(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2017 年 8 月 3 日 (03.08.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/128917 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/112625

(22) 国际申请日: 2016 年 12 月 28 日 (28.12.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610066886.9 2016 年 1 月 29 日 (29.01.2016) CN

(71) 申请人: 北京诺诚健华医药科技有限公司 (BEIJING INNOCARE PHARMA TECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市昌平区中关村生命科学园生命园路 8 号院 8 号楼, Beijing 102206 (CN)。

(72) 发明人: 陈向阳 (CHEN, Xiangyang); 中国北京市昌平区中关村生命科学园生命园路 8 号院 8 号楼, Beijing 102206 (CN)。 庞育成 (PANG, Yucheng); 中国北京市昌平区中关村生命科学园生命园路 8 号院 8 号楼, Beijing 102206 (CN)。

(74) 代理人: 北京市柳沈律师事务所 (LIU, SHEN & ASSOCIATES); 中国北京市海淀区彩和坊路 10 号 1 号楼 10 层, Beijing 100080 (CN)。

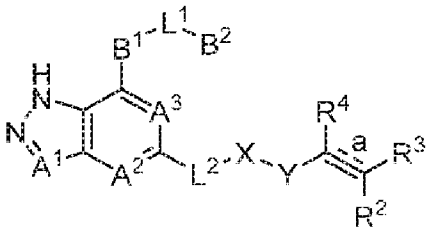
(81) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PARAZOLE CONDENSED-RING DERIVATIVES AND PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION THEREOF IN TREATMENT OF CANCERS, INFLAMMATION AND IMMUNE DISEASES

(54) 发明名称 : 吡唑稠环类衍生物、其制备方法及其在治疗癌症，炎症和免疫性疾病上的应用



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to parazole condensed-ring derivatives and preparation method and medicinal application thereof Specifically, the present invention relates to new derivatives shown as the formula (I), medicinal salts thereof or medicinal compositions containing same, and preparation method therefor. The present invention further relates to applications of the derivatives and medicinal salts thereof or medicinal compositions containing the same in preparation of therapeutic agents, especially Bruton tyrosine kinase inhibitor and in preparation of medicines used for treating and/or preventing tumors and immunity-associated diseases. The substituents in formula (I) has the same definition as in description.

(57) 摘要: 本发明涉及吡唑稠环类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本发明涉及一种通式(I)所示的新的衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物、及其制备方法。本发明还涉及所述衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物在制备治疗剂，特别是 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂，和在制备治疗和/或预防肿瘤与免疫相关等疾病的药物中的用途。其中通式(I)的各取代基同说明书中的定义相同。

WO 2017/128917 A1

吡唑稠环类衍生物、其制备方法及其在治疗癌症，炎症和免疫性疾病上的应用

技术领域

本发明涉及一种新的吡唑稠环类衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物、及其制备方法。本发明还涉及所述类衍生物及其可药用的盐或含有其的药物组合物在制备治疗剂，特别是 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂，和在制备治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的药物中的用途。

背景技术

Bruton 酪氨酸激酶(BTK)是 Tec 酪氨酸激酶家族中的重要一员，存在于浆细胞，包括 B 细胞、肥大细胞和巨噬细胞中，在 B 细胞受体(BCR)介导的信号通路中起了决定性的作用。当 BTK 被上游的 Src 家族激酶激活后，可以磷酸化下游的磷脂酶 C(PLC)，从而激活 PI3 和 DAG 信号通路。这一信号通路可以促进细胞的增殖、粘附和存活，在 B 细胞淋巴瘤的发展过程中起重要的作用。

BTK 抑制剂通过抑制 BTK 的活性，可以抑制 B 淋巴瘤细胞的增殖，破坏瘤细胞的粘附，促进瘤细胞的凋亡，使 BTK 在与 B 细胞有关的癌症中成为令人注目的药物靶点，尤其对 B 细胞淋巴瘤和白血病，比如非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia，CLL)和抗复发性或难治性套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma，MCL)等。目前市场上唯一的具有 BTK 特异性抑制的药物是 Pharmacyclics/JNJ 的 Ibrutinib。Ibrutinib 是一种非可逆的小分子 BTK 抑制剂 对治疗 MCL、CLL、WM 有非常明显的疗效，而且安全。其它进入临床针对细胞淋巴瘤的 BTK 抑制剂还有 Celgene 公司的 CC-292、Acerta 公司的 ACP-196、ONO 公司的 ONO-4059、Beigene 公司的 BGB-3111 等等。

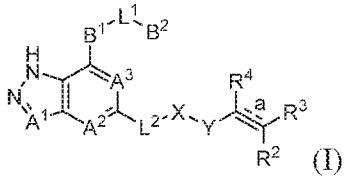
BTK 抑制剂除了可以抗 B 细胞淋巴瘤和白血病，还可以抑制 B 细胞自身抗体和细胞因子的产生。BTK 的突变会导致一种罕见的遗传疾病-性联无丙种球蛋白血症(XLA)，因为在这种疾病中，BTK 的功能被抑制，从而导致了 B 细胞的产生或成熟受阻，循环抗体很少，容易出现严重甚至致命的感染。临床前的动物模型研究显示短少 BTK 基因的小鼠可以抵抗胶原诱导的关节炎，而且临床结果也发现 Rituxan，一种清除 B 细胞的抗体药物，对治疗免疫性疾病有很好的效果。因此，BTK 抑制剂也可以用于治疗和自身免疫相关的

疾病，比如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis，RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)、过敏性疾病(例如食道炎、eosoniphilic esophagitis)等。当前市场上还没有用于免疫性疾病的 BTK 特异抑制剂，但有几个正处于临床阶段，比如 Celgene 公司的 CC-292、Hanmi 的 HM-71224、Principia 的 PRN-1008 和 Pharmacyclics 的一个化合物。

由于 BTK 在多个信号通路中所起的重要作用，BTK 抑制剂的开发吸引了众多生物制药公司的关注,目前已公开了一系列的 BTK 抑制剂的专利申请,其中包括 WO2007087068、WO2010126960、WO2011019780、WO2011090760、WO2012135801、WO2012158764、WO2013060098、WO2013081016、WO2013010869、WO2013113097、CN103113375、WO2014068527、WO2014125410、WO2014173289、WO2013118986、WO2015017502 和 WO2015048689 等，但仍需要开发新的具有更好药效的化合物。经过不断努力，本发明设计具有通式(I)所示的结构的化合物,并发现具有此类结构的化合物表现出优异的效果和作用。

发明内容

本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(I)

其中：

A^1、A^2 和 A^3 各自独立地选自 CR^1 或 N；

B^1 独立地选自 C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^1 所取代；

B^2 独立地选自 H、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^2 所取代；

L^1 独立地选自-C_{0-2} 烷基-、-CR^5R^6-、-C_{1-2} 烷基(R^5)(OH)-、-C(O)-、-CR^5R^6O-、-OCR^5R^6-、-SCR^5R^6-、-CR^5R^6S-、-NR^5-、-NR^5C(O)-、-C(O)NR^5-、-NR^5CONR^6-、-CF_2-、-O-、-S-、-$S(O)_m$-、-$NR^5S(O)_2$-或-$S(O)_2NR^5$-；

L^2 独立地选自-C_{0-4} 烷基-、-C(O)-、-O-、-NR^7-、-NR^7C(O)-或-$NR^7S(O)_2$-；

X 独立地选自 C_{0-4} 烷基、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、

环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^3 所取代；

Y 独立地选自-C(O)-、$-NR^8C(O)-$、$-S(O)_m-$或$-NR^8S(O)_m-$；

R^1 独立地选自 H、D、C_{0-4} 烷基、卤素或氰基；

键 ≡ 为双键或三键；

当键 ≡ 为双键，R^2、R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^4 所取代；当键 ≡ 为三键，R^3 和 R^4 不存在，R^2 独立地选自 H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^4 所取代；其中 R^3 和 R^2 或 R^3 和 R^4 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环；

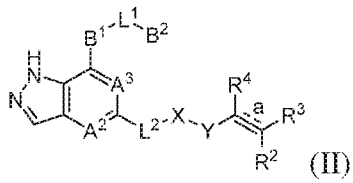
R^5、R^6、R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、D、C_{0-8} 烷基、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^5 所取代；

G^1、G^2、G^3、G^4 和 G^5 各自独立地选自 H、D、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、$-OR^9$、$-OC(O)NR^9R^{10}$、$-C(O)OR^{10}$、$-C(O)NR^9R^{10}$、$-C(O)R^9$、$-NR^9R^{10}$、$-NR^9C(O)R^{10}$、$-NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$、$-S(O)_mR^{10}$ 或$-NR^9S(O)_mR^{10}$，其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个选自 D、卤素、氰基、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、$-OR^{12}$、$-OC(O)NR^{12}R^{13}$、$-C(O)OR^{12}$、$-C(O)NR^{12}R^{13}$、$-C(O)R^{12}$、$-NR^{12}R^{13}$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-S(O)_mR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_mR^{13}$ 的取代基所取代；

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C1-C6 杂烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且

m 为 1 或 2。

在本发明的一个实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

其中：

A^2 和 A^3 各自独立地选自 CH 或 N；

B^1 独立地选自 C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^1 所取代；

B^2 独立地选自 H、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^2 所取代；

L^1 独立地选自-C_{0-2} 烷基-、-CR^5R^6-、-C_{1-2} 烷基(R^5)(OH)-、-C(O)-、-CR^5R^6O-、-OCR^5R^6-、-SCR^5R^6-、-CR^5R^6S-、-NR^5-、-$NR^5C(O)$-、-$C(O)NR^5$-、-NR^5CONR^6-、-CF_2-、-O-、-S-、-$S(O)_m$-、-$NR^5S(O)_2$-或-$S(O)_2NR^5$-；

L^2 独立地选自-C_{0-4} 烷基-、-C(O)-、-O-、-NR^7-、-$NR^7C(O)$-或-$NR^7S(O)_2$-；

X 独立地选自 C_{0-4} 烷基、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^3 所取代；

Y 独立地选自-C(O)-、-$NR^8C(O)$-、-$S(O)_m$-或-$NR^8S(O)_m$-；

键 ≡ 为双键或三键；

当键 ≡ 为双键，R^2、R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^4 所取代；当键 ≡ 为三键，R^3 和 R^4 不存在，R^2 独立地选自 H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^4 所取代；其中 R^3 和 R^2 或 R^3 和 R^4 可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环；

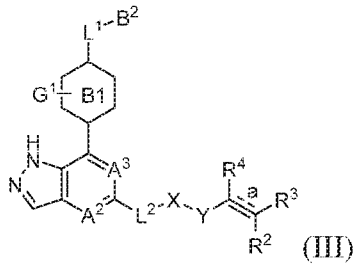
R^5、R^6、R^7 和 R^8 各自独立地选自 H、D、C_{0-8} 烷基、C_{3-8} 环基、3-8 元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 G^5 所取代；

G^1、G^2、G^3、G^4 和 G^5 各自独立地选自 H、D、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^9、-$OC(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$C(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)R^9$、-NR^9R^{10}、-$NR^9C(O)R^{10}$、-$NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_mR^{10}$ 或-$NR^9S(O)_mR^{10}$，其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个选自 D、卤素、氰基、C_{1-8} 烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元杂环基、-OR^{12}、-$OC(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)R^{12}$、-$NR^{12}R^{13}$、-$NR^{12}C(O)R^{13}$、-$NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$、-$S(O)_mR^{12}$、-$NR^{12}S(O)_mR^{13}$ 的取代基所取代；

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C1-C6 杂烷基、C_{3-8} 环烷基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且

m 为 1 或 2。

在本发明的另一个实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



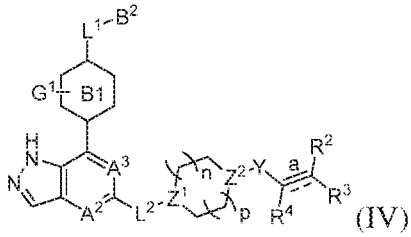
(III)

其中：

B^1 为苯环或六元杂芳环；

A^2、A^3、B^2、L^1、L^2、X、Y、键 ⩫、R^2、R^3、R^4 和 G^1 的定义如权利要求 1-2 中所述。

在本发明的另一个实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(IV)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(IV)

其中：

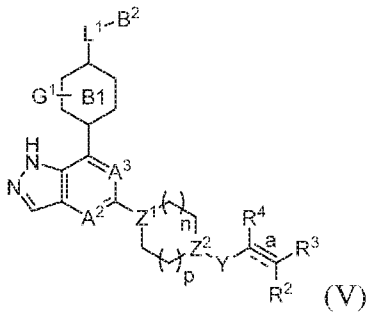
Z^1 和 Z^2 各自独立地选自 $C(R^a)$或 N；

R^a 为 H 或烷基；

n 和 p 各自独立地选自 0、1 或 2；

A^2、A^3、B^1、B^2、L^1、L^2、Y、键 ⩫、R^2、R^3、R^4 和 G^1 的定义如权利要求 1-3 中所述。

在本发明的另一个实施方案中，一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(V)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：

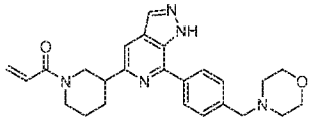
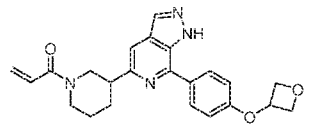
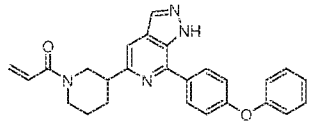
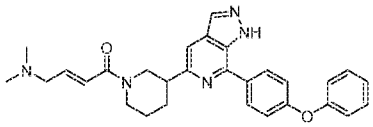
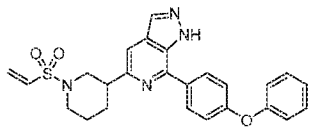


