 5H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.69-1.51(m, 3H).

[0357] 实施例58: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-对三氟甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0358]

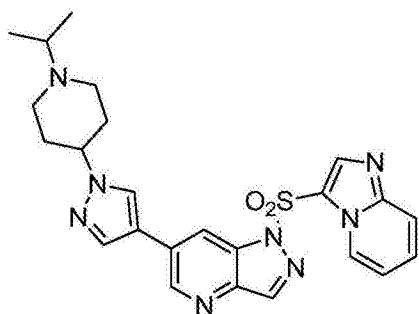


[0359] 除了使用对三氟甲基苯甲酰氯代替乙酰氯以外,以与实施例54相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-对三氟甲基苯甲酰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0360] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.16(d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 8.87(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.34(s, 2H), 7.98(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.79(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.60(d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.22(t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.01-4.82(m, 1H), 4.59-4.44(m, 1H), 4.01-3.81(m, 1H), 3.35-3.18(m, 1H), 3.17-2.99(m, 1H), 2.44-2.01(m, 4H).

[0361] 实施例59:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0362]

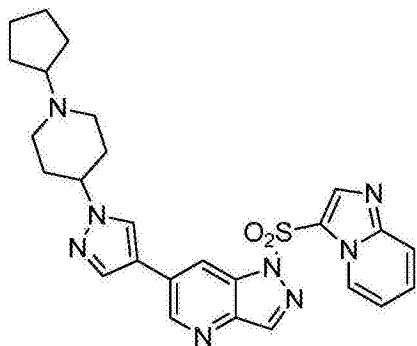


[0363] 除了使用丙酮代替乙醛以外,以与实施例53相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0364] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.12(dt, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.35-8.31(m, 2H), 8.00(s, 1H), 7.94(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.77-7.70(m, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.18(td, $J=7.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.44(m, 1H), 3.53-3.41(m, 2H), 3.38-3.23(m, 1H), 2.99-2.84(m, 2H), 2.70-2.53(m, 2H), 2.53-2.37(m, 2H), 1.35(d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H).

[0365] 实施例60:1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0366]

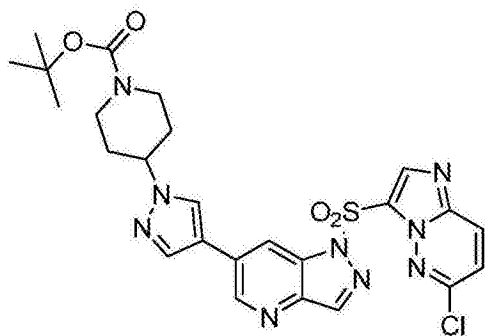


[0367] 除了使用环戊酮代替乙醛以外,以与实施例53相同的方法制备化合物1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-{{1-[(1-环戊基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0368] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13(dd, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.88-8.82(m, 1H), 8.46(s, 1H), 8.33(s, 2H), 7.96(d, $J=15.3\text{Hz}$, 2H), 7.75(dd, $J=9.1, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.49(m, 1H), 7.18(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.37(m, 1H), 3.52-3.39(m, 2H), 3.08-2.90(m, 1H), 2.86-2.62(m, 2H), 2.59-2.32(m, 4H), 2.05-1.94(m, 2H), 1.90-1.72(m, 4H), 1.70-1.53(m, 2H).

[0369] 实施例61:1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡嗪)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0370]

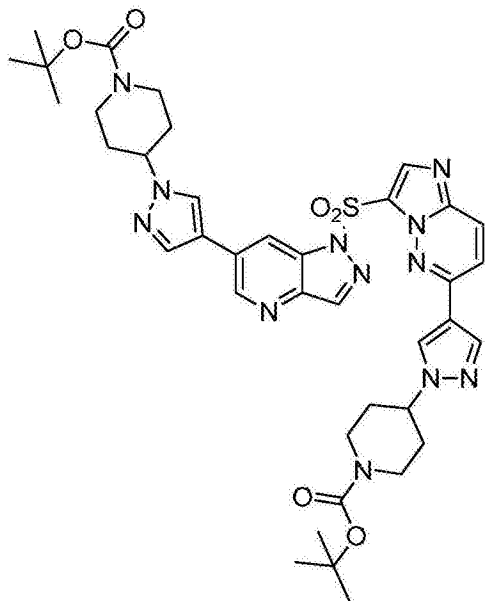


[0371] 除了使用{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例25相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[1,2-b]并吡嗪)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0372] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.89(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.75-8.69(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.37(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 8.00(dd, $J=17.0, 7.4\text{Hz}$, 3H), 7.22(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.24(m, 3H), 3.03-2.86(m, 2H), 2.31-2.17(m, 2H), 2.01(qd, $J=12.4, 4.4\text{Hz}$, 2H), 1.50(s, 9H).

[0373] 实施例62:1-{{(6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-咪唑[1,2-b]并吡嗪)-3-磺酰基}-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}}-4-吡唑基)-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0374]

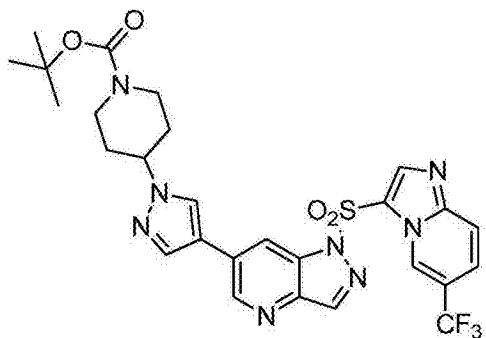


[0375] 将141毫克实施例61的化合物、100毫克{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑硼酸频哪醇酯和100毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将9.8毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度90°C下反应10分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物(m=154毫克,产率:80%)。

[0376] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.94(d, J=1.8Hz, 1H), 8.68(d, J=1.0Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.35(d, J=0.7Hz, 1H), 8.02(dd, J=6.8, 5.2Hz, 3H), 7.57(s, 1H), 7.40(d, J=9.6Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 4.47-4.11(m, 5H), 4.04-3.87(m, 1H), 3.02-2.86(m, 2H), 2.84-2.66(m, 2H), 2.22(d, J=10.3Hz, 2H), 2.03(qd, J=12.3, 4.4Hz, 2H), 1.92-1.73(m, 4H), 1.50(d, J=4.5Hz, 18H).

