(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103068824 B
(45)授权公告日 2017.09.08

(21)申请号 201180032707.5

(22)申请日 2011.05.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 103068824 A

(43)申请公布日 2013.04.24

(30)优先权数据
1377/CHE/2010 2010.05.17 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2012.12.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2011/052120 2011.05.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2011/145035 EN 2011.11.24

(73)专利权人 印蔻真治疗公司
地址 印度海得拉巴市
专利权人 瑞真药业公司

(72)发明人 麦亚潘·穆肃帕拉尼亚潘
斯里坎特·维斯瓦纳达
高梵达拉巨卢·巴布
斯瓦鲁普·K·V·S·瓦卡兰卡

(74)专利代理机构 上海旭诚知识产权代理有限公司 31220
代理人 郑立 田嘉嘉

(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61K 31/437(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2011020861 A1,2011.02.24,
CN 101443331 A,2009.05.27,
WO 2010017870 A1,2010.02.18,
TW 200526660 A,2005.08.16,
CN 1938302 A,2007.03.28,
WO 2008145839 A1,2008.12.04,
WO 2008145843 A1,2008.12.04,

审查员 何奕秋

权利要求书18页 说明书142页

(54)发明名称

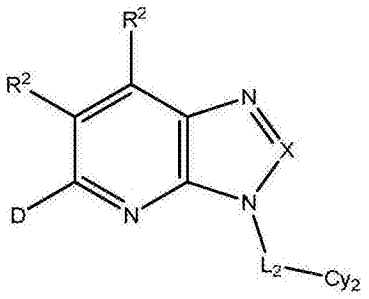
作为蛋白激酶调节剂的新型3,5-二取代-3H-咪唑并[4,5-B]吡啶和3,5-二取代-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-B]吡啶化合物

(57)摘要

本发明尤其提供了作为蛋白激酶调节剂的式IA、IIA和III的化合物、其制备方法、含有其的药物组合物和使用其治疗、预防和/或改善激酶介导的疾病或病症的方法。

CN 103068824 B

1.一种下式化合物



或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐或N-氧化物，其中

R^2为氢；

X为N；

D为经1-5个选自于卤素、未经取代的烷基、经羟基取代的烷基、经烷氧基取代的烷基或$-CONR^xR^y$的取代基取代的苯基；

每次出现的R^x和R^y独立地选自氢，未经取代的烷基，经卤素、羧基、苯基或NR'R"取代的烷基，未经取代的烯基，未经取代的环烷基，未经取代的单环杂环基，未经取代的单环杂芳基，经烷基、-C(O)R'、-NR'R"取代的单环杂芳基，$-OR^z$，$-R^zOR^z$，$-R^zC(O)OR^z$，或任两个R^x和R^y可连接形成被单环杂环基烷基、羟基取代的饱和或不饱和3-14元环或未经取代的饱和或不饱和3-14元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^z或S的一个或多个杂原子；