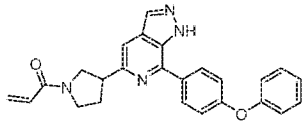
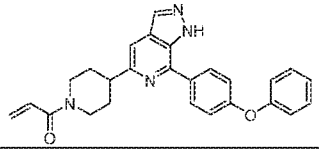
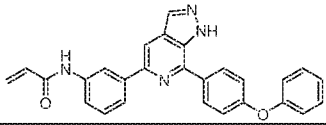
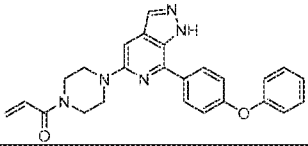
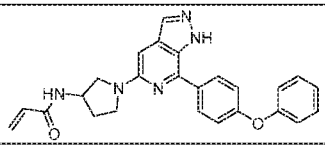
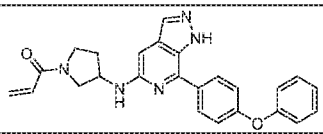
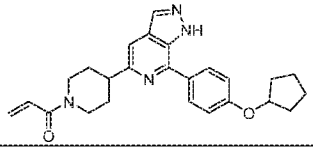
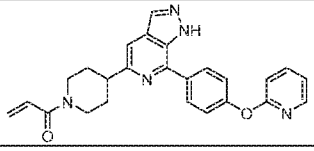
(V)

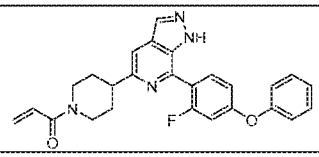
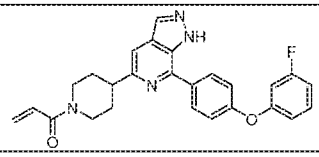
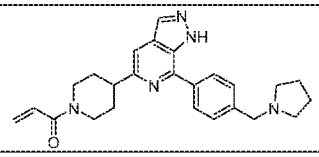
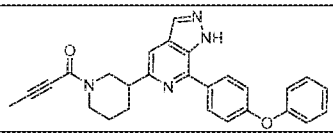
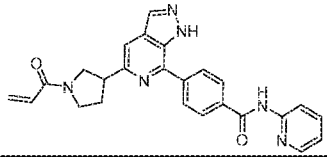
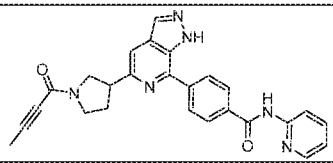
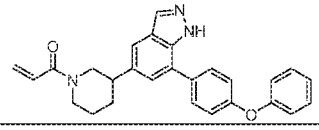
其中：

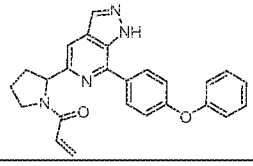
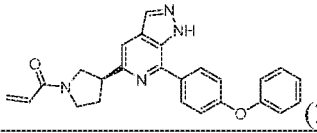
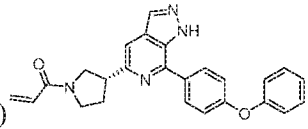
A^2、A^3、B^1、B^2、L^1、Y、键 ⌇、R^2、R^3、R^4、G^1、Z^1、Z^2、n 和 p 的定义如权利要求 1-4 中所述。

本发明的典型化合物包括，但并不限于：

化合物编号	化合物结构与命名
1.	
	1-(3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
2.	
	1-(3-(7-(4-(噁丁环-3-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
3.	
	1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
4.	
	(E)-4-(二甲氨基)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
5.	
	7-(4-苯氧基苯基)-5-(1-(乙烯基磺酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

6.	
	1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
7.	
	1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
8.	
	N-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙烯酰基酰胺
9.	
	1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮
10.	
	N-(1-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰胺
11.	
	1-(3-((7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮
12.	
	1-(4-(7-(4-(环戊氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
13.	

	1-(4-(7-(4-(吡啶-2-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
14.	
	1-(4-(7-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
15.	
	1-(4-(7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
16.	
	1-(4-(7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮
17.	
	1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮
18.	
	4-(5-(1-acryloyl 吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺
19.	
	4-(5-(1-(but-2-ynoyl)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯甲酰胺
20.	
	1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

21.	
	1-(2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)
22.	 (22a)  (22b)
	(S)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 22a 和(R)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 22b

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐。

本发明进一步涉及一种药物组合物 ,其含有治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体，稀释剂和赋形剂。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂中的用途。

本发明的另一方面涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的药物中的用途。

本发明还涉及一种治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的方法，该方法包括给予需要治疗的患者治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本发明的另一方面涉及作为治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的药物的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐。

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

在本文中使用的表示方式“ C_{x-y} ”表示碳原子数的范围，其中 x 和 y 均为整数，例如

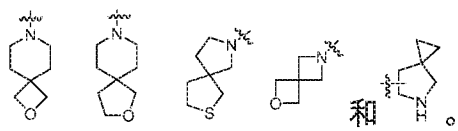
C_{3-8}环基表示具有3-8个碳原子的环基，$-C_{0-2}$烷基表示具有0-2个碳原子的烷基，其中$-C_0$烷基是指化学单键。

“烷基”指饱和的脂族烃基团，包括1至20个碳原子的直链和支链基团，例如可以是1至18个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链和支链基团。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、及其各种支链异构体等。烷基可以是任选取代的或未取代的。

“环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至12个环原子，例如可以是3至12个、3至10个或3至6个环原子，或者可以是3、4、5、6元环。单环环基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。环基可以是任选取代的或未取代的。

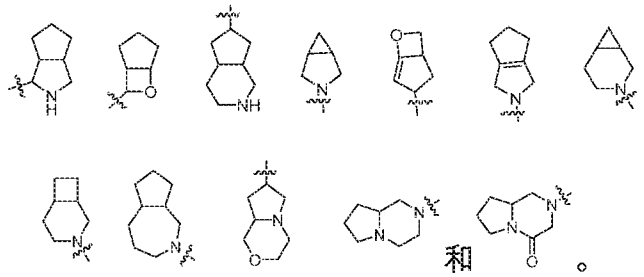
“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包括3至20个环原子，例如可以是3至16个、3至12个、3至10个或3至6个环原子，其中一个或多个环原子选自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整数0至2)的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子，其中1～4个是杂原子，更优选杂环烷基环包含3至10个环原子，最优选5元环或6元环，其中1～4个是杂原子，更优选1～3个是杂原子，最优选1～2个是杂原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

“螺杂环基”指5至20元，单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共扼的π电子系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

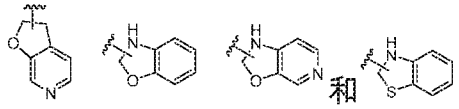

和

。

"稠杂环基"指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共扼的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整数 0 至 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含

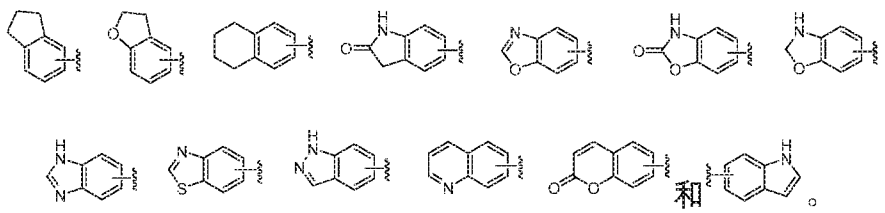

和

所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含:


和

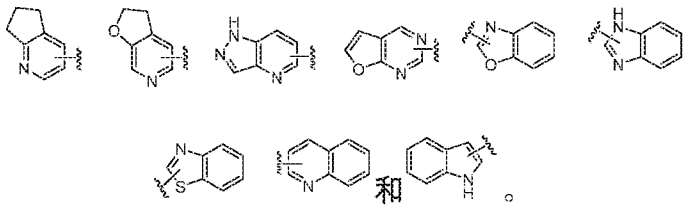
等。杂环基可以是任选取代的或未取代的。

"芳基"指 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，具有共扼的 π 电子体系的多环(即其带有相邻对碳原子的环)基团，优选为 6 至 10 元，例如苯基和萘基，最优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含:


和

芳基可以是取代的或未取代的。

"杂芳基"指包含 1 至 4 个杂原子，5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子包括氧、硫和氮。优选为 5 至 10 元。更优选杂芳基是 5 元或 6 元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基等，所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含:


和 。

杂芳基可以是任选取代的或未取代的。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。

“氰基”指-CN。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

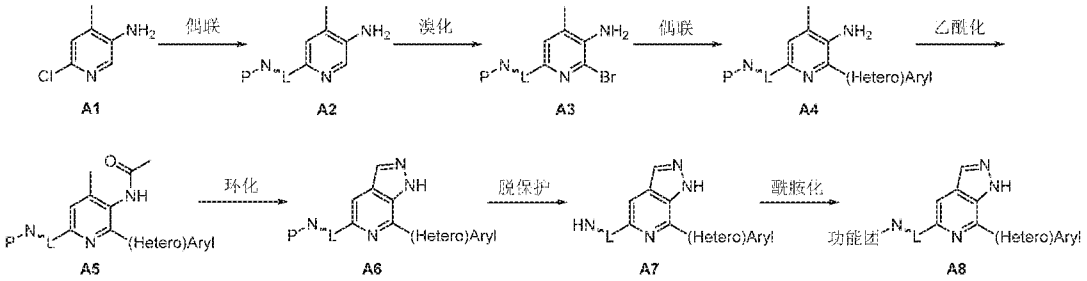
合成方法

本发明还提供制备所述化合物的方法。本发明通式（I）所述化合物的制备，可通过以下示例性方法和实施例完成，但这些方法和实施例不应以任何方式被认为是对本发明范围的限制。也可通过本领域技术人员所知的合成技术合成本发明所述的化合物，或者综合使用本领域已知方法和本发明所述方法。每步反应所得的产物用本领域已知的分离技术得到，包括但不限于萃取、过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。合成所需的起始原料和化学试剂可以根据文献（可从 SciFinder 上查询）常规合成或购买。

本发明通式（I）所述吡唑稠环类化合物可按照方法 A 所述路线合成：1）起始物 A1 与一带有硼酸或硼酸酯的前体$(RO)_2B$-L~N-P（其中 L~N-P 为含有带保护氨基的功能团、P 为氨基的保护基）通过 Suzuki 偶联反应得到 A2，也可与一带有氨基的前体 L~N-P（L 含有一 NH）通过 Buchwald 偶联反应得到 A2；2）A2 经溴化得到 A3；3）A3 与一(杂)芳基

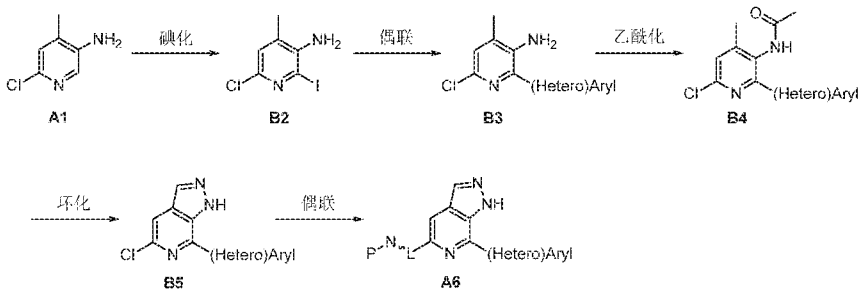
硼酸或硼酸酯通过 Suzuki 偶联反应得到 A4；4）A4 中的氨基经乙酰化得到 A5；5）A5 进一步环化得到 A6；6）A6 中氨基去保护得到 A7；7）A7 中的氨基被含有和激酶配体结合域内半胱氨酸残基起反应的功能团的化学试剂（例如烯丙酰氯等）衍生化得到目标化合物 A8。

方法 A：



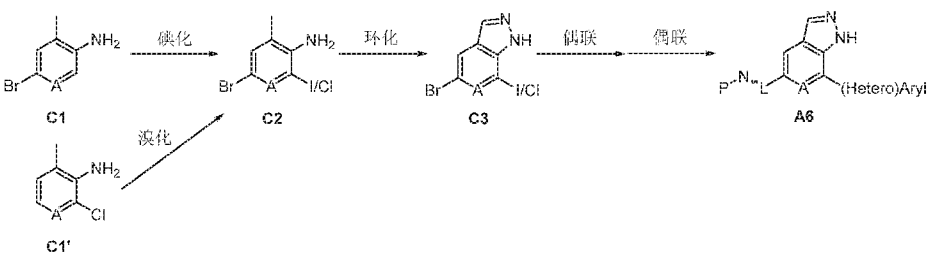
A6 也可以按照方法 B 所述路线合成，先由 B2 通过 Buchwald 偶联反应得到 B3，然后乙酰化、环化和偶联反应从而得到中间体 A6。

方法 B：



A6 还可以按照方法 C 所述路线合成，C1 或 C1'先分别经过碘化或溴化，再环化得到 C3。根据合成所需，含碘的 C3 可与(杂)芳基硼酸（或酯）通过 Suzuki 偶联，然后再与（$(RO)_2B$-）L~N-P 进行第二次偶联，从而得到 A6；也可由含溴的 C3 先和（$(RO)_2B$-）L~N-P 进行第一次偶联，再与(杂)芳基硼酸（或酯）进行第二次偶联得到 A6。

方法 C：



实施例

本发明通式(I)所述的化合物或其可药用的盐的制备，可通过以下实施例中所述的示例性方法以及本领域技术人员所用的相关公开文献操作完成，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

化合物的结构是通过核磁共振（NMR）或质谱（MS）来确定的。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 或 Varian Oxford-300 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO-d_6），氘代氯仿（$CDCl_3$），氘代甲醇（CD_3OD），内标为四甲基硅烷（TMS），化学位移是以 10^{-6}ppm 作为单位给出。

MS 的测定用 Agilent SQD(ESI)质谱仪（生产商：Agilent，型号：6210）或 Shimadzu SQD(ESI)质谱仪（生产商：Shimadzu，型号：2020）。

HPLC 的测定使用安捷伦 1200 DAD 高压液相色谱仪(Sunfire C18 ,150×4.6mm ,5μm，色谱柱）和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪（Gimini C18 150×4.6mm，5μm 色谱柱）。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋 GF254 硅胶板，薄层色谱法（TLC）使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm ~ 0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm ~ 0.5mm 硅胶板。

柱层析一般使用青岛海洋 200 ~ 300 目硅胶为载体。

本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH&Co.KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio)、北京耦合化学品等公司。

实施例中如无特殊说明，反应均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用北京佳维科创科技有限公司 GCD-500G 高纯氢气发生器和 BLT-2000 中压氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-SP 型微波反应器。