[0377] 实施例63:1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0378]

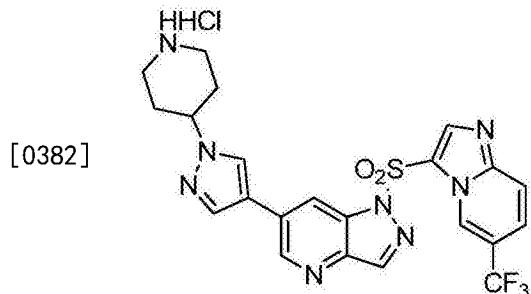


[0379] 除了使用(1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,方法与实施例26相同制备化合物1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-{{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑基}-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0380] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.53(dd, J=1.7, 1.1Hz, 1H), 8.87(d, J=1.9Hz, 1H), 8.45

(dd, J=1.9, 0.9Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.36(d, J=0.9Hz, 1H), 7.97(d, J=0.7Hz, 1H), 7.91(d, J=0.6Hz, 1H), 7.86(d, J=9.5Hz, 1H), 7.68(dd, J=9.5, 1.8Hz, 1H), 4.46-4.25(m, 3H), 3.03-2.86(m, 2H), 2.29-2.18(m, 2H), 2.02(tt, J=12.4, 6.2Hz, 2H), 1.50(s, 9H).

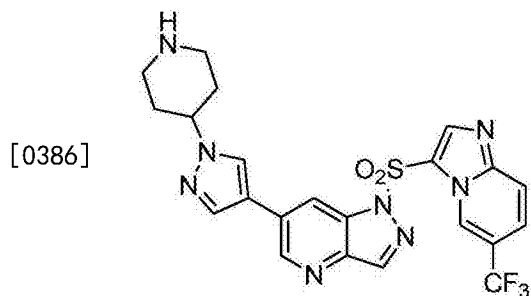
[0381] 实施例64: 1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐的制备



[0383] 将50毫克实施例63的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中, 室温搅拌30分钟。反应完毕, 过滤得滤饼, 用乙醚浸洗三次, 真空干燥得目标化合物(m=37毫克, 产率: 83%)。

[0384] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.54(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, J=9.4Hz, 1H), 7.68(d, J=9.5Hz, 1H), 4.69-4.53(m, 1H), 3.83-3.63(m, 2H), 3.38-3.19(m, 2H), 2.75-2.47(m, 4H).

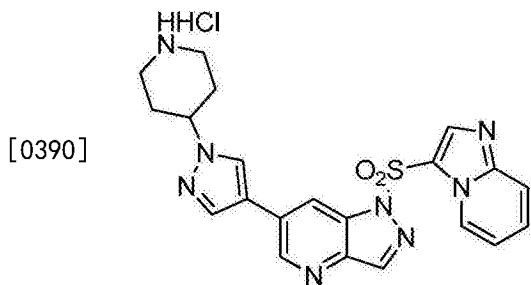
[0385] 实施例65: 1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0387] 将50毫克实施例64的化合物加入到10毫升碳酸氢钠饱和溶液中, 搅拌5分钟。水溶液用二氯甲烷萃取三次, 蒸干, 有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩, 真空干燥得目标化合物(m=42毫克, 产率: 97%)。

[0388] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.54(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, J=9.4Hz, 1H), 7.68(d, J=9.5Hz, 1H), 4.69-4.53(m, 1H), 3.83-3.63(m, 2H), 3.38-3.19(m, 2H), 2.75-2.47(m, 4H).

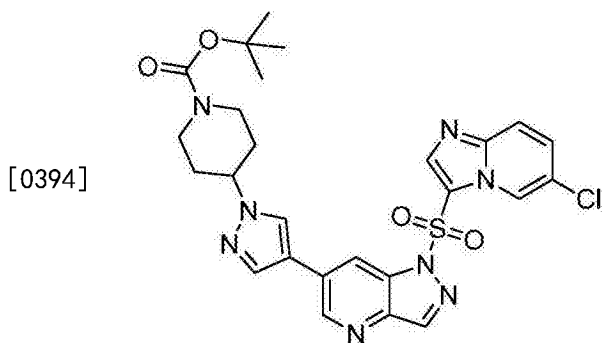
[0389] 实施例66: 1-(咪唑[1,2-a]并吡啶-3-磺酰基)-6-[[1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐的制备



[0391] 将50毫克实施例44的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中,室温搅拌30分钟。反应完毕,过滤得滤饼,用乙醚浸洗三次,真空干燥得目标化合物(m=36毫克,产率:86%)。

[0392] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.87(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.75(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.54(m, 1H), 7.21(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.75-3.58(m, 3H), 3.33-3.18(m, 2H), 2.50-2.45(m, 2H), 2.08-2.03(m, 2H).

[0393] 实施例67:1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

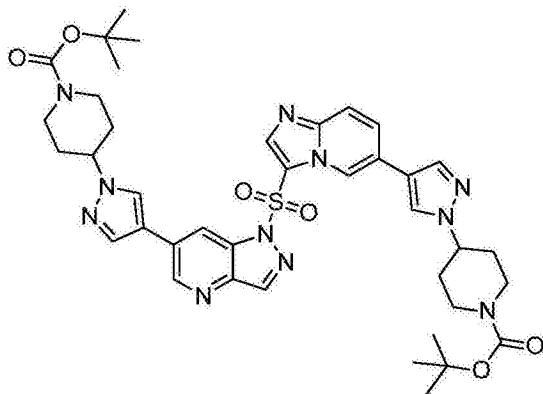


[0395] 除了使用{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,与实施例24相同的方法制备化合物1-[(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0396] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.19(dd, $J=5.3, 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.89-8.76(m, 1H), 8.43(d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.30-8.21(m, 1H), 7.96(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H), 7.72-7.58(m, 1H), 7.54-7.39(m, 1H), 4.46-4.16(m, 3H), 3.06-2.79(m, 2H), 2.31-2.13(m, 2H), 2.09-1.90(m, 2H), 1.49(s, 9H).