每次出现的R^z独立地为氢、经羟基取代的烷基、未经取代的烷基、单环杂环基；

Cy^2为双环的未经取代或经卤素取代的杂芳基；

L_2为未经取代的烷基或经未经取代的烷基取代的烷基；

每次出现的R'和R"为氢或未经取代的烷基，或者R'和R"可连接形成一个饱和或不饱和3-14元杂环；

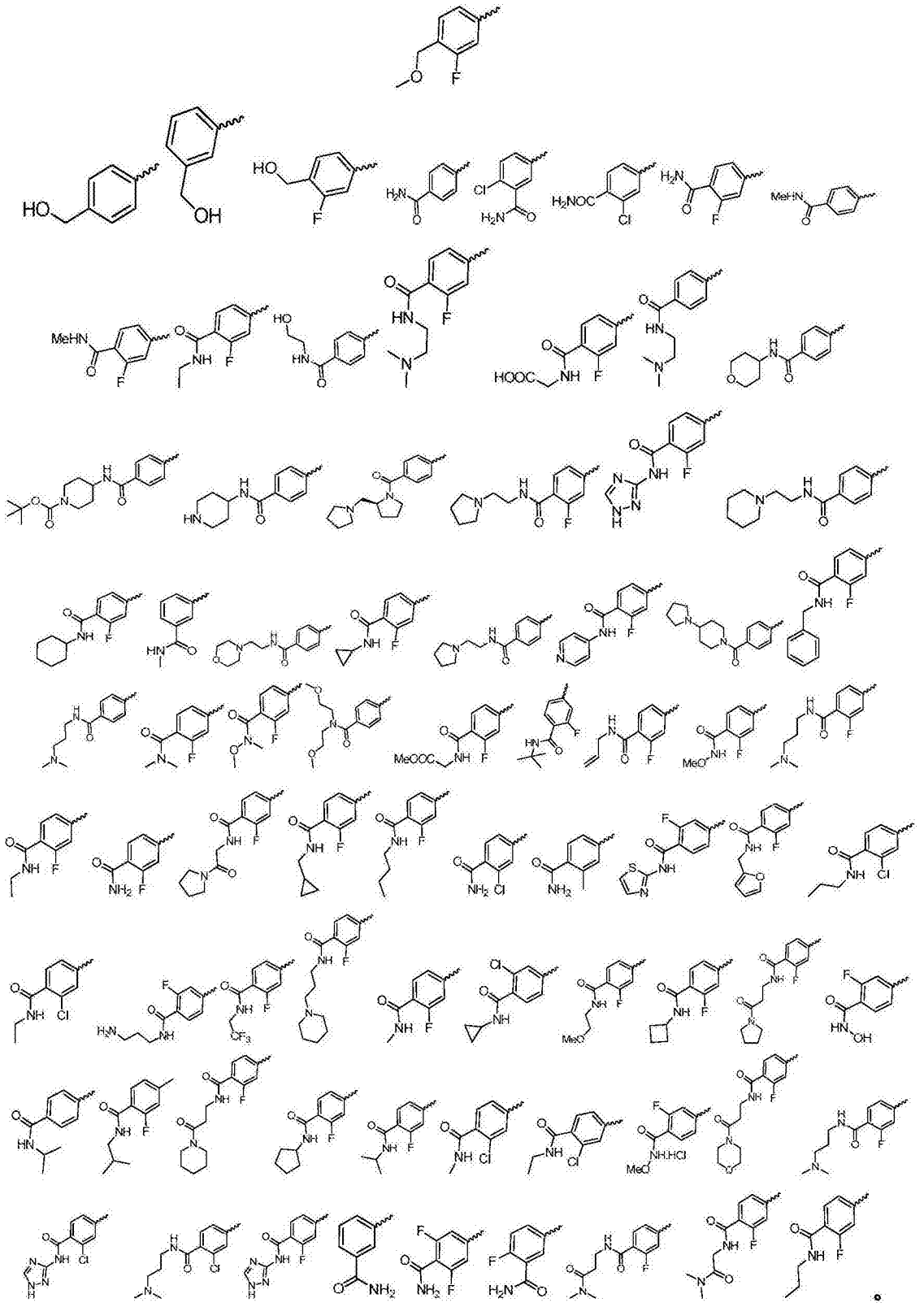
所述烷基具有1-8个碳原子，所述烯基具有2-10个碳原子，所述环烷基具有3-12个碳原子，所述杂环基是非芳香族3-15元环基团，所述杂芳基是5-14元芳环。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中