实施例中如无特殊说明，反应的温度为室温，温度范围是 20°C - 30°C。

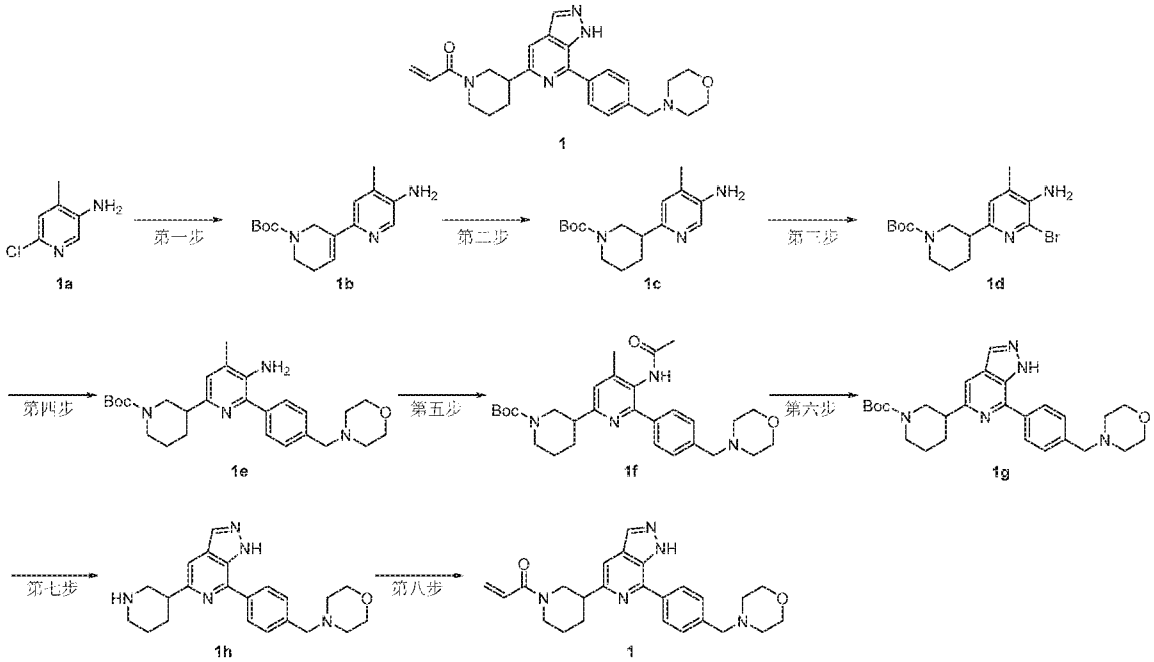
实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂的体系有 A：二氯甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂的体系包括 A :二氯

甲烷和甲醇体系；B：石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和酸性或碱性试剂等进行调节。

实施例 1

1-(3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步

叔-丁基 5-氨基-4-甲基-5',6'-二氢-[2,3'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯

将化合物 6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 **1a**（ 568mg ，4.0mmol ）、叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯（ 1.22g ，4.0mmol ）、碳酸铯（ 3.8g ，12mmol ）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷加合物（ 146mg ，0.2mmol ）、1,4-二氧六环（ 30mL ）和水（ 7mL ）混合，除氧，氮气保护下加热回流 16 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（ 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 到 2/1 ）得到目标产物叔-丁基 5-氨基-4-甲基-5',6'-二氢-[2,3'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 **1b**（ 401mg ，黄色油状物 ），产率 :34%。

MS m/z(ESI):290[M+1]

第二步

叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 5-氨基-4-甲基-5',6'-二氢-[2,3'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸酯 **1b**（ 401mg ，0.45mmol ）、钯炭（ 106mg ）和乙醇（ 100mL ）混合，除氧，氢气气氛下室温搅拌 16 小时。过滤 ,减压脱溶得到目标产物叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1c**（ 400mg ，

黄色油状物）粗品，不经过其他纯化直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI):292[M+1]

第三步

叔-丁基 3-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1c**（400mg，粗品）、N-溴代丁二酰亚胺（244mg，1.4mmol）和二氯甲烷（5mL）在 0°C 混合后，0°C 下搅拌 1 小时。加饱和碳酸氢钠（10mL），用二氯甲烷（20mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 6/1），得到目标产物叔-丁基 3-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1d**（290mg，棕色油状物），产率：两步 57%。

MS m/z(ESI):370[M+1]

第四步

叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 3-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1d**（300mg，0.81mmol）、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉（295mg，0.97mmol）、碳酸铯（792mg，2.4mmol）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷加合物（50mg，0.2mmol）、1,4-二氧六环（15mL）和水（5mL）混合，除氧，氮气保护下加热回流 16 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 到 1/1）得到目标产物叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1e**（300mg，黄色油状物），产率：80%。

MS m/z(ESI):467[M+1]

第五步

叔-丁基 3-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 3-(5-氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1e**（300mg，0.64mmol）、乙酸酐（130mg，1.3mmol）和无水甲苯（20mL）混合，加热到 100°C，搅拌 14 小时。冷却至室温，减压脱溶，得到目标产物叔-丁基 3-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1f**（350mg，黄色粘稠油状物）粗品，不经过其他纯化直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI):509[M+1]

第六步

叔-丁基 3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-羧酸酯

将混合物叔-丁基 3-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-(吗啉代甲基)苯基)吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯 **1f**(350mg ,粗品)、乙酸酐(208mg ,2.0mmol)、乙酸钾(87mg ,0.88mmol)和苯(20mL)加热到 78°C，趁热加入亚硝酸异戊酯（117mg，1.0mmol）搅拌 18 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物溶于用水（5mL）和乙醇（15mL）的混合物，然后加入氢氧化锂一水合物（100mg），常温搅拌 2 小时。减压脱溶，残余物分散于水（10mL）的混合物中，用乙酸乙酯（50mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 到 1/2），得到目标产物叔-丁基 3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-羧酸酯 **1g**（130mg，黄色固体），产率：两步 40%。

MS m/z(ESI):478[M+1]

第七步

4-(4-(5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲基)吗啉

将化合物叔-丁基 3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-羧酸酯 **1g**（130mg，0.27mmol）、三氟乙酸（3mL）和二氯甲烷（3mL）混合后，室温下搅拌 14 小时。加饱和碳酸氢钠（30mL），用二氯甲烷（50mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），得到目标产物 4-(4-(5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲基)吗啉 **1h**（100mg，黄色粘稠油状物），产率：98%。

MS m/z(ESI):378[M+1]

第八步

1-(3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

将化合物 4-(4-(5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲基)吗啉 **1h**（0.15g，0.40mmol）、烯丙酰氯（91mg，0.56mmol）、固体碳酸氢钠（86mg，0.86mmol）、水（5mL）和四氢呋喃（15mL）混合，在常温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），得到目标产物 1-(3-(7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 **1**（20mg，白色固体），产率：23%。

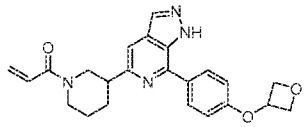
MS m/z(ESI):432[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ8.30 - 8.22 (m, 3H), 7.77 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.79 (m, 0.5H), 4.52 (m, 2.5H), 4.17 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.84 (m, 2H),

3.53 (dd, *J* = 13.3, 11.0 Hz, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.29 - 2.98 (m, 3H), 2.93 - 2.78 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 1.78 - 1.62 (m, 1H)。

实施例 2

1-(3-(7-(4-(噁丁环-3-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



2

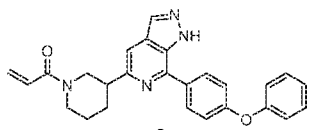
参照实施例 1 的操作步骤合成实施例 2，但在第四步中用 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(噁丁环-3-氧基)苯基)-1,3,2-二噁硼戊环取代 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉。

MS m/z(ESI):405[M+1]

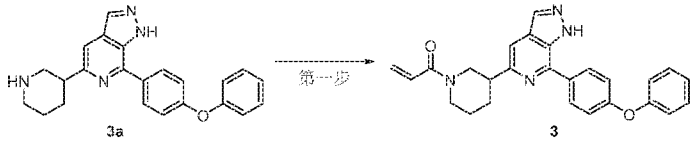
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ11.04 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 16.6, 10.7 Hz, 1H), 6.31 (t, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 27.8, 10.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 4.89 - 4.74 (m, 2.5H), 4.70 (d, *J* = 11.4 Hz, 0.5H), 4.29 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 4.05 (d, *J* = 13.3 Hz, 0.5H), 3.51 (t, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.20 (dd, *J* = 29.8, 16.8 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 2.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.14 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.71 (s, 1H)。

实施例 3

1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



3



3a 3

参照实施例 1 中第一步至第七步的操作步骤合成 **3a**，但在第四步中用(4-苯氧基苯基)硼酸取代 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉。

MS m/z(ESI):371[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD)δ8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.8, 4.2 Hz, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 3.68 (d, *J*

= 10.1 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 11.6 Hz, 3H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.17 - 1.92 (m, 3H)。

第一步

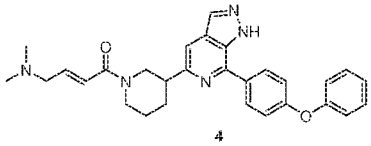
将化合物7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶**3a**（0.13g，0.40mmol）、烯丙酰氯（34mg，0.37mmol）、固体碳酸氢钠（63mg，0.75mmol）、水（5mL）和四氢呋喃（15mL）混合，在常温下搅拌2小时。用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 10/1），得到目标产物1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮**3**（120mg，白色固体），产率：83%。

MS m/z(ESI):425[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ10.81 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.38 - 6.26 (m, 1H), 5.69 (dd, *J* = 25.2, 10.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 0.5H), 4.71 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 4.30 (d, *J* = 13.5 Hz, 0.5H), 4.05 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5H), 3.57 - 3.48 (m, 0.5H), 3.28 - 3.12(m, 2H), 2.84 - 2.74(m, 0.5H), 2.25 - 2.16(m, 1H), 2.11 - 2.0(s, 1H), 1.95 - 1.85(m, 1H), 1.75 - 1.65(m, 1H)。

实施例 4

(*E*)-4-(二甲氨基)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮



4

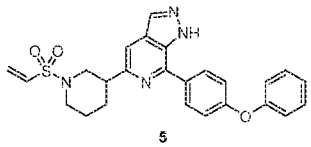
将化合物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **3a**（100mg，0.28mmol）、(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸（53mg，0.32mmol）、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（154mg，0.41mmol）、三乙胺（82mg，0.81mmol）和N,N-二甲基甲酰胺（15mL）混合，在常温下搅拌 3 小时。减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 =30/1 到 10/1），得到目标产物(*E*)-4-(二甲氨基)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮 **4**（45mg，白色固体），产率：33%。

MS m/z(ESI):482[M+1]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)δ13.55 (brs, 1H), 8.26 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.06 (m, 5H), 6.59 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 5H), 2.21 (s, 7H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.70 - 1.50 (m, 1H)。

实施例 5

7-(4-苯氧基苯基)-5-(1-(乙烯基磺酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶



5

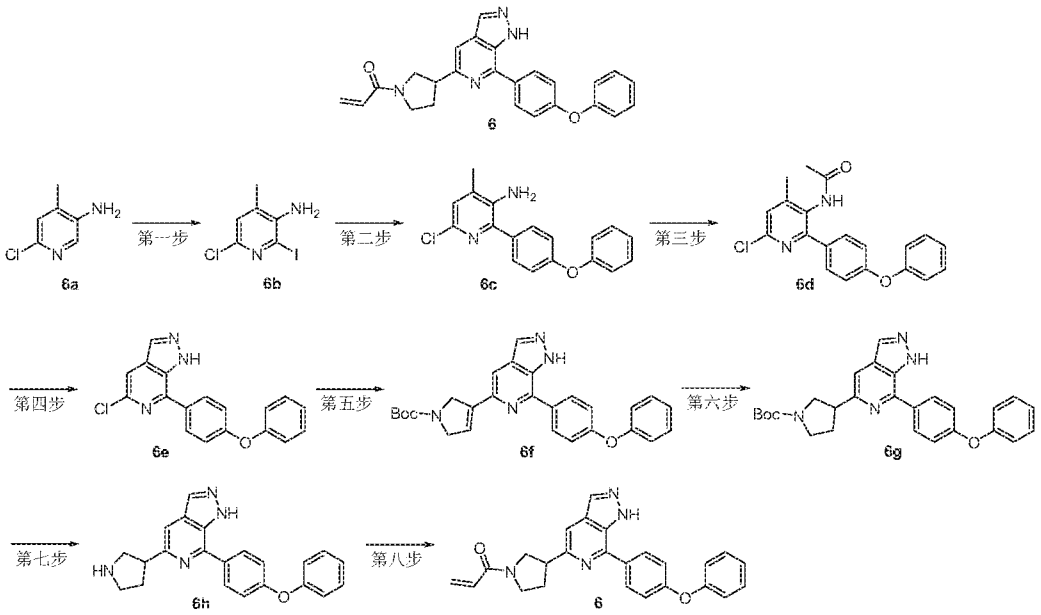
将化合物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **3a**（100mg，0.27mmol）、2-氯乙磺酰氯（52mg，0.32mmol）、三乙胺（82mg，0.81mmol）和二氯甲烷（3mL）混合，在常温下搅拌 1 小时。减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 到 1/3），得到目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(1-(乙烯基磺酰)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **5**（20mg，白色固体），产率：16%。

MS m/z(ESI):461[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ8.21 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 7.9, 6.4 Hz, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.7, 9.9 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.75 - 3.79 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 2H), 1.65 - 1.50(m, 2H)。

实施例 6

1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步

6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺

将化合物 6-氯-4-甲基吡啶-3-胺 **6a**（6.75g，47.3mmol）、N-碘代丁二酰亚胺（12.95g，57.6mmol）和 N,N-二甲基甲酰胺（100mL）在 0°C 混合后，室温下搅拌 15 小时。加水（100mL），用乙酸乙酯（150mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1），得到目标产物 6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺 **6b**（6.5g，黄色固体），产率：47%。

MS m/z(ESI):269[M+1]

第二步

6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-胺

利用 6-氯-2-碘-4-甲基吡啶-3-胺 **6b**（3.0g，11.2mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1e** 的合成方法合成，得到目标产物 6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-胺 **6c**（3.5g，黄色固体），产率：100%。

MS m/z(ESI):311[M+1]