[0397] 实施例68:1-[(6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0398]

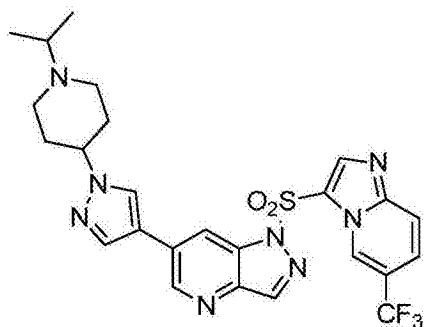


[0399] 将150毫克实施例67的化合物、103毫克{1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]}-4-吡唑硼酸频哪醇酯和103毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入5毫升二氧六环、2.5毫升乙醇和2.5毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将9.9毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钪(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度90°C下反应10分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物(m=159毫克,产率:80%)。

[0400] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.19(s, 1H), 8.86(d, J=1.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.33(d, J=0.8Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.64(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 4.44-4.21(m, 6H), 3.01-2.83(m, 4H), 2.28-2.16(m, 4H), 2.09-1.94(m, 4H), 1.50(s, 18H).

[0401] 实施例69:1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶

[0402]

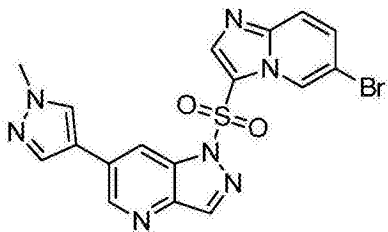


[0403] 除了使用实施例65的化合物代替实施例45的化合物以外,与实施例59相同的方法制备化合物1-[(6-三氟甲基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[[1-[(1-异丙基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0404] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.53(s, 1H), 8.87(d, J=1.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.86(d, J=9.4Hz, 1H), 7.68(d, J=7.8Hz, 1H), 4.72-4.55(m, 1H), 3.71-3.57(m, 2H), 3.57-3.42(m, 1H), 3.06-2.79(m, 2H), 2.31-2.13(m, 2H), 2.09-1.90(m, 2H), 1.49(s, 3H), 1.48(s, 3H).

[0405] 实施例70:1-[(6-溴-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0406]

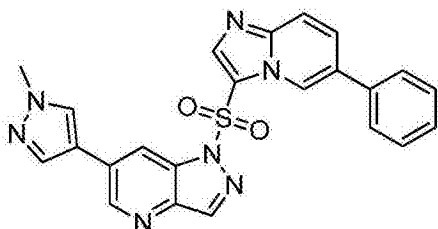


[0407] 除了使用(6-溴-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰氯代替(6-氯-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰氯以外,以与实施例24相同的方法制备化合物1-[(6-溴-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0408] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.28(dd, $J=1.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.44(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.37(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.26(s, 1H), 7.95(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.63(dd, $J=9.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J=9.5, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 1H).

[0409] 实施例71:1-[(6-苯基-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0410]

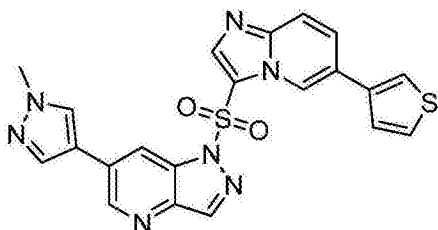


[0411] 将80毫克实施例70的化合物、25.7毫克苯硼酸和87毫克碳酸钾置于微波反应管中,向微波反应管中加入2毫升二氧六环、1毫升乙醇和1毫升水,置换空气三次,在氮气保护下,将8.6毫克1,1'-双(二苯膦基)二茂铁二氯化钡(II)二氯甲烷复合物加入到上述微波管中,然后将微波管密封。将上述微波管置于微波反应器中,在温度90°C下反应30分钟,反应完毕。将上述反应液倒入15毫升水中,用二氯甲烷萃取三次,有机层用无水硫酸钠干燥后浓缩,用快速制备色谱分离得目标化合物($m=83$ 毫克,产率:86%)。

[0412] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.27(t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.35(m, 2H), 7.95(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.50(m, 3H), 4.04(s, 3H).

[0413] 实施例72:1-[[6-(3-噻吩)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0414]

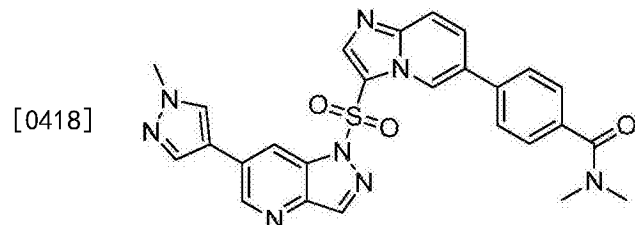


[0415] 除了使用噻吩-3-硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(3-噻吩)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0416] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.30(s, 1H), 8.86(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J=1.8$,

0.8Hz, 1H), 8.34(d, J=0.7Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.95(d, J=0.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.76(d, J=1.6Hz, 2H), 7.57(dd, J=2.9, 1.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.0, 2.9Hz, 1H), 7.43(dd, J=5.0, 1.4Hz, 1H), 4.04(s, 3H).

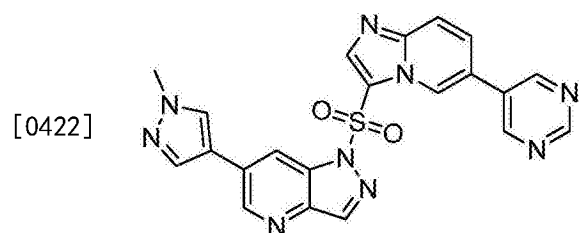
[0417] 实施例73: 1-[[6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0419] 除了使用4-二甲氨基甲酰基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-二甲氨基甲酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0420] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.30(dd, J=1.5, 1.0Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 8.35(m, 2H), 7.94(d, J=0.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(dd, J=9.3, 0.9Hz, 1H), 7.76(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.12(d, J=40.7Hz, 6H).

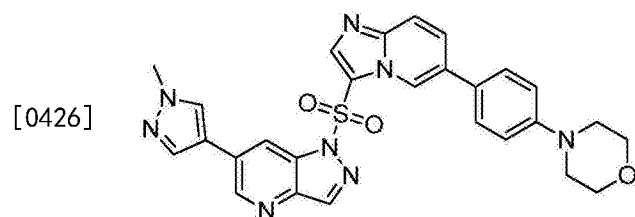
[0421] 实施例74: 1-[[6-(5-嘧啶)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0423] 除了使用嘧啶-5-硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(5-嘧啶)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0424] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.43(dd, J=1.8, 1.1Hz, 1H), 9.36(s, 1H), 9.07(s, 2H), 8.87(d, J=1.9Hz, 1H), 8.46(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 8.35(m, 2H), 7.95(d, J=0.8Hz, 1H), 7.90(dd, J=9.4, 0.9Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.73(dd, J=9.3, 1.9Hz, 1H), 4.04(s, 3H).