第三步

N-(6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-基)乙酰胺

利用 6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-胺 **6c**（3.5g，11.2mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1f** 的合成方法合成，得到目标产物 N-(6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-基)乙酰胺 **6d**（4.0g，黄色固体），产率：100%。

MS m/z(ESI):353[M+1]

第四步

5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

利用 N-(6-氯-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)吡啶-3-基)乙酰胺 **6d**（3.4g，9.6mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1g** 的合成方法合成，得到目标产物 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **6e**（1.5g，黄色固体），产率：40%。

MS m/z(ESI):322[M+1]

第五步

叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸酯

利用 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **6e**（850mg，2.64mmol）和叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸酯（1.95g，6.6mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1b** 的合成方法合成，得到目标产物叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸酯 **6f**（700mg，黄色固体），产率：58%。

MS m/z(ESI):455[M+1]

第六步

叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯

利用叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸酯 **6f**（700mg，1.54mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1c** 的合成方法合成，得到目标产物叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **6g**（270mg，黄色固体），产率：39%。

MS m/z(ESI):457[M+1]

第七步

7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

利用叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **6g**（250mg，0.327mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1h** 的合成方法合成，得到目标产物叔-丁基 7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **6h**（95mg，黄色固体），产率：82%。

MS m/z(ESI):357[M+1]

第八步

1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

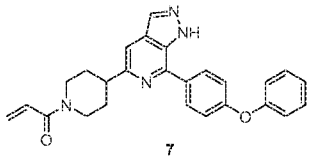
利用 7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **6h**（95mg，0.267mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1** 的合成方法合成，得到目标产物 1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 **6**（45mg，黄色固体），产率：82%。

MS m/z(ESI):411[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)δ10.86 (brs, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 11.5, 8.7 Hz, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.58 - 6.36 (m, 2H), 5.71 (ddd, *J* = 14.7, 10.0, 2.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 4.00 - 3.60 (m, 4H), 2.58 - 2.30 (m, 2H)。

实施例 7

1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



7

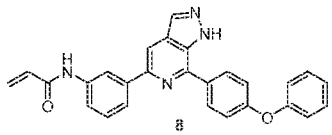
参照实施例 6 的操作步骤合成实施例 7，但在第五步中用叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯取代叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-羧酸酯

MS m/z(ESI):371[M+1]

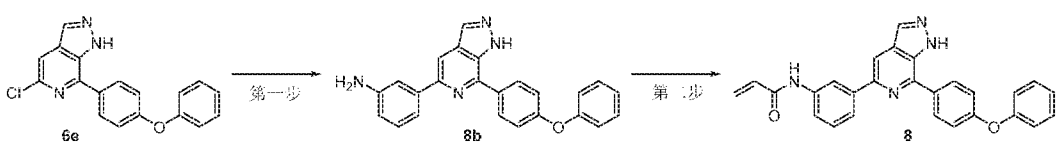
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ13.65(s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 - 8.08(m, 2H), 7.57 - 7.44(m, 3H), 7.23 - 7.11(m, 5H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.13(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.02 - 3.12(m, 2H), 2.83 - 2.77(m, 1H), 2.02 - 1.99(m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 2H)。

实施例 8

N-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙烯酰基酰胺



8



6e 8b 8

第一步

3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯胺

利用 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶（100mg，0.34mmol）和(3-氨基苯基)硼酸 **6e**（51mg，0.37mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1b** 的合成方法合成，得到目标产物 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯胺 **8b**（80mg，灰色固体），产率：68%。

MS m/z(ESI):379[M+1]

第二步

N-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙烯酰基酰胺

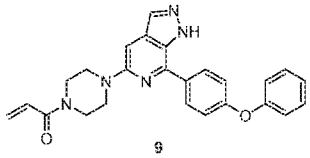
利用 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯胺 **8b**（80mg，0.21mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1** 的合成方法合成，得到 N-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)苯基)丙烯酰基酰胺 **8**（13mg，黄色固体），产率：15%。

MS m/z(ESI):433[M+1]

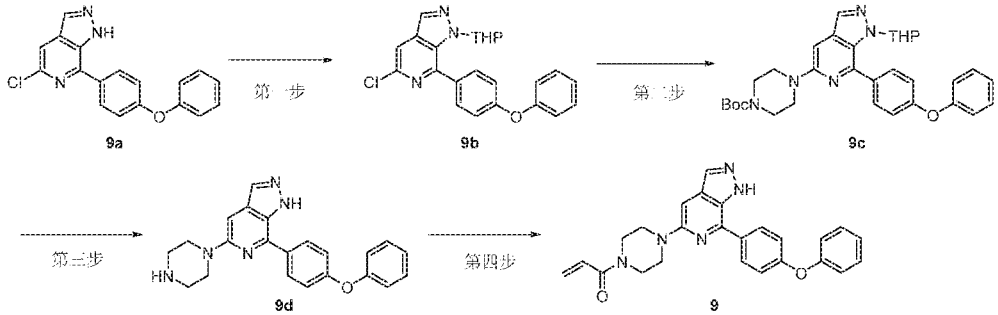
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ13.82 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 3H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.43 (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 5H), 6.50 - 6.46 (m, 1H), 6.31 - 6.27 (m, 1H), 5.79 - 5.77 (m, 1H)。

实施例 9

1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮



9



第一步

5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

将化合物 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **9a**（500mg，1.56mmol），3,4-二氢-2H-吡喃（393mg，4.68mmol）和二氯甲烷（20mL）在 0°C 混合后加入对甲苯磺酸（50mg，0.29mmol），室温下搅拌 15 小时。加饱和碳酸氢钠溶液（10mL），用二氯甲烷（20mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 =5/1），得到目标产物 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **9b**（350mg，淡黄色固体），产率：55%。

MS m/z(ESI): 406[M+1]

第二步

叔-丁基 4-(7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-羧酸酯

将化合物 5-氯-7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **9b**（350mg，0.864mmol），叔-丁基哌嗪-1-羧酸酯（344mg，1.73mmol），碳酸铯（562mg，1.73mmol），(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基乙基苯基)]氯化钯(II)-甲基-叔-丁基醚加合物（68mg，0.09mmol）和 1,4-二氧六环（20mL）混合，除氧，氮气保护下在 150°C 微波加热 5 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 =20/1）得到目标产物叔-丁基 4-(7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-羧酸酯 **9c**（50mg，黄色油状物），产率：18%。

MS m/z(ESI):556[M+1]

第三步

7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

将化合物叔-丁基 4-(7-(4-苯氧基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-羧酸酯 **9c**（50mg，0.0899mmol）和二氯甲烷（3mL）混合后加入氯化氢的乙醇溶液（4M，1mL，4mmol），然后室温下搅拌 14 小时。减压脱溶，得到目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **9d**（粗品，淡黄色固体），该粗品未经其他纯化直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI):372[M+1]

第四步

1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮

利用 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **9d**（粗品）为原料，参照实施例 1 中 **1** 的合成方法合成，得到 1-(4-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)

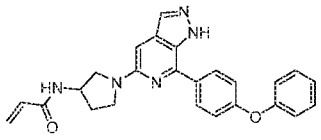
哌嗪-1-基)丙-2-烯-1-酮 9（10mg，近白色固体），产率：两步 26%。

MS m/z(ESI):426[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$)δ10.62 (s,1H),8.02(t,*J* = 18.6 Hz,3H),7.42(t,*J* = 7.9 Hz, 2H),7.16(dd,*J* = 31.1,8.2 Hz,5H),6.89 (s,1H),6.66(dd,*J* =16.8,10.5 Hz,1H),6.47 - 6.29 (m,1H),5.78(d,*J* = 10.6 Hz,1H),3.89 (d,*J* =51.8 Hz,4H),3.61(d,*J* = 30.3 Hz,4H)。

实施例 10

N-(1-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-3-基)丙烯酰基酰胺



10

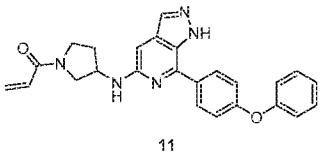
参照实施例 9 的操作步骤合成实施例 10，但在第二步中用叔-丁基吡咯烷-3-基氨基甲酸酯取代叔-丁基哌嗪-1-羧酸酯。

MS m/z(ESI):426[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.42 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 3H), 7.41 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (dt, *J* = 8.6, 7.7 Hz, 4H), 6.57 (s, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.9, 1.2 Hz, 1H), 6.21 - 5.84 (m, 2H), 5.68 (dd, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.92 - 3.56 (m, 4H), 2.43 (dd, *J* = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H)。

实施例 11

1-(3-((7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)氨基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



11

参照实施例 9 的操作步骤合成实施例 11，但在第二步中用叔-丁基 3-氨基吡咯烷-1-羧酸酯取代叔-丁基哌嗪-1-羧酸酯。

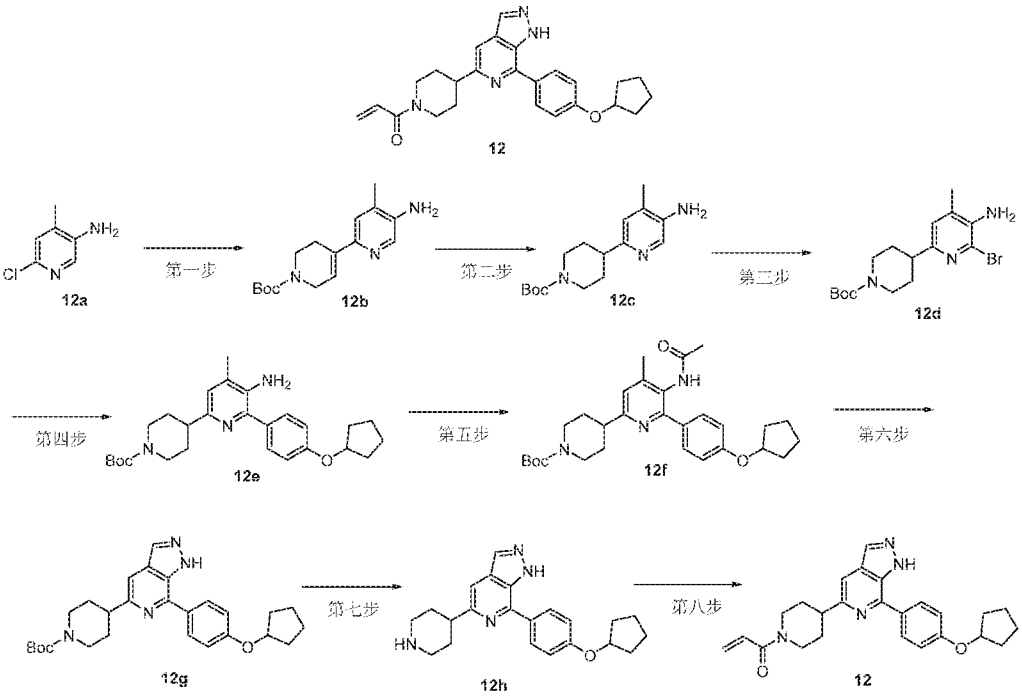
MS m/z(ESI):426[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 - 7.93 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 - 7.06 (m, 4H), 6.65 (ddd, *J* = 27.4, 24.5, 16.1 Hz, 2H), 6.29 (ddd, *J* = 16.9, 7.6, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (ddd, *J* = 16.4, 10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.44 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H),

3.78 (dt, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 25.3, 14.2, 6.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 3H)。

实施例 12

1-(4-(7-(4-(吡啶-2-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



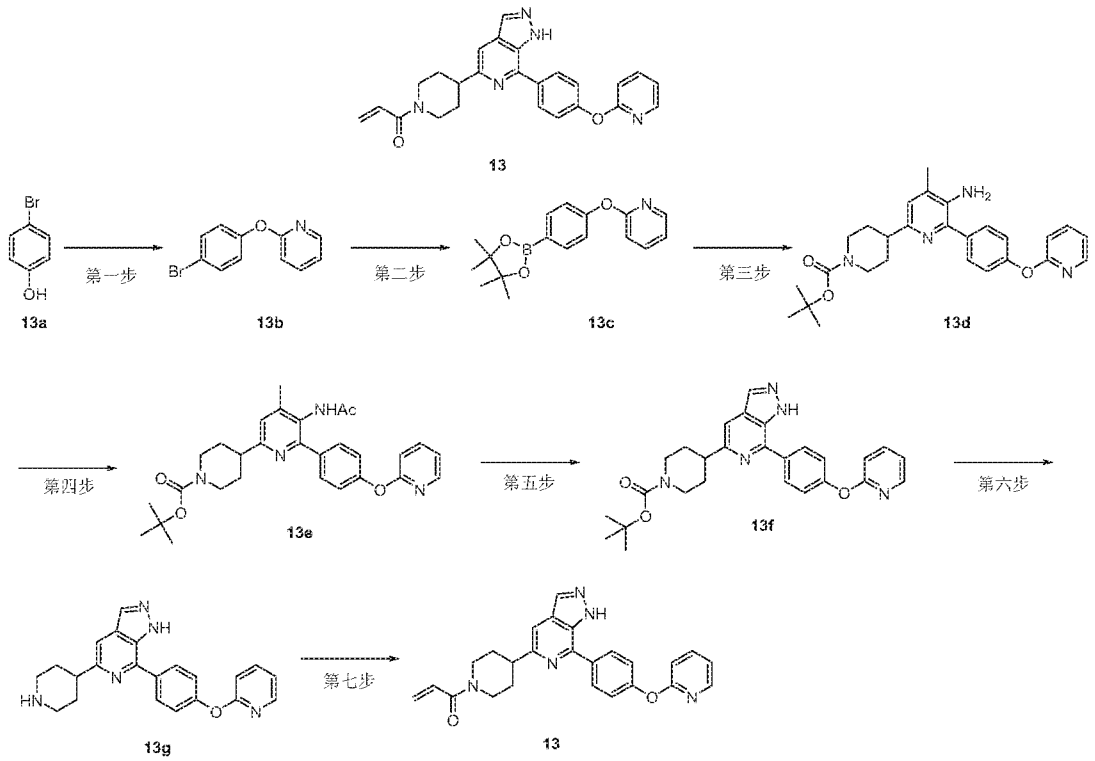
参照实施例 1 的操作步骤合成实施例 12，但在第一步中用叔-丁基 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯代替叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯，并在第四步中用 4,4,5,5-四甲基-2-(4-(噁丁环-3-氧基)苯基)-1,3,2-二噁硼戊环取代 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉。

MS m/z (ESI):417[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 16.7, 2.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 4.93 (dd, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.80 (s, 1H), 1.99 (dd, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 4H), 1.83 - 1.55 (m, 8H)。

实施例 13

1-(4-(7-(4-(吡啶-2-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步

2-(4-溴苯氧基)吡啶

将化合物 4-溴苯酚 **13a**(5.00g ,28.9mmol)、2-溴吡啶(4.60g ,28.9mmol)、铜粉(184mg，2.89mmol)、碘化亚铜（ 550mg，2.89mmol)、碳酸钾（ 11.9g，86.7mmol）和 N-甲基哌啶-2-酮（ 30mL）混合，加热到 150°C 下搅拌 15 小时。冷却到室温后加水（ 90mL），用二氯甲烷（ 80mL×3 ）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（ 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ），得到目标产物 2-(4-溴苯氧基)吡啶 **13b**（ 2.60g，淡黄色油 ），产率：36%。

MS m/z (ESI): 250, 252[M+1]

第二步

2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯氧基)吡啶

将化合物 2-(4-溴苯氧基)吡啶 **13b**（ 1.3g，5.24 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)（ 1.59g，6.28mmol)、乙酸钾（ 1.03g，10.50mmol)、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（ 380mg，0.524mmol）和 1,4-二氧六环（ 70mL）混合，除氧，氮气保护下在 90°C 加热 15 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（ 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得到目标产物 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯氧基)吡啶 **13c**（ 1.30g，黄色油状物），产率：79%。

MS m/z (ESI):298[M+1]

第三步至第七步

1-(4-(7-(4-(吡啶-2-氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

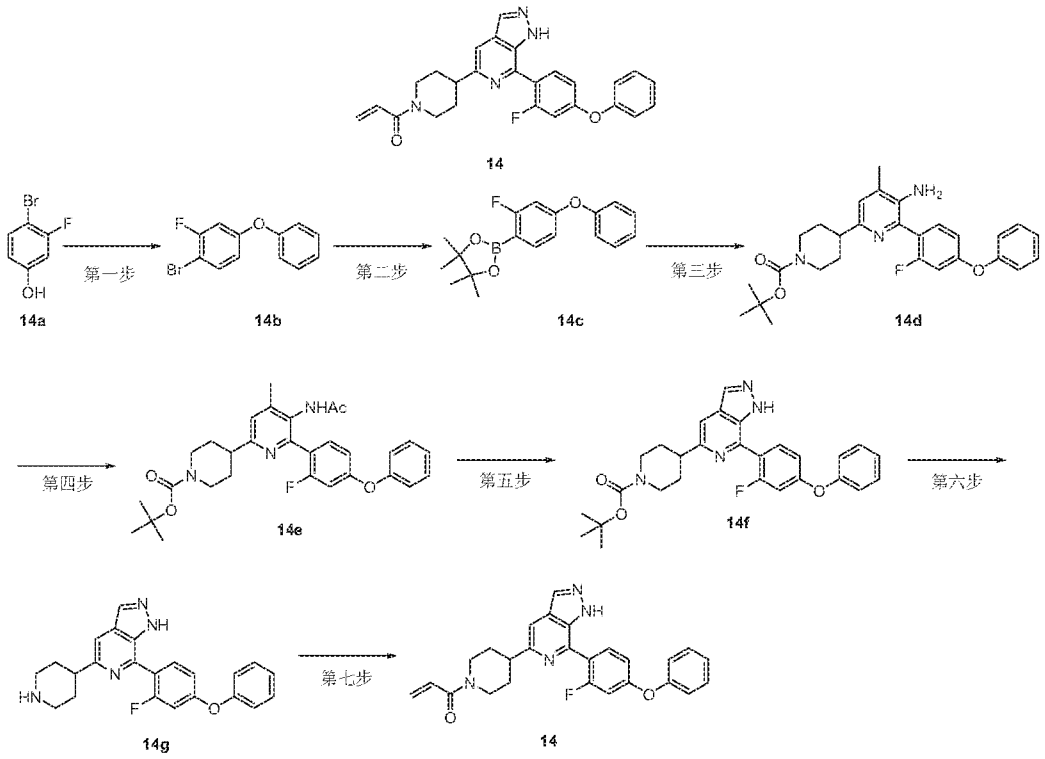
参照实施例 1 中第四步至第八步的操作步骤合成 **13**，但在第三步中用 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯氧基)吡啶和叔-丁基 4-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯取代 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉和叔-丁基 3-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯。

MS m/z(ESI):426[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (dt, *J* = 19.0, 8.5 Hz, 4H), 6.24 (dd, *J* = 16.8, 1.4 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.93 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.91 (s, 2H)。

实施例 14

1-(4-(7-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步

1-溴-2-氟-4-苯氧基苯

将化合物 3-氟-4-溴苯酚 **14a**（3.00g，15.7mmol）、苯硼酸（3.82g，31.4mmol）、乙酸铜（2.85g，15.7mmol）、三乙胺（4.8g，47.1mmol）分子筛（5g）和二氯甲烷（120mL）

混合，室温下搅拌 15 小时。过滤除去分子筛，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1），得到目标产物 1-溴-2-氟-4-苯氧基苯 **14b**（3.30g，白色固体），产率：78%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H)。

第二步

2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环

利用 1-溴-2-氟-4-苯氧基苯（3.30g，12.3mmol）为原料，参照实施例 12 中 **12c** 的合成方法合成，得到 2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环 **13c**（1.40g，淡黄色固体），产率：36%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 10.7, 2.2 Hz, 1H), 1.37 (s, 12H)。

第三步至第七步

1-(4-(7-(2-氟-4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

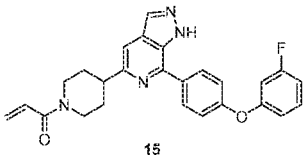
参照实施例 1 中第四步至第八步的操作步骤合成 **14**，但在第三步中用 2-(2-氟-4-苯氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环和叔-丁基 4-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯取代 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吗啉和叔-丁基 3-(5-氨基-6-溴-4-甲基吡啶-2-基)哌啶-1-羧酸酯。

MS m/z(ESI):443[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 (s, 1H), 7.75 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 27.5, 14.2, 6.4 Hz, 2H), 6.23 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.21 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.89 (td, J = 12.2, 5.3 Hz, 2H)。

实施例 15

1-(4-(7-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



15

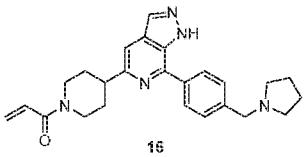
参照实施例 14 的操作步骤合成实施例 15，但在第一步中用对溴苯酚和间氟苯硼酸取代 3-氟-4-溴苯酚和苯硼酸。

MS m/z(ESI):443[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.38 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 6.8, 5.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.18 (s, 2H), 1.99 - 1.84 (m, 2H)。

实施例 16

1-(4-(7-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



16

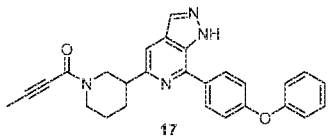
参照实施例 13 中第四步至第八步的操作步骤合成实施例 16，但用 1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯甲基)吡咯烷代替 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯氧基)吡啶作为原料。

MS m/z(ESI):416[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 6.85 (dd, J = 16.8, 10.7 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.36 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, J = 15.4, 7.7, 3.7 Hz, 1H), 3.00 - 2.80 (m, 5H), 2.13 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.04 - 1.81 (m, 6H)。

实施例 17

1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)哌啶-1-基)丁-2-炔-1-酮



17

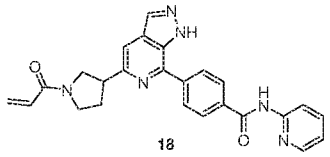
参照实施例 4 的操作步骤合成实施例 17，但用丁-2-炔酸代替(E)-4-(二甲氨基)丁-2-烯酸。

MS m/z(ESI):416[M+1]

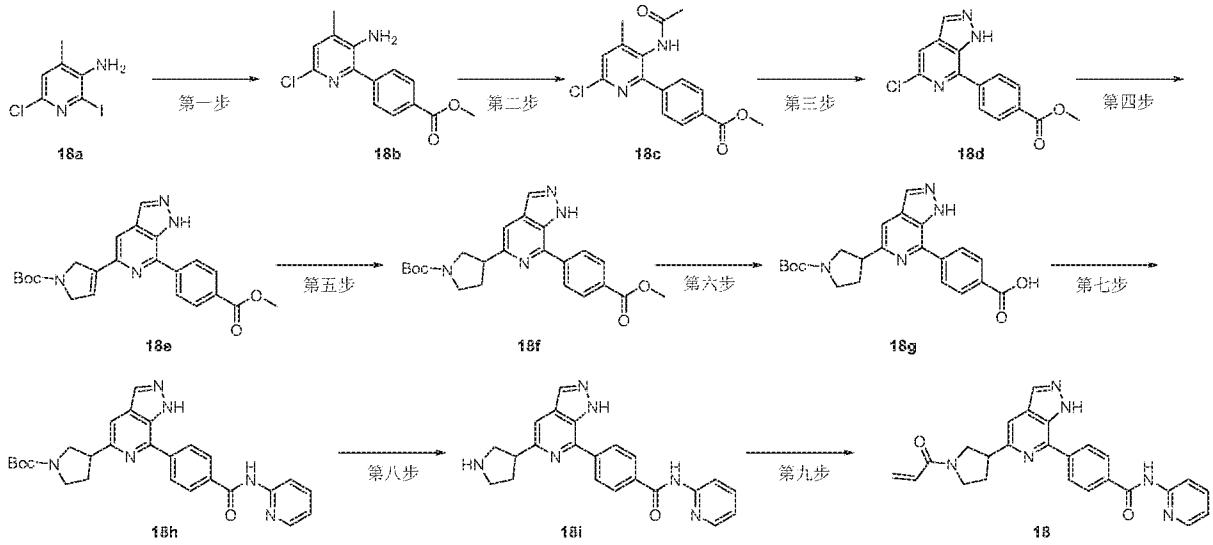
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.41 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 0.5H), 3.28 (s, 0.5H), 3.24 - 3.16 (m, 0.5H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.86 (m, 0.5H), 2.23 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.88 (m, 5H), 1.80 - 1.58 (m, 1H)。

实施例 18

4-(5-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯酰胺



18



18a 18b 18c 18d 18e 18f 18g 18h 18i 18

第一步至第五步

叔-丁基 3-(7-(4-(甲酯基<甲氧羰基>)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯

参照实施例 6 中第二步至第六步的操作步骤合成 **18f** ,但在第一步中用甲基 4-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)苯酸酯取代(4-苯氧基苯基)硼酸。

MS m/z (ESI):423[M+1]

第六步

4-(5-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲酸

将化合物叔-丁基 3-(7-(4-(甲酯基<甲氧羰基>)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **18f**（422mg，1.0mmol）、氢氧化锂（52mg，10.0mmol）、水（10mL）和四氢呋喃（10mL）混合，室温下搅拌 14 小时。用 1M 的稀盐酸将反应液调节到 pH= 6，用二氯甲烷（50mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶得到目标产物 4-(5-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲酸 **18g**（300mg，粗品），该产品未经其他纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI):409[M+1]

第七步

叔-丁基 3-(7-(4-(吡啶-2-基氨基甲酰)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯

将化合物 4-(5-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯甲酸 18g（204mg，0.5mmol）、三乙胺（194mg，3.0mmol）和二氯甲烷（20mL）混合后加入 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧三磷酸-2,4,6-三氧化物（477mg，1.5mmol）并在常温下搅拌 14 小时。然后向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液（10mL）并用二氯甲烷（50mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶后的残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 =20/1），得到目标产物叔-丁基 3-(7-(4-(吡啶-2-基氨基甲酰)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **18h**（80mg，黄色固体），产率：33%。

MS m/z (ESI):485[M+1]

第八步

N-(吡啶-2-基)-4-(5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯酰胺

利用叔-丁基 3-(7-(4-(吡啶-2-基氨基甲酰)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯（80mg，0.17mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1h** 的合成方法合成，得到 N-(吡啶-2-基)-4-(5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯酰胺 **18i**（50mg，粗品）。

MS m/z (ESI):385[M+1]

第九步

4-(5-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯酰胺

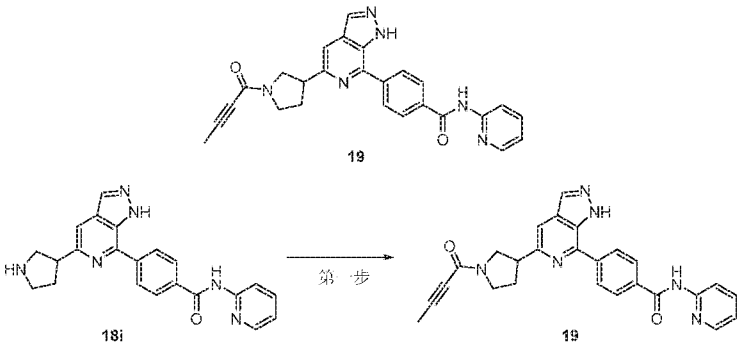
利用 N-(吡啶-2-基)-4-(5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯酰胺 **18i**（50mg，0.13mmol）为原料，参照实施例 1 中 **1** 的合成方法合成，得到目标产物 4-(5-(1-丙烯酰吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯酰胺 **18**（12mg，黄色固体），产率：12%。

MS m/z (ESI):439[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$) δ 11.13 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.93 - 6.79 (m, 1H), 6.51 (tdd, *J* = 16.8, 12.4, 8.0 Hz, 2H), 5.78 - 5.66 (m, 1H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 4.03 - 3.60 (m, 4H), 2.46 (dt, *J* = 32.0, 7.5 Hz, 2H)。

实施例 19

4-(5-(1-(丁-2-炔酰)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯酰胺



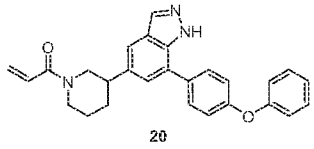
将化合物 N-(吡啶-2-基)-4-(5-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)苯酰胺 **18i**（384mg，1.0mmol）、丁-2-炔酰氯（113mg，1.1mmol）、固体碳酸氢钠（232mg，3.0mmol）、水（4mL）和四氢呋喃（16mL）混合，在常温下搅拌 1 小时。用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 20/1），得到目标产物 4-(5-(1-(丁-2-炔酰)吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-7-基)-N-(吡啶-2-基)苯酰胺 **19**（72mg，白色固体），产率：16%。