[0425] 实施例75: 1-[[6-(4-吗啉基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



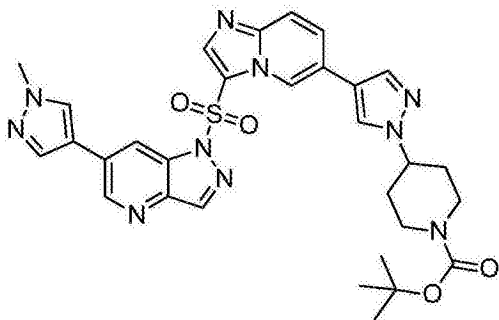
[0427] 除了使用4-吗啉基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物

1-[[6-(4-吗啉基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0428] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.19(t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.49(dd, $J=1.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.34(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 8.32(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.74(d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 7.52(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.00(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.03(s, 3H), 3.91(m, 4H), 3.26(m, 4H).

[0429] 实施例76:1-[[6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0430]

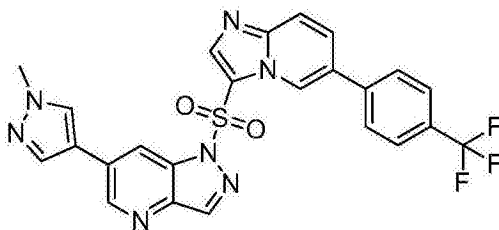


[0431] 除了使用1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]-吡唑-4-频哪醇酯代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-[[1-[(1-叔丁氧羰基)-4-哌啶基]]-4-吡唑基]-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0432] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.17(s, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.46(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.72(d, $J=9.4\text{Hz}$, 1H), 7.63(dd, $J=9.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.35(m, 3H), 4.04(s, 3H), 2.95(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 4.4Hz, 2H), 1.50(s, 9H).

[0433] 实施例77:1-[[6-(4-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0434]

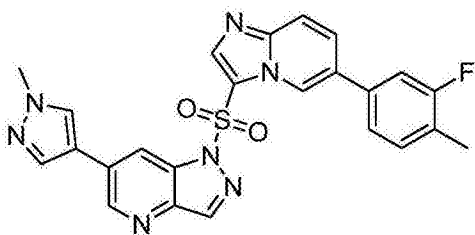


[0435] 除了使用4-三氟甲基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0436] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.34(s, 1H), 8.87(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.48(s, 1H), 8.35(s, 2H), 7.96(s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.76(m, 5H), 4.04(s, 3H).

[0437] 实施例78:1-[[6-(3-氟-4-甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0438]



[0439] 除了使用3-氟-4-甲基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(3-氟-4-甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0440] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.25(s, 1H), 8.86(d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.47(s, 1H), 8.34(d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.94(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.78(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=9.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.29(m, 3H), 4.04(s, 3H), 2.36(d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H).

[0441] 实施例79:1-[[6-(4-异丙氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0442]

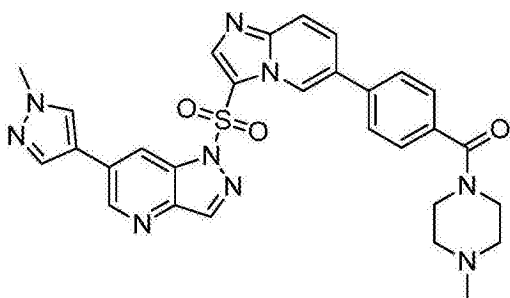


[0443] 除了使用4-异丙氧基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-异丙氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0444] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.27(m, 1H), 8.85(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.34(m, 2H), 7.94(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.85(s, 1H), 7.76(m, 2H), 7.39(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.14(t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 6.98(dd, $J=8.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.66(dt, $J=12.1, 6.1\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H), 1.41(d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H).

[0445] 实施例80:1-[[6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0446]

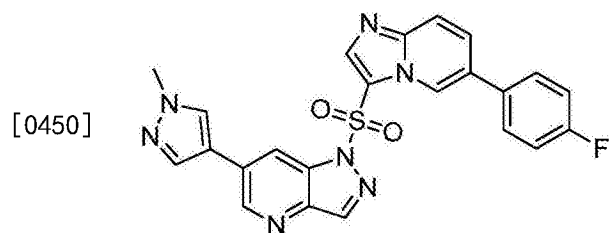


[0447] 除了使用4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0448] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.31(m, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.34(s, 1H), 7.95(d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.87(s, 1H), 7.81

(dd, J=9.3, 0.8Hz, 1H), 7.76(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 7.67(d, J=8.3Hz, 2H), 7.56(d, J=8.3Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.86(s, 2H), 3.54(s, 2H), 2.50(d, J=47.2Hz, 4H), 2.38(s, 3H).

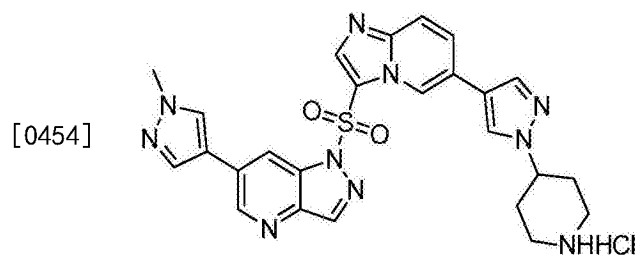
[0449] 实施例81: 1-[[6-(4-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0451] 除了使用4-氟苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0452] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.24(s, 1H), 8.86(d, J=1.8Hz, 0H), 8.48(d, J=1.1Hz, 1H), 8.34(d, J=7.2Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.79(d, J=9.3Hz, 1H), 7.72(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.7, 5.1Hz, 2H), 7.21(t, J=8.6Hz, 2H), 4.04(s, 3H).

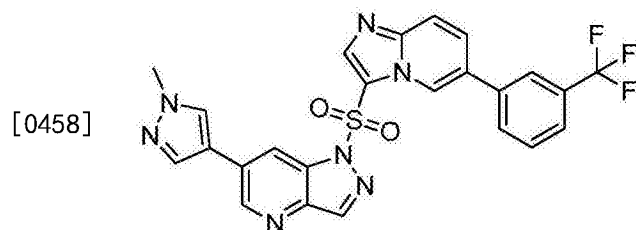
[0453] 实施例82: 1-[[6-([1-(4-哌啶基)]-4-吡唑基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶盐酸盐的制备



[0455] 将50毫克实施例76的化合物溶于5毫升盐酸饱和的二氧六环中, 室温搅拌30分钟。反应完毕, 过滤得滤饼, 用乙醚浸洗三次, 真空干燥得目标化合物(m=36毫克, 产率: 86%)。

[0456] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.05(d, J=1.8Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.60(s, 2H), 8.36(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.96(d, J=13.6Hz, 2H), 7.90(d, J=8.9Hz, 1H), 4.51(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.40(m, 3H), 3.06(m, 3H).

[0457] 实施例83: 1-[[6-(3-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

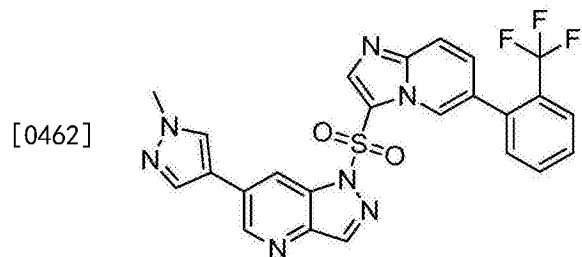


[0459] 除了使用3-三氟甲基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(3-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0460] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.35(s, 1H), 8.87(d, J=1.9Hz, 1H), 8.47(d, J=1.0Hz, 1H),

8.36(s, 2H), 7.94(s, 1H), 7.84(m, 4H), 7.76(m, 2H), 7.67(t, J=7.8Hz, 1H), 4.04(s, 3H).

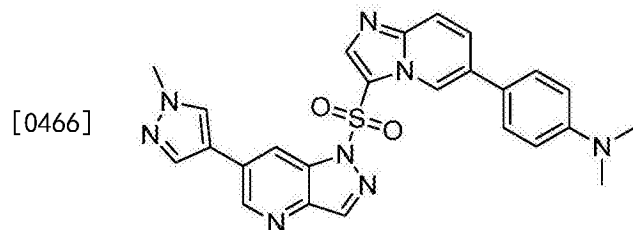
[0461] 实施例84: 1-[[6-(2-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0463] 除了使用2-三氟甲基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(2-三氟甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0464] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.10(s, 1H), 8.85(d, J=1.9Hz, 1H), 8.43(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.30(d, J=0.7Hz, 1H), 7.92(d, J=0.7Hz, 1H), 7.85(m, 2H), 7.75(dd, J=9.2, 0.8Hz, 1H), 7.64(m, 2H), 7.49(m, 1H), 7.40(d, J=7.2Hz, 1H), 4.03(s, 2H).

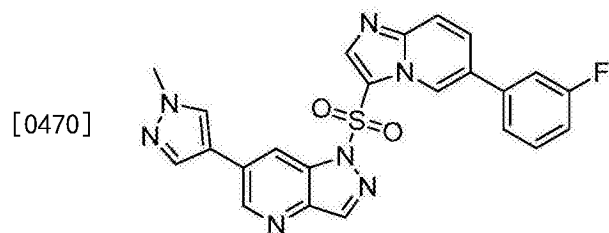
[0465] 实施例85: 1-[[6-(4-二甲氨基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0467] 除了使用4-二甲氨基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-二甲氨基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0468] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.14(t, J=1.3Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.49(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 8.35(d, J=0.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 7.96(d, J=0.6Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.73(dd, J=3.5, 2.0Hz, 2H), 7.46(d, J=8.9Hz, 2H), 6.78(d, J=8.9Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 3.03(s, 6H).

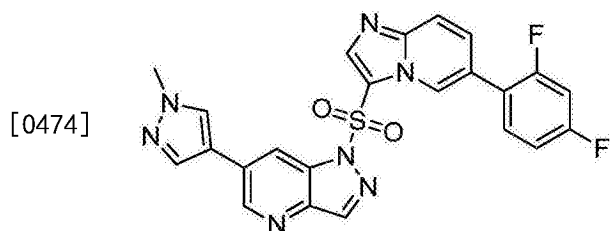
[0469] 实施例86: 1-[[6-(3-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0471] 除了使用3-氟苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(3-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0472] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.29(dd, $J=1.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.48(dd, $J=1.9, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.36(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.34(s, 1H), 7.94(d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.80(dd, $J=9.3, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.74(dd, $J=9.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.49(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.18(tdd, $J=8.5, 2.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 3H).

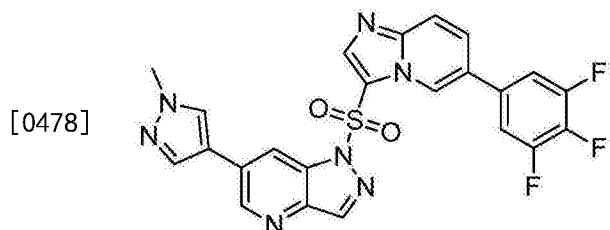
[0473] 实施例87:1-[[6-(2,4-二氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0475] 除了使用2,4-二氟苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(2,4-二氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0476] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.24(s, 1H), 8.86(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.46(dd, $J=1.8, 0.8\text{Hz}$, 1H), 8.35(d, $J=0.8\text{Hz}$, 2H), 7.94(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.79(dd, $J=9.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.67(dt, $J=9.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.48(td, $J=8.6, 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.02(m, 2H), 4.04(s, 3H).

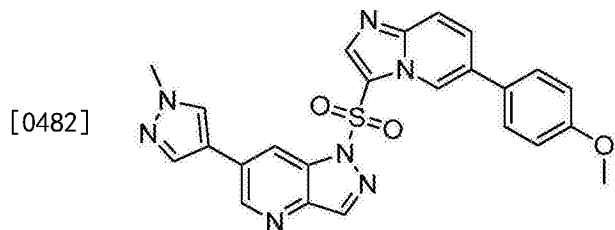
[0477] 实施例88:1-[[6-(3,4,5-三氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0479] 除了使用3,4,5-三氟苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(3,4,5-三氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0480] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.27(s, 1H), 8.87(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.47(s, 1H), 8.34(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.95(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.81(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J=9.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.26(m, 2H), 4.04(s, 3H).