MS m/z(ESI):439[M+1]

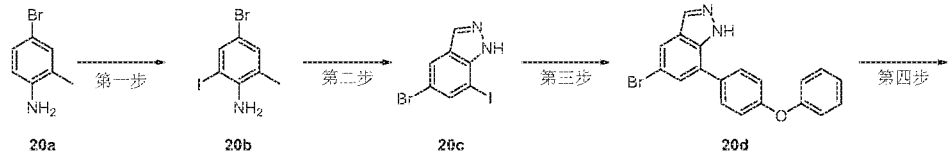
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 8.47 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 4H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 10.9, 7.4 Hz, 0.5H), 3.95 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 0.5H), 2.63 - 2.36 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 20.4 Hz, 3H)。

实施例 20

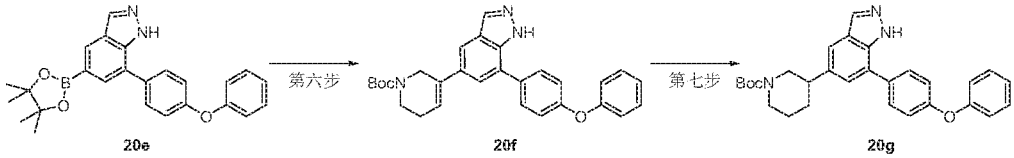
1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮



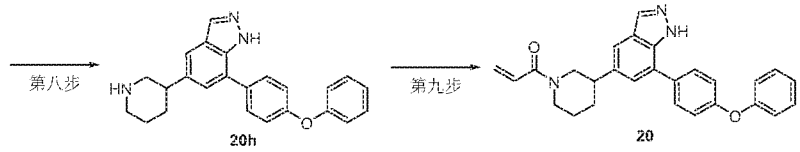
20



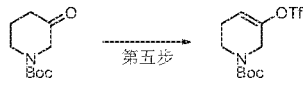
20a 20b 20c 20d



20e 20f 20g



20h 20



20i 20j

第一步

4-溴-2-碘-6-甲基苯胺

将化合物 4-溴-2-甲基苯胺 **20a**（5g，26.87mmol）、N-碘代丁二酰亚胺（6.05g，26.87mmol）、对甲苯磺酸（0.5g，2.91mmol）和乙腈（100mL）在室温混合后，搅拌 3 小时。加饱和碳酸氢钠（50mL），用乙酸乙酯（50mL×2）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1），得到目标产物 4-溴-2-碘-6-甲基苯胺 **20b**（3.5g，白色固体），产率：42%。

MS m/z(ESI):312, 314[M+1]

第二步

5-溴-7-碘-1H-吲唑

将化合物 4-溴-2-碘-6-甲基苯胺 **20b**（3.5g，11.2mmol）、乙酸（45mL）和水（2.1mL）在室温下混合后，加入亚硝酸钠（851mg，12.3mmol）。在室温下继续搅拌 1 小时后，加入水（200mL），用饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH=9，然后用乙酸乙酯（200mL×2）萃取，有机相合并后，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1），得到目标产物 5-溴-7-碘-1H-吲唑 **20c**（2.5g，棕色固体），产率：69%。

MS m/z(ESI):323, 325[M+1]

第三步

5-溴-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑

将化合物 5-溴-7-碘-1H-吲唑 **20c**（2.0g，6.2mmol）、(4-苯氧基苯基)硼酸（1.46g，6.8mmol）、碳酸铯（4.04g，12.4mmol）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（453mg，0.62mmol）、1,4-二氧六环（50mL）和水（10mL）混合，除氧，氮气保护在 100°C 下加热 12 小时。冷却至室温，加入水（100mL），然后用乙酸乙酯（100mL×2）萃取。有机相合并后，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 30/1）得到目标产物 5-溴-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑 **20d**（1.6g，白色固体），产率：71%。

MS m/z(ESI):365, 367[M+1]

第四步

7-(4-苯氧基苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吲唑

将化合物 5-溴-7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑 **20d**（730mg，2mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二噁硼戊环)（1.22g，4.0mmol）、乙酸钾（589mg，6mmol）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（146mg，0.2mmol）和 1,4-二氧六环（20mL）混合，除氧，氮气保护在 90°C 下加热 12 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 =5/1）得到目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吲唑 **20e**（480mg，白色固体），产率：34%。

MS m/z(ESI):413[M+1]

第五步

叔-丁基 5-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯

将化合物叔-丁基 3-羰基哌啶-1-羧酸酯 **20i**（10g，50mmol）溶于四氢呋喃（200mL）中，氮气保护并冷却至-78°C，然后加入二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液（2M，30mL）。在此温度下搅拌 1 小时后，加入 N-苯基-二(三氟甲磺酰亚胺)（19.6g，55mmol），然后逐渐升高到室温并继续搅拌 3 小时。用水（5mL）将反应淬灭，然后将反应混合物倒入水（300mL）中，并用乙酸乙酯（300mL×2）萃取。有机相合并后，减压脱溶得到目标产物叔-丁基 5-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **20j**（4.8g，棕色油状物），产率：29%。

^{1}H NMR (400 MHz,$CDCl_3$): δ 5.97-5.89 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.34- 2.26 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

第六步

叔-丁基 5-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯

将化合物目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-1H-吲唑 **20e**（2.3g，5.58mmol）、叔-丁基 5-(((三氟甲基)磺酰)氧代)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **20j**（2.8g，8.37mmol）、碳酸铯（3.6g，11.16mmol）、[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯（408mg，0.2mmol）、1,4-二氧六环（80mL）和水（16mL）混合，除氧，氮气保护在 100°C 下加热 12 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物分散到水（50mL）中，然后用乙酸乙酯（300mL×2）萃取。有机相合并后，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 20/1）得到目标产物叔-丁基 5-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **20f**（2.2g，白色固体），产率：85%。

MS m/z(ESI):468[M+1]

第七步

叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 5-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸酯 **20f**（1.4g，2.99mmol）、钯炭（400mg）和甲醇（30mL）混合，除氧，氢气气氛下室温搅拌 16 小时。过滤、减压、脱溶得到目标产物叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯 **20g**（1.3g，棕色油状物），产率 92%。

MS m/z(ESI):470[M+1]

第八步

7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吲唑

将化合物叔-丁基 3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-羧酸酯 **20g**（1.1g，2.3mmol）溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液（1M，25mL，25mmol）中，室温下搅拌 12 小时。减压、脱溶得到目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吲唑 **20h**（1.1g，黄色固体），产率 100%。

MS m/z(ESI):370[M+1]

第九步

1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

将化合物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(哌啶-3-基)-1H-吲唑 **20h**（500mg，1.23mmol）、烯丙酰氯（111mg，1.23mmol）、固体碳酸氢钠（210mg，2.46mmol）、水（12.5mL）和四氢呋喃（12.5mL）混合，在常温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲

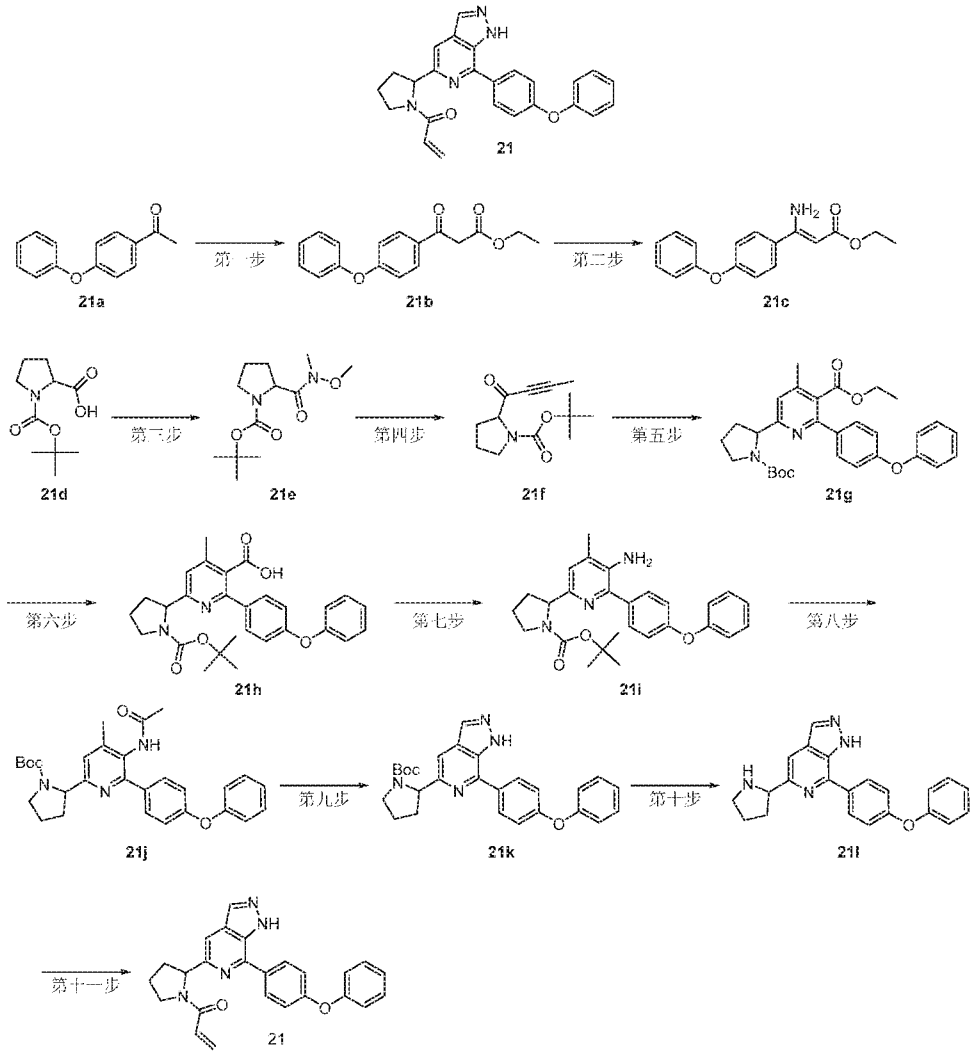
醇 = 20/1），得到目标产物 1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 **20**（20mg，白色固体），产率：40%。

MS m/z(ESI):424[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.77 - 5.64 (m, 1H), 4.86 (dd, *J* = 45.3, 12.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 1H), 2.21 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 1H)。

实施例 21

1-(2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



第一步

3-羰基-3-(4-苯氧基苯基)丙酸乙酯

将混合物 1-(4-苯氧基苯基)乙酮 **21a**（4.24g，20mmol）、氢化钠（60%，2.0g，50mmol）和甲苯（30mL）加热到 90°C，然后加入化合物碳酸二乙酯（5.9g，50mmol，将上述反应混合物回流搅拌 45 分钟。冷却至室温，用饱和氯化铵溶液将反应物调至中性并用乙酸乙酯（100mL×3）萃取。将有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 100/1），得到目标产物 3-羰基-3-(4-苯氧基苯基)丙酸乙酯 **21b**（4.0g，白色固体），产率：50%。

MS m/z(ESI):283[M-1]

第二步

乙基(Z)-3-氨基-3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰酸酯

将化合物 3-羰基-3-(4-苯氧基苯基)丙酸乙酯 **21b**（2.84g，10.0mmol）、甲酸铵（3.15g，50.0mmol）、分子筛（2.0g）和乙醇（50mL）混合后，加热回流 16 小时。冷却至室温后，过滤，滤液减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1），得到目标产物乙基(Z)-3-氨基-3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰酸酯 **21c**（1.8g，白色固体），产率：64%。

MS m/z(ESI):284[M+1]

第三步

叔-丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯

将化合物(叔-丁氧基羰基)脯氨酸 **21d**（5g，23mmol）、甲氧基甲氨盐酸盐（2.5g，25mmol）、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯（9.7g，25mmol）、二异丙基乙基胺（11.5mL，69mmol）和二氯甲烷（100mL）混合，在常温下搅拌 15 小时。减压脱溶，残余物溶于乙酸乙酯（200mL）后用饱和食盐水洗涤。有机相减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 到 1/1），得到目标产物叔-丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯 **21e**（5.7g，无色油状物），产率：96%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.78 - 4.57 (m, 1H), 3.77 (d, J = 25.5 Hz, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.46 (d, J = 17.8 Hz, 9H)。

第四步

叔-丁基 2-(丁-2-炔酰)吡咯烷-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰)吡咯烷-1-羧酸酯 **21e**（3.5g，13.5mmol）溶于四氢呋喃（100mL）中。冷却到-78°C 后，逐滴加入丙炔溴化镁溶液（0.5M，54mL，27mmol）。滴加完成后，逐渐升温到室温并继续搅拌 15 小时。反应完成后，加入饱和氯化铵溶液淬灭，减压脱溶。残余物用乙酸乙酯（200mL）稀释，并用饱和食盐水洗涤。有

机相减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1），得到目标产物叔-丁基 2-(丁-2-炔酰)吡咯烷-1-羧酸酯 **21f**（2.45g，无色油状物），产率：78%。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.33 (ddd, *J* = 13.9, 8.7, 4.8 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.33 - 2.12 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.03 - 1.80 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 19.1 Hz, 9H)。

第五步

乙基 6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸酯

将化合物乙基(Z)-3-氨基-3-(4-苯氧基苯基)丙烯酰酸酯 **21c**（980mg，3.5mmol）、叔-丁基 2-(丁-2-炔酰)吡咯烷-1-羧酸酯 **21f**（907mg，3.8mmol）、乙酸铵（267mg，3.5mmol）和乙醇（30mL）混合，在 100°C 下加热搅拌 15 小时。反应完成后，冷却至室温，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1），得到目标产物乙基 6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸酯 **21g**（540mg，黄色固体），产率：31%。

MS m/z(ESI):503[M+1]

第六步

6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸

将化合物乙基 6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸酯 **21g**（140mg，0.28mmol）、氢氧化钠（1.1g，28mmol）、水（5mL）和乙醇（8mL）混合后，加热到 88°C 并继续搅拌 15 小时。反应完成后，用盐酸调节至 pH=3，然后用乙酸乙酯（100mL）萃取。有机相减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 =20/1），得到目标产物 6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸 **21h**（130mg，无色油状物），产率：90%。