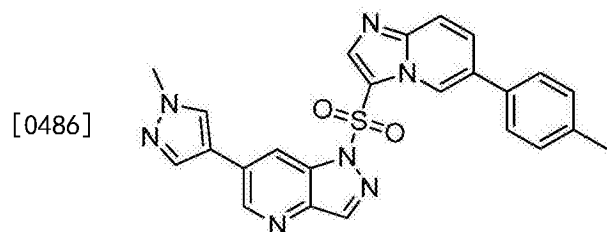
[0481] 实施例89:1-[[6-(4-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0483] 除了使用4-甲氧基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0484] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.20(t, J=1.3Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.48(m, 1H), 8.35(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 3.89(s, 3H).

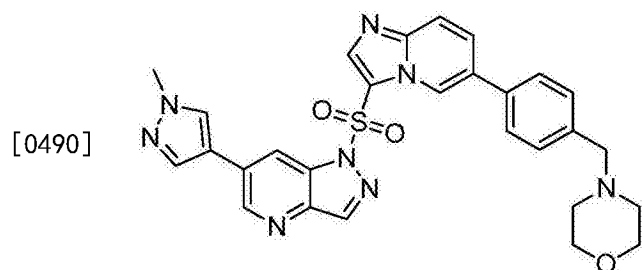
[0485] 实施例90:1-[[6-(4-甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0487] 除了使用4-甲基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0488] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.24(t, J=1.3Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.48(m, 1H), 8.34(d, J=7.4Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.76(d, J=1.3Hz, 2H), 7.50(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 4.04(s, 3H), 2.44(s, 3H).

[0489] 实施例91:1-[[6-(4-吗啉甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

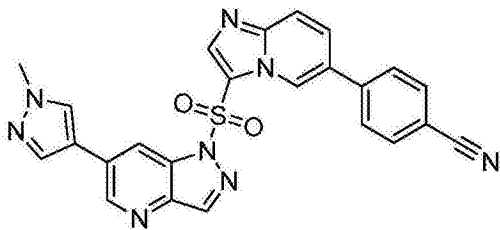


[0491] 除了使用4-吗啉甲基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-吗啉甲基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0492] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.30(s, 1H), 8.88(d, J=1.6Hz, 1H), 8.50(d, J=1.8Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.79(t, J=1.5Hz, 2H), 7.59(d, J=8.1Hz, 2H), 7.50(d, J=8.1Hz, 2H), 4.06(s, 3H), 3.78(m, 4H), 3.60(s, 2H), 2.52(m, 4H).

[0493] 实施例92:1-[[6-(4-氰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0494]

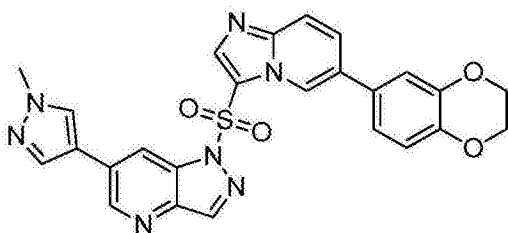


[0495] 除了使用4-氰基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-氰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0496] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.37(s, 1H), 8.87(d, J =1.9Hz, 1H), 8.47(dd, J =1.5, 0.5Hz, 1H), 8.34(s, 2H), 7.95(s, 1H), 7.84(m, 4H), 7.75(m, 3H), 4.04(s, 3H).

[0497] 实施例93:1-[[6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0498]

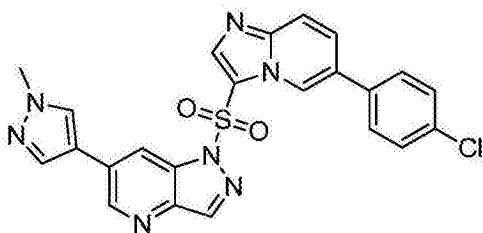


[0499] 除了使用(1,4-苯并二恶烷基)-6-硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-[6-(1,4-苯并二恶烷基)]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0500] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.18(s, 1H), 8.85(d, J =1.8Hz, 1H), 8.47(d, J =1.1Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(d, J =9.4Hz, 1H), 7.70(dd, J =9.2, 1.6Hz, 1H), 7.12(d, J =2.1Hz, 1H), 7.08(dd, J =8.3, 2.3Hz, 1H), 6.98(d, J =8.3Hz, 1H), 4.34(s, 4H), 4.03(s, 3H).

[0501] 实施例94:1-[[6-(4-氯苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

[0502]

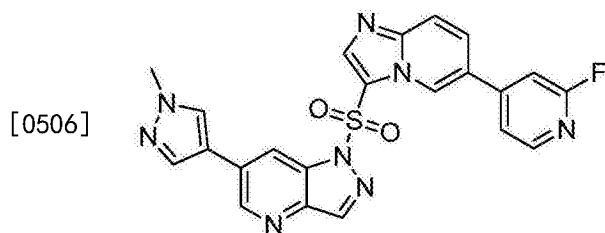


[0503] 除了使用4-氯苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(4-氯苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0504] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.26(m, 1H), 8.86(d, J =1.8Hz, 1H), 8.47(m, 1H), 8.34(d, J =5.4Hz, 2H), 7.95(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.79(dd, J =9.3Hz, 0.9Hz, 1H), 7.72(dd, J =9.3, 1.7Hz, 1H), 7.55(m, 2H), 7.48(m, 2H), 4.04(s, 3H).

[0505] 实施例95:1-[[6-(3-氟-4-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲

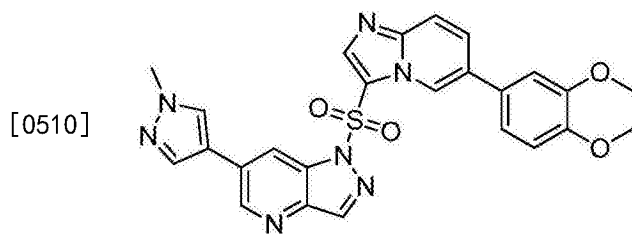
基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备



[0507] 除了使用3-氟-吡啶-4-硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-{{[6-(3-氟-4-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶。

[0508] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.47(dd, $J=1.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.89(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.49(dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.37(s, 2H), 7.97(d, $J=0.4\text{Hz}$, 1H), 7.89(m, 2H), 7.78(dd, $J=9.3, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.51(dt, $J=5.2, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.23(t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 4.06(s, 3H).