MS m/z(ESI):475[M+1]

第七步

叔-丁基 2-(5-氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

将化合物 6-(1-(叔-丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-4-甲基-2-(4-苯氧基苯基)尼古丁酸 **21h**（130mg，0.27mmol）、叠氮磷酸二苯酯（98mg，0.324mmol）、三乙胺（36mg，0.324mmol）和乙腈（10mL）混合，在氩气气氛下 90°C 加热搅拌 5 小时。冷却至室温后，加入水（2mL），然后再次在氩气气氛下 90°C 加热 1 小时。反应完成后，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 =1/1），得到目标产物叔-丁基 2-(5-氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)

吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **21i**（60mg，无色油状物），产率：60%。

MS m/z(ESI):446[M+1]

第八步

叔-丁基 2-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯

将化合物叔-丁基 2-(5-氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **21i**（80mg，0.18mmol）、乙酸酐（37mg，0.36mmol）和甲苯（10mL）混合，在 90°C 下加热搅拌 15 小时。冷却到室温后，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 5/1），得到目标产物叔-丁基 2-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **21j**（44mg，无色油状物），产率：50%。

MS m/z(ESI):488[M+1]

第九步

叔-丁基 2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯

将混合物叔-丁基 2-(5-乙酰氨基-4-甲基-6-(4-苯氧基苯基)吡啶-2-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **21j**（44mg，0.09mmol）、乙酸酐（28mg，0.27mmol）、乙酸钾（12mg，0.12mmol）和苯（20mL）加热到 78°C，趁热加入亚硝酸异戊酯（17mg，0.14mmol）搅拌 18 小时。冷却至室温，减压脱溶，残余物溶于用水（5mL）和乙醇（15mL）的混合物，然后加入氢氧化锂一水合物（100mg），常温搅拌 2 小时。减压脱溶，残余物分散于水（10mL）的混合物中，用乙酸乙酯（50mL×3）萃取。有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 到 1/2），得到目标产物叔-丁基 2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **21k**（10mg，黄色固体），产率：24%。

MS m/z(ESI):457[M+1]

第十步

7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

将化合物叔-丁基 2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-羧酸酯 **20k**（10mg，0.02mmol）、二氯甲烷（5mL）和氯化氢的乙醇溶液（4M，1mL，4mmol）混合。室温下搅拌 2 小时。减压脱溶，得到目标产物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **21l**（5mg，粗品）。该产品未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI):357[M+1]

第十一步

1-(2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

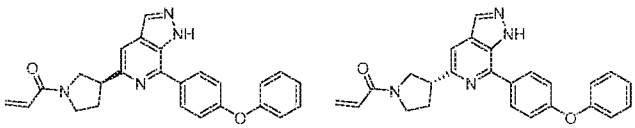
将化合物 7-(4-苯氧基苯基)-5-(吡咯烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 **20l**（5mg，粗品）、烯丙酰氯（2mg，0.02mmol）、固体碳酸氢钠（20mg，0.24mmol）、水（10mL）和四氢呋喃（20mL）混合，在常温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯（20mL×3）萃取，有机相合并后用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化（二氯甲烷/甲醇 = 20/1），得到目标产物 1-(2-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 **21**（1mg，白色固体），产率：17%。

MS m/z(ESI):411[M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.19 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 12.4, 8.7 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz,1.5H), 6.80 (dd, *J* = 16.8, 10.5 Hz, 0.5H), 6.39 (dd, *J* = 16.9, 10.1 Hz, 0.5H), 6.24 (m, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.4, 1.9 Hz, 0.5H), 5.53 (dd, *J* = 10.3, 2.0 Hz, 0.5H), 5.46 (s, 1H), 5.36 (t, *J* = 4.7 Hz, 0.5H), 4.09 (d, *J* = 6.3 Hz, 0.5H), 4.00 - 3.85 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 0.5H), 2.49 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H)。

实施例 22

(S)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 **22a** 和 (R)-1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 **22b**



22a 22b

将化合物 1-(3-(7-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 **6**（1.34g）用手性制备液相色谱（手性柱：CHIRALCEL OD-H；规格：0.46cm I.D. × 15cm L；流动相：正己烷/乙醇=70/30；流速：1.0mL/min；温度：35°C），得到两个旋光异构体（保留时间为 7.428 分钟的组分，0.61g；保留时间为 10.601 分钟的组分，0.70g）。这两个旋光异构体分别对应 **22a** 和 **22b**，但其绝对构型尚未确定。

BTK 的活性抑制测试

使用体外激酶检测实验评估本发明的化合物对 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)活性的影响

实验方法概述如下：

使用 Promega 公司的 ADP-Glo™ 激酶检测试剂盒，通过检测激酶反应中所产生的 ADP 水平来测定 BTK 的体外活性。在激酶检测实验中，激酶消耗 ATP 将底物磷酸化，同时产成 ADP。ADP-Glo 试剂将终止激酶反应并且将剩余的 ATP 完全消耗，最后加入激酶检测试剂，将 ADP 转化为新的 ATP。检测试剂中的萤光素酶在 ATP 和 O_2 参与下能够催化荧光素，产生氧化型的荧光素、AMP 并且产生光量子，从而将化学信号转为光信号(Luminecence)。光信号的强度与激酶反应中 ADP 产生量呈正相关，从而能够定量检测激酶 BTK 的活性。

所有检测实验均在 23°C 恒温进行，使用 Corning 3674 白色 384 孔检测板，激酶 BTK(全长 His-Tag)由公司内部表达纯化，激酶底物为多肽(4:1 Glu,Tyr)(购自 SignalChem)和 ATP(Sigma)，使用酶标仪 EnVision(Perkin Elmer)读取光信号。检测缓冲液包括 40mM Tris-HCl(pH 7.5)、10mM $MgCl_2$(Sigma)、2mM $MnCl_2$(Sigma)、0.05mM DTT(Sigma)和 0.01% BSA(Sigma)；将激酶 BTK 使用检测缓冲液配制为 1.6ng/uL 浓度的激酶反应溶液；底物反应溶液包括 0.2mg/mL 多肽底物和 50uM ATP。

化合物 IC_{50} 由 10 个浓度点通过以下公式计算。先将化合物在 100% DMSO 中溶解稀释至 1mM，然后用 DMSO 进行 3 倍的系列稀释至最低浓度为 0.05uM，每个浓度点再使用检测缓冲液稀释 40 倍。向 384 孔检测板中先添加 1uL 系列浓度的化合物溶液和 2uL 激酶反应溶液，混合均匀后室温避光孵育 30 分钟；随后加入 2uL 底物反应溶液，反应总体积为 5uL，将反应混合物在室温避光反应 60 分钟；随后加入与反应等体积的 5uL ADP-Glo™ 试剂终止反应，混合均匀后室温放置 40 分钟；最后加入 10uL 激酶检测试剂，室温避光放置 30 分钟，然后在 Envision 上读取数值。

抑制百分率基于以下公式计算：

抑制% = [1-($RLU_{化合物}$-RLU_{min})/(RLU_{max}-RLU_{min})]X100

其中 $RLU_{化合物}$ 为给定化合物浓度下的冷光读数，RLU_{min} 为不加入激酶的情况下的冷光读数，RLU_{max} 为不加入化合物的情况下的冷光读数。通过使用 Excel 中 XLfit 程序来计算化合物的 IC_{50}。

化合物编号	IC_{50}(nM)	化合物编号	IC_{50}(nM)
1	B	2	B
3	A	4	A
5	A	6	A
7	A	8	A

9	A	10	A
11	A	12	A
13	A	14	A
15	A	16	C
17	B	18	A
19	B	20	A
21	A	22a	A
22b	A		

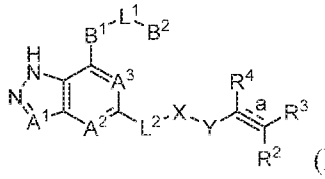
A< 100nM；B = 100 至 500nM；C> 500nM

结论：本发明的化合物对 Bruton 酪氨酸激酶（BTK）的活性具有明显的抑制效应。

5

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(I)

其中：

A^1、A^2和A^3各自独立地选自CR^1或N；

B^1独立地选自C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^1所取代；

B^2独立地选自H、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^2所取代；

L^1独立地选自-C_{0-2}烷基-、-CR^5R^6-、-C_{1-2}烷基(R^5)(OH)-、-C(O)-、-CR^5R^6O-、-OCR^5R^6-、-SCR^5R^6-、-CR^5R^6S-、-NR^5-、-$NR^5C(O)$-、-$C(O)NR^5$-、-NR^5CONR^6-、-CF_2-、-O-、-S-、-$S(O)_m$-、-$NR^5S(O)_2$-或-$S(O)_2NR^5$-；

L^2独立地选自-C_{0-4}烷基-、-C(O)-、-O-、-NR^7-、-$NR^7C(O)$-或-$NR^7S(O)_2$-；

X独立地选自C_{0-4}烷基、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^3所取代；

Y独立地选自-C(O)-、-$NR^8C(O)$-、-$S(O)_m$-或-$NR^8S(O)_m$-；

R^1独立地选自H、D、C_{0-4}烷基、卤素或氰基；

键≡为双键或三键；

当键≡为双键，R^2、R^3和R^4各自独立地选自H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^4所取代；当键≡为三键，R^3和R^4不存在，R^2独立地选自H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^4所取代；其中R^3和R^2或R^3和R^4可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环；

R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、D、C_{0-8}烷基、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^5所取代；

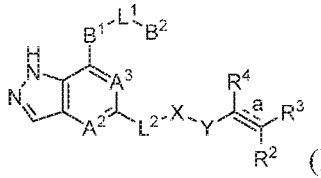
G^1、G^2、G^3、G^4和G^5各自独立地选自H、D、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^9、-$OC(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$C(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)R^9$、-NR^9R^{10}、-$NR^9C(O)R^{10}$、-$NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_mR^{10}$或-$NR^9S(O)_mR^{10}$，其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个选自D、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元杂环基、-OR^{12}、-$OC(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)R^{12}$、

$-NR^{12}R^{13}$、$-NR^{12}C(O)R^{13}$、$-NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$、$-S(O)_mR^{12}$、$-NR^{12}S(O)_mR^{13}$的取代基所取代；

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C1-C6杂烷基、C_{3-8}环烷基、3-8元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且

m为1或2。

2. 根据权利要求1所述的一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(II)

其中：

A^2和A^3各自独立地选自CH或N；

B^1独立地选自C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^1所取代；

B^2独立地选自H、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^2所取代；

L^1独立地选自-C_{0-2}烷基-、$-CR^5R^6-$、-C_{1-2}烷基(R^5)(OH)-、-C(O)-、$-CR^5R^6O-$、$-OCR^5R^6-$、$-SCR^5R^6-$、$-CR^5R^6S-$、$-NR^5-$、$-NR^5C(O)-$、$-C(O)NR^5-$、$-NR^5CONR^6-$、$-CF_2-$、-O-、-S-、$-S(O)_m-$、$-NR^5S(O)_2-$或$-S(O)_2NR^5-$；

L^2独立地选自-C_{0-4}烷基-、-C(O)-、-O-、$-NR^7-$、$-NR^7C(O)-$或$-NR^7S(O)_2-$；

X独立地选自C_{0-4}烷基、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^3所取代；

Y独立地选自-C(O)-、$-NR^8C(O)-$、$-S(O)_m-$或$-NR^8S(O)_m-$；

键$\equiv$为双键或三键；

当键$\equiv$为双键，R^2、R^3和R^4各自独立地选自H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^4所取代；当键$\equiv$为三键，R^3和R^4不存在，R^2独立地选自H、D、氰基、卤素、烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^4所取代；其中R^3和R^2或R^3和R^4可与其连接的碳原子共同形成一可含有杂原子的环；

R^5、R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、D、C_{0-8}烷基、C_{3-8}环基、3-8元杂环基、芳基或杂芳基，其中所述烷基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个G^5所取代；

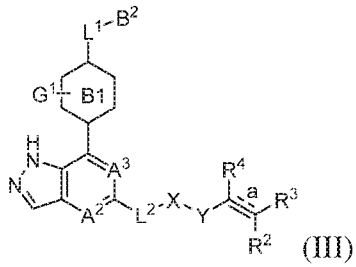
G^1、G^2、G^3、G^4和G^5各自独立地选自H、D、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、环

基、杂环基、芳基、杂芳基、-OR^9、-$OC(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)OR^{10}$、-$C(O)NR^9R^{10}$、-$C(O)R^9$、-NR^9R^{10}、-$NR^9C(O)R^{10}$、-$NR^9C(O)NR^{10}R^{11}$、-$S(O)_mR^{10}$或-$NR^9S(O)_mR^{10}$，其中所述烷基、烯基、炔基、环基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个选自 D、卤素、氰基、C_{1-8}烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元杂环基、-OR^{12}、-$OC(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)NR^{12}R^{13}$、-$C(O)R^{12}$、-$NR^{12}R^{13}$、-$NR^{12}C(O)R^{13}$、-$NR^{12}C(O)NR^{13}R^{14}$、-$S(O)_mR^{12}$、-$NR^{12}S(O)_mR^{13}$的取代基所取代；

R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}各自独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C1-C6 杂烷基、C_{3-8}环烷基、3-8 元单环杂环基、单环杂芳基或单环芳基；且

m 为 1 或 2。

3. 根据权利要求 1-2 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



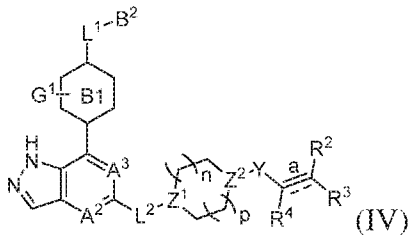
(III)

其中：

B^1为苯环或六元杂芳环；

A^2、A^3、B^2、L^1、L^2、X、Y、键 ⩫、R^2、R^3、R^4和G^1的定义如权利要求 1-2 中所述。

4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(IV)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：



(IV)