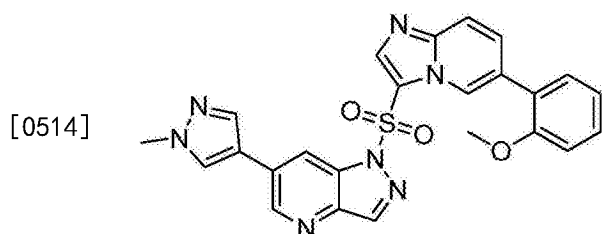
[0509] 实施例96:1-{{[6-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备



[0511] 除了使用3,4-二甲氧基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-{{[6-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶。

[0512] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.23(t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=1.8, 0.6\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 2H), 7.94(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.16(dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.98(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H), 3.99(s, 3H), 3.97(s, 3H).

[0513] 实施例97:1-{{[6-(2-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶的制备

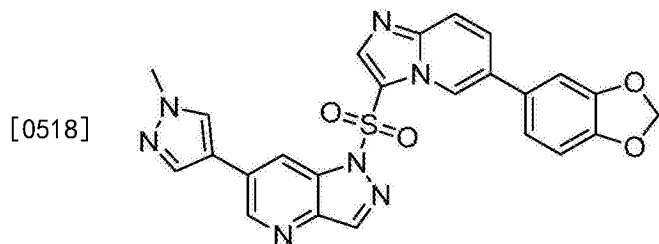


[0515] 除了使用2-甲氧基苯基硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-{{[6-(2-甲氧基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡啶基]-1-氢-吡啶并[4,3-b]吡啶。

[0516] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.20(t, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.85(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=$

1.9, 0.8Hz, 1H), 8.34(m, 2H), 7.93(d, J=0.7Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.73(dd, J=2.5, 1.3Hz, 2H), 7.43(m, 1H), 7.35(dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.06(m, 2H), 4.03(s, 3H), 3.85(s, 3H).

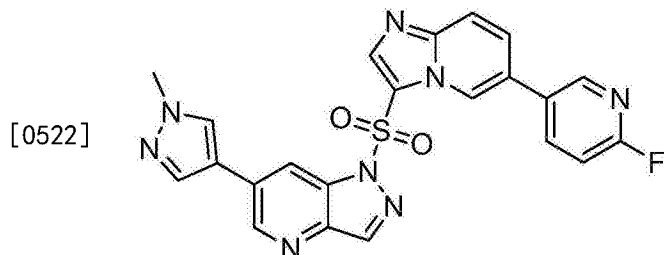
[0517] 实施例98: 1-[[6-[5-(1,2-亚甲二氧基苯基)]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0519] 除了使用5-(1,2-亚甲二氧基苯基)硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-[5-(1,2-亚甲二氧基苯基)]-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0520] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.18(dd, J=1.6, 1.0Hz, 1H), 8.86(d, J=1.9Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.8, 0.8Hz, 1H), 8.35(d, J=0.7Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.94(d, J=0.6Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.75(dd, J=9.3, 0.9Hz, 1H), 7.69(dd, J=9.4, 1.9Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.93(d, J=8.5Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 4.04(s, 3H).

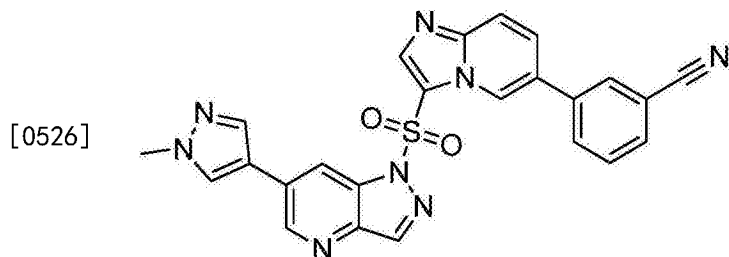
[0521] 实施例99: 1-[[6-(2-氟-5-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0523] 除了使用2-氟-吡啶-5-硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-[[6-(2-氟-5-吡啶基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0524] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.34(s, 1H), 8.89(d, J=1.8Hz, 1H), 8.53(d, J=2.6Hz, 1H), 8.48(d, J=1.0Hz, 1H), 8.36(s, 2H), 8.08(ddd, J=8.2, 7.5, 2.6Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.87(m, 2H), 7.72(dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 7.15(dd, J=8.7, 3.0Hz, 1H), 4.06(s, 3H).

[0525] 实施例100: 1-[[6-(3-氰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备

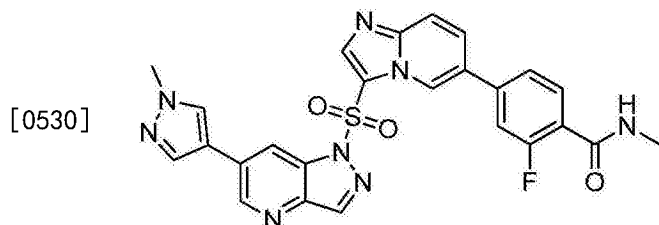


[0527] 除了使用3-氰基苯硼酸代替苯硼酸以外, 以与实施例71相同的方法制备化合物1-

{[6-(3-氟苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶]-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0528] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.33(s, 1H), 8.87(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.47(dd, $J=1.8$, 0.8Hz, 1H), 8.35(m, 2H), 7.95(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.87(m, 4H), 7.78(dt, $J=7.8$, 1.3Hz, 1H), 7.72(dd, $J=9.4$, 1.8Hz, 1H), 7.67(m, 1H), 4.04(s, 3H).