其中：

Z^1和Z^2各自独立地选自 C(R^a)或 N；

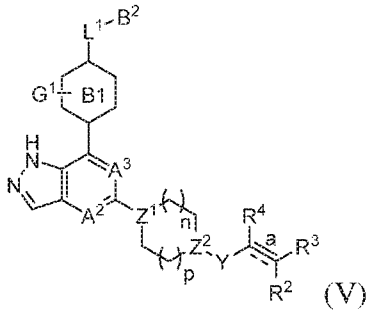
R^a为 H 或烷基；

n 和 p 各自独立地选自 0、1 或 2；

A^2、A^3、B^1、B^2、L^1、L^2、Y、键 ⩫、R^2、R^3、R^4和G^1的定义如权利要求 1-3 中所

述。

5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其为通式(V)所述的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐：

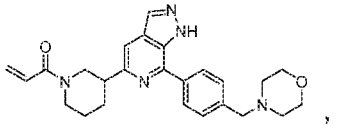
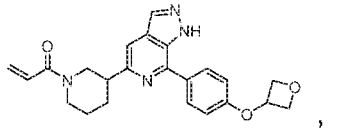


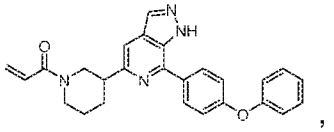
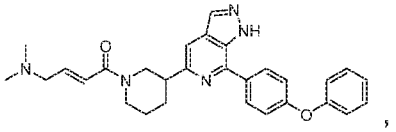
(V)

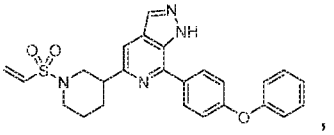
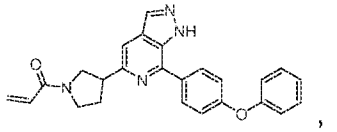
其中：

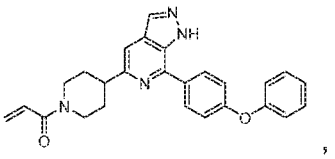
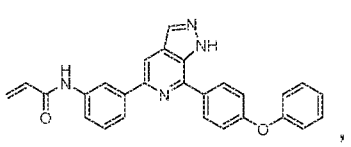
A^2、A^3、B^1、B^2、L^1、Y、键 、R^2、R^3、R^4、G^1、Z^1、Z^2、n 和 p 的定义如权利要求 1-4 中所述。

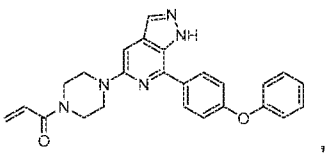
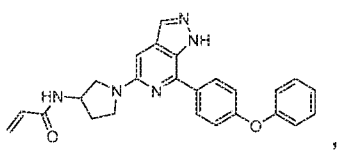
6. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，其中该化合物为：

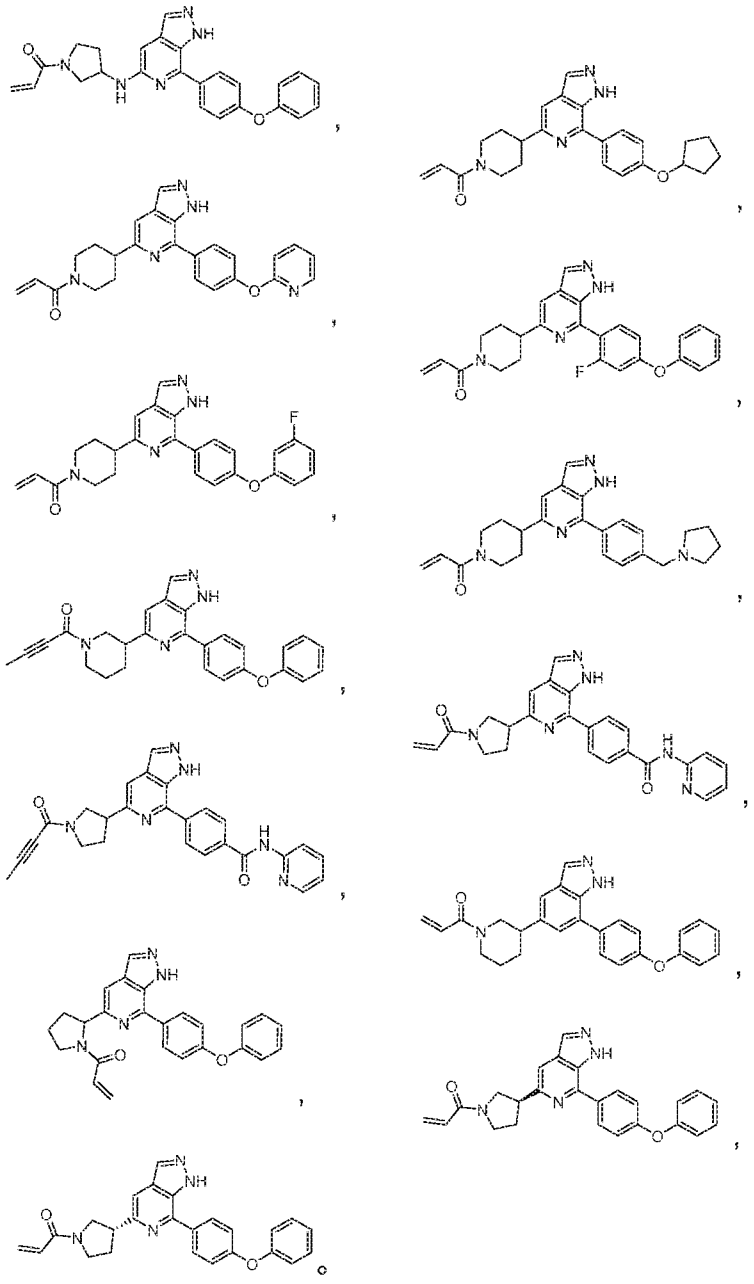
，，

，，

，，

，，

，，



7. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐及药学上可接受的载体，稀释剂和赋形剂。

8. 根据权利要求 1 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 7 所述的药物组合物在制备 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)抑制剂中的用途。

9. 根据权利要求 1 任意一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、其混合物形式、及其可药用的盐，或根据权利要求 8 所述的药物组合物在制备治疗和/或预防肿瘤与炎症等疾病的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/112605

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/437 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; C07D 487/-; A61K 31/-; A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, VEN, CNABS, SIPOABS, DWPI, EPODOC, STN (reg, Caplus, Mapat): cancer, tumor, imidazopyridin+, indazoles, azaindazole, inflammation, search on structural formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011058025 A1 (HOFFMANN LA ROCHE), 19 May 2011 (19.05.2011), description, table 1, embodiments 109-114, and claims 1-36	1-9
X	CN 101107250 A (REDDY (US) THERAPEUTICS INC.), 16 January 2008 (16.01.2008), abstract, description, table 2, pages 32-33, and claim 1	1-9
X	WO 2015048689 A1 (PHARMACYCLICS INC.), 02 April 2015 (02.04.2015), description, embodiments, and claims	1-9
X	WO 2007117465 A2 (ABBOTT LAB et al.), 18 October 2007 (18.10.2007), description, embodiments F.1.48 and F.1.52	1-9
X	WO 2015004533 A2 (ZENITH EPIGENETICS CORP.), 15 January 2015 (15.01.2015), claims, and description, embodiments	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 February 2017 (28.02.2017)	23 March 2017 (23.03.2017)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao	Authorized officer **LIU, Fang**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/112625

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2011058025 A1	19 May 2011	CA 2780018 C	20 October 2015
		JP 5572715 B2	13 August 2014
		CN 102712642 B	12 August 2015
		CN 102712642 A	03 October 2012
		MX 2012005225 A	25 July 2012
		US 8828990 B2	09 September 2014
		JP 2013510818 A	28 March 2013
		CA 2780018 A1	19 May 2011
		HK 1172328 A1	15 July 2016
		KR 20130029756 A	25 March 2013
		ES 2567168 T3	20 April 2016
		RU 2515541 C2	10 May 2014
		EP 2499143 B1	16 March 2016
		US 2011086840 A1	14 April 2011
		RU 2012122366 A	20 December 2013
		KR 101447789 B1	06 October 2014
CN 101107250 A	16 January 2008	WO 2006073610 A8	08 September 2006
		KR 20070118068 A	13 December 2007
		CA 2588627 A1	13 July 2006
		MX 2007007704 A	14 September 2007
		WO 2006073610 A2	13 July 2006
		AU 2005323311 A1	13 July 2006
		WO 2006073610 A3	04 January 2007
		US 2006128729 A1	15 June 2006
		EP 1814885 A2	08 August 2007
		EP 1814885 A4	16 December 2009
		JP 2008520749 A	19 June 2008
WO 2015048689 A1	02 April 2015	WO 2015048689 A8	07 May 2015
		KR 20160062103 A	01 June 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/112625

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2012053345 A1	01 March 2012
		CN 101437519 A	20 May 2009
WO 2015004533 A2	15 January 2015	EP 3010918 A4	25 January 2017
		EP 3010917 A4	25 January 2017
		JP 2016525078 A	22 August 2016
		US 2016184273 A1	30 June 2016
		EP 3010917 A2	27 April 2016
		CN 105473581 A	06 April 2016
		CA 2915561 A1	15 January 2015
		JP 2016522246 A	28 July 2016
		CN 105492439 A	13 April 2016
		CA 2915622 A1	15 January 2015
		WO 2015004534 A3	25 June 2015
		US 2016145248 A1	26 May 2016
		WO 2015004534 A2	15 January 2015
		WO 2015004533 A3	06 August 2015
		EP 3010918 A2	27 April 2016

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/112625

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；C07D 487/04(2006.01)i；A61K 31/437(2006.01)i；A61K 31/519(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D471/-；C07D487/-；A61K31/-；A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNKI,VEN,CNABS,SIPOABS,DWPI,EPODOC,STN(reg,Caplus,Mapat),cancer,tumor,imidazopyridin＋，indazoles，azaindazole，苯并吡唑,咪唑并吡唑，炎症，癌症，肿瘤，对式I结构式进行了检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2011058025 A1 (HOFFMANN LA ROCHE) 2011年 5月 19日 (2011-05-19) 说明书表1，实施例109-114，权利要求1-36	1-9
X	CN 101107250 A (雷迪美国治疗股份有限公司) 2008年 1月 16日 (2008-01-16) 摘要，说明书表2，第32-33页，权利要求1	1-9
X	WO 2015048689 A1 (PHARMACYCLICS INC) 2015年 4月 2日 (2015-04-02) 说明书实施例，权利要求	1-9
X	WO 2007117465 A2 (ABBOTT LAB等) 2007年 10月 18日 (2007-10-18) 说明书实施例F .1.48，F.1.52	1-9
X	WO 2015004533 A2 (ZENITH EPIGENETICS CORP) 2015年 1月 15日 (2015-01-15) 权利要求，说明书实施例	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2017年 2月 28日	2017年 3月 23日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 刘芳 电话号码 (86-10)62086357

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/112625

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2011058025	A1	2011年 5月 19日	CA	2780018	C	2015年 10月 20日
				JP	5572715	B2	2014年 8月 13日
				CN	102712642	B	2015年 8月 12日
				CN	102712642	A	2012年 10月 3日
				MX	2012005225	A	2012年 7月 25日
				US	8828990	B2	2014年 9月 9日
				JP	2013510818	A	2013年 3月 28日
				CA	2780018	A1	2011年 5月 19日
				HK	1172328	A1	2016年 7月 15日
				KR	20130029756	A	2013年 3月 25日
				ES	2567168	T3	2016年 4月 20日
				RU	2515541	C2	2014年 5月 10日
				EP	2499143	B1	2016年 3月 16日
				US	2011086840	A1	2011年 4月 14日
				RU	2012122366	A	2013年 12月 20日
				KR	101447789	B1	2014年 10月 6日
CN	101107250	A	2008年 1月 16日	WO	2006073610	A8	2006年 9月 8日
				KR	20070118068	A	2007年 12月 13日
				CA	2588627	A1	2006年 7月 13日
				MX	2007007704	A	2007年 9月 14日
				WO	2006073610	A2	2006年 7月 13日
				AU	2005323311	A1	2006年 7月 13日
				WO	2006073610	A3	2007年 1月 4日
				US	2006128729	A1	2006年 6月 15日
				EP	1814885	A2	2007年 8月 8日
				EP	1814885	A4	2009年 12月 16日
				JP	2008520749	A	2008年 6月 19日
WO	2015048689	A1	2015年 4月 2日	WO	2015048689	A8	2015年 5月 7日
				KR	20160062103	A	2016年 6月 1日
				SG	11201602421V	A	2016年 4月 28日
				CA	2925124	A1	2015年 4月 2日
				JP	2016531941	A	2016年 10月 13日
				DO	P2016000071	A	2016年 9月 15日
				TW	201546061	A	2015年 12月 16日
				CN	105764896	A	2016年 7月 13日
				IL	244492	D0	2016年 4月 21日
				AU	2014324532	A1	2016年 4月 21日
				EA	201690618	A1	2016年 9月 30日
				EP	3052486	A1	2016年 8月 10日
				US	2015094319	A1	2015年 4月 2日
WO	2007117465	A2	2007年 10月 18日	JP	2009532370	A	2009年 9月 10日
				JP	5255559	B2	2013年 8月 7日
				MX	2008012482	A	2008年 10月 10日
				EP	2001480	A2	2008年 12月 17日
				WO	2007117465	A3	2008年 8月 28日
				CA	2644910	C	2014年 1月 28日
				US	8008481	B2	2011年 8月 30日
				EP	2001480	A4	2011年 6月 15日
				CA	2644910	A1	2007年 10月 18日
				US	2007282101	A1	2007年 12月 6日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/112625

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				US	2012053345	A1	2012年 3月 1日
				CN	101437519	A	2009年 5月 20日
WO	2015004533	A2	2015年 1月 15日	EP	3010918	A4	2017年 1月 25日
				EP	3010917	A4	2017年 1月 25日
				JP	2016525078	A	2016年 8月 22日
				US	2016184273	A1	2016年 6月 30日
				EP	3010917	A2	2016年 4月 27日
				CN	105473581	A	2016年 4月 6日
				CA	2915561	A1	2015年 1月 15日
				JP	2016522246	A	2016年 7月 28日
				CN	105492439	A	2016年 4月 13日
				CA	2915622	A1	2015年 1月 15日
				WO	2015004534	A3	2015年 6月 25日
				US	2016145248	A1	2016年 5月 26日
				WO	2015004534	A2	2015年 1月 15日
				WO	2015004533	A3	2015年 8月 6日
				EP	3010918	A2	2016年 4月 27日