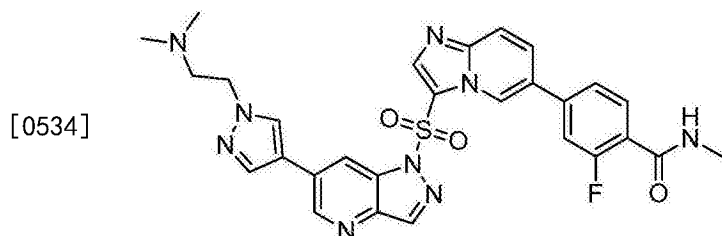
[0529] 实施例101:1-{(6-(3-氟-4-甲氨酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0531] 除了使用3-氟-4-甲氨酰基苯硼酸代替苯硼酸以外,以与实施例71相同的方法制备化合物1-{(6-(3-氟-4-甲氨酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基}-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0532] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.34(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.47(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.35(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.25(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.93(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.83(dd, $J=9.3$, 0.9Hz, 1H), 7.75(dd, $J=9.4$, 1.8Hz, 1H), 7.53(dd, $J=8.2$, 1.8Hz, 1H), 7.41(dd, $J=12.6$, 1.8Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.04(s, 3H), 3.10(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H).

[0533] 实施例102:1-{(6-(3-氟-4-甲氨酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基}-6-[(2-二甲氨基乙基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶的制备



[0535] 除了使用2-二甲氨基乙基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯代替1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯以外,以与实施例101相同的方法制备化合物1-{(6-(3-氟-4-甲氨酰基苯基)-咪唑[1,2-a]并吡啶)-3-磺酰基}-6-[(2-二甲氨基乙基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶。

[0536] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.33(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.86(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.46(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.35(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.25(t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.83(dd, $J=9.3$, 0.9Hz, 1H), 7.75(dd, $J=9.4$, 1.8Hz, 1H), 7.53(dd, $J=8.1$, 1.8Hz, 1H), 7.41(dd, $J=12.6$, 1.8Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.10(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.10(d, $J=5.1\text{Hz}$, 3H), 2.64(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.18(s, 6H).

[0537] 实施例103:化合物在分子水平对c-Met酶活性的影响

[0538] 1、试验方法

[0539] 酶反应底物Poly(Glu, Tyr)4:1用无钾离子的PBS(10mM磷酸钠缓冲液, 150mM

NaCl, pH7.2-7.4) 稀释成20 μ g/mL, 125 μ L/孔包被酶标板, 置37 $^{\circ}$ C反应12-16小时。弃去孔中液体。洗板, 用200 μ L/孔的T-PBS(含0.1%Tween-20的无钾离子的PBS)洗板三次, 每次5分钟。于37 $^{\circ}$ C烘箱中干燥酶标板1-2小时。

[0540] 每孔加入用反应缓冲液(50mM HEPES pH7.4, 50mM MgCl₂, 0.5mM MnCl₂, 0.2mMNa₃VO₄, 1mM DTT)稀释的ATP溶液49 μ L, 每孔中加入1 μ L待测试化合物, 再加入50 μ L用反应缓冲液稀释的c-Met激酶域重组蛋白启动反应, 每次实验需设无ATP对照孔两孔。置37 $^{\circ}$ C摇床(100rpm)反应1小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0541] 加入抗体PY99100 μ L/孔(抗体用含BSA5mg/mL的T-PBS1:500稀释), 37 $^{\circ}$ C摇床反应0.5小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0542] 加入辣根过氧化物酶标记的羊抗鼠二抗100 μ L/孔(抗体用含BSA5mg/ml的T-PBS1:2000稀释), 37 $^{\circ}$ C摇床反应0.5小时。弃去孔中液体, T-PBS洗板三次。

[0543] (5)加入2mg/ml的OPD显色液100 μ L/孔(用含有0.03%H₂O₂的0.1M柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH=5.4)稀释), 25 $^{\circ}$ C避光反应1-10分钟。

[0544] 加入2M H₂SO₄50 μ L/孔中止反应, 用可调波长式微孔板酶标仪VERSAmax读数, 波长为490nm。

[0545] 样品的抑制率通过下列公式求得:

$$[0546] \quad \text{样品的抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{化合物OD值} - \text{无酶对照孔OD值}}{\text{阴性对照孔OD值} - \text{无酶对照孔OD值}}\right) \times 100$$

[0547] 2实验结果

[0548] 分子水平的酶活性测试表明, 本发明的化合物能够明显抑制c-Met酪氨酸激酶活性, 其中部分化合物对c-Met的抑制活性强于对照化合物1-(苯并[1,2,5]恶二唑-4-磺酰基)-6-[(1-甲基)-4-吡唑基]-1-氢-吡唑并[4,3-b]吡啶(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters19(2009)2780-2784文献报道类似物), 但弱于阳性对照物PF2341066活性。

[0549] 表1: 本发明实施例化合物对受体酪氨酸激酶c-Met的10 μ M浓度抑制率

[0550]

化合物编号	10 μ M浓度抑制率(%)	化合物编号	10 μ M浓度抑制率(%)
1	88.1	2	92.8
3	84.6	4	44.1
5	57.5	6	34.4
7	40.7	8	72.4
9	22	10	37.9
11	48.6	12	37.5
13	52.6	14	74.3
15	40.6	16	73.2
17	49.9	18	64
19	59.3	20	85.7
21	77.9	22	69.5
23	65.1	24	70.5

25	86.2	26	65.2
27	70.6	28	70.6
29	65.7	30	71
31	69	32	64.2
33	53.7	34	61.3
35	62.5	36	66.3
37	73.3	38	87.1

[0551]

39	68.8	40	66
41	68.7	42	67.5
43	58.4	44	87.5
45	89.6	46	81.3
47	79.8	48	87.3
49	76.7	50	93.9
51	72.3	52	54.5
53	65.7	54	70.7
55	74.1	56	62.1
57	60.8	58	58.9
59	60.3	60	57.4
61	59.8	62	62.6
63	83.2	64	80
65	79.3	66	63
67	66	68	69.8
69	79.9	70	68.2
71	62	72	80.9
73	59.6	74	>67.6
75	>77.3	76	>76.3
77	>76.9	78	>12.1

[0552]

79	>83.1	80	>75.3
81	>68.7	82	>78.5
83	>79.8	84	>71.5
85	>71.2	86	>67.9
87	>76.8	88	>70.2
89	>71.7	90	>72.2
91	>69.4	92	>71.9
93	>64.5	94	>74.3
95	>72.1	96	>71.8
97	>63.8	98	>77.9

99	>73.3	100	>60.4
101	>64.5	102	>65.5