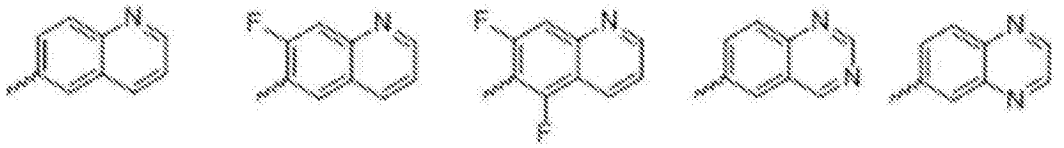
L_2为未经取代的烷基。

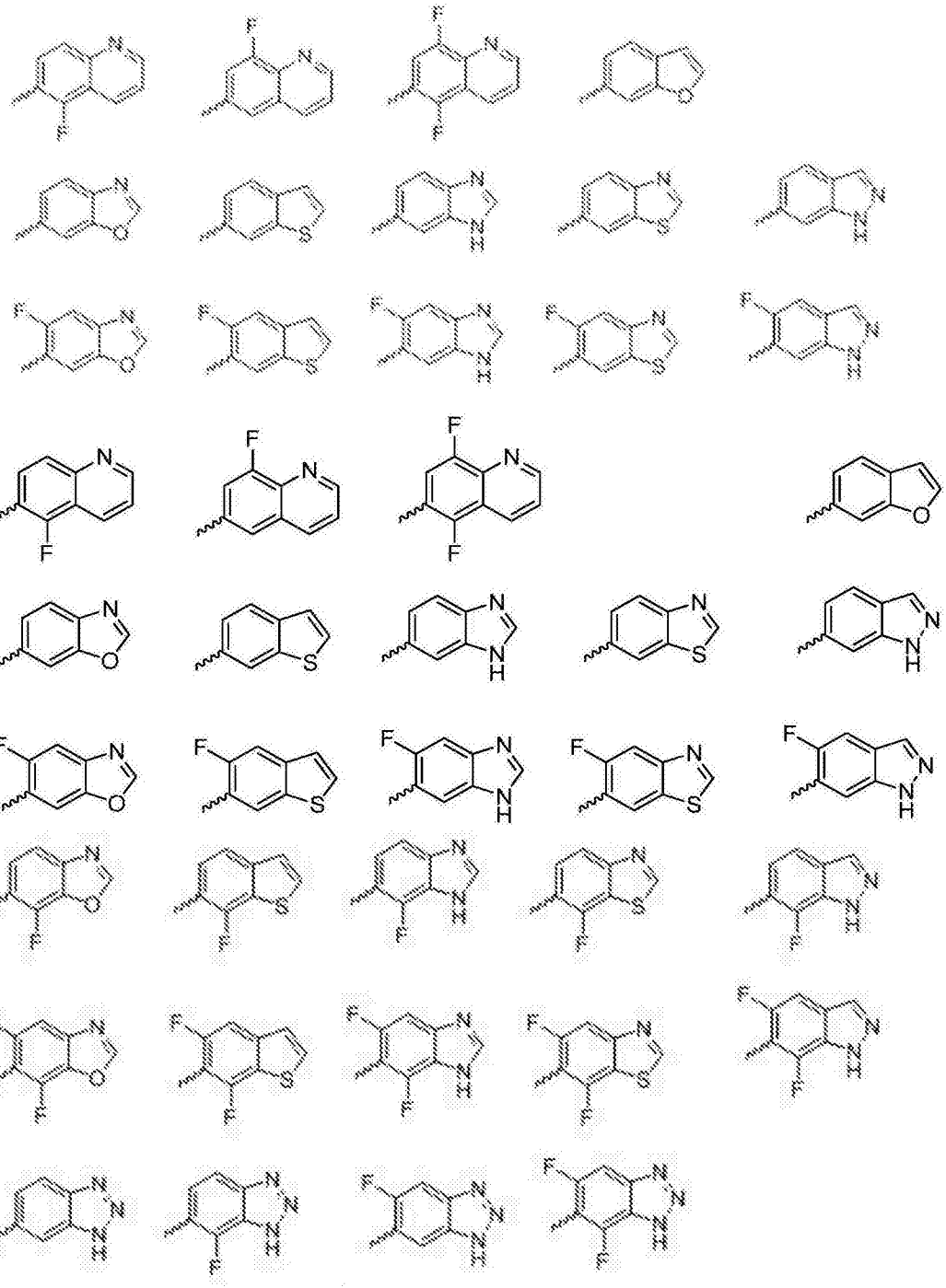
3.根据权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中L_2为$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或$-C(CH_3)_2-$。

4.根据权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中D选自



5.根据权利要求1-2中任一项所述的化合物，其中Cy^2选自





6.根据权利要求1所述的化合物，选自

(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸锂

(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(S)-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-吗啉乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇盐酸盐

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环己基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(吡啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-苄基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N,N-二甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

N-甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

6-((5-(3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-叔丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-烯丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(环丙基甲基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丁基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环戊基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-羟基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-吗啉-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡

啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氯苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)丙-2-醇

2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

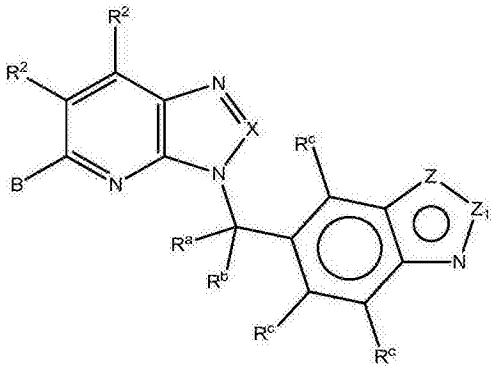
(-)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(+)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

及其药学上可接受的盐。

7.一种下式化合物



(IV)

或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐或N-氧化物，其中

B选自D；

D为被1-5个选自于卤素、未经取代的烷基、经羟基取代的烷基、经烷氧基取代的烷基或$-CONR^xR^y$的取代基取代的苯基；

X为N；

R^2为氢；

每次出现的R^a和R^b可相同或不同并且独立地选自氢和未经取代的(C_{1-6})烷基；

每次出现的R^x和R^y独立地选自氢，未经取代的烷基，经卤素、羧基、苯基或NR'R"取代的烷基，未经取代的烯基，未经取代的环烷基，未经取代的单环杂环基，未经取代的单环杂芳基，经烷基、-C(O)R'、-NR'R"取代的单环杂芳基，$-OR^z$，$-R^zOR^z$，$-R^zC(O)OR^z$，或任两个R^x和R^y可连接形成被单环杂环基烷基、羟基取代的饱和或不饱和3-14元环或未经取代的饱和或不饱和3-14元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^z或S的一个或多个杂原子；

每次出现的R^z独立地为选自氢、经羟基取代的烷基、未经取代的烷基、单环杂环基；

Z选自CR^c、NR^c、$R^cC=CR^c$、$-N=CR^c-$、$-R^cC=N-$；

Z_1选自N、NR^c或CR^c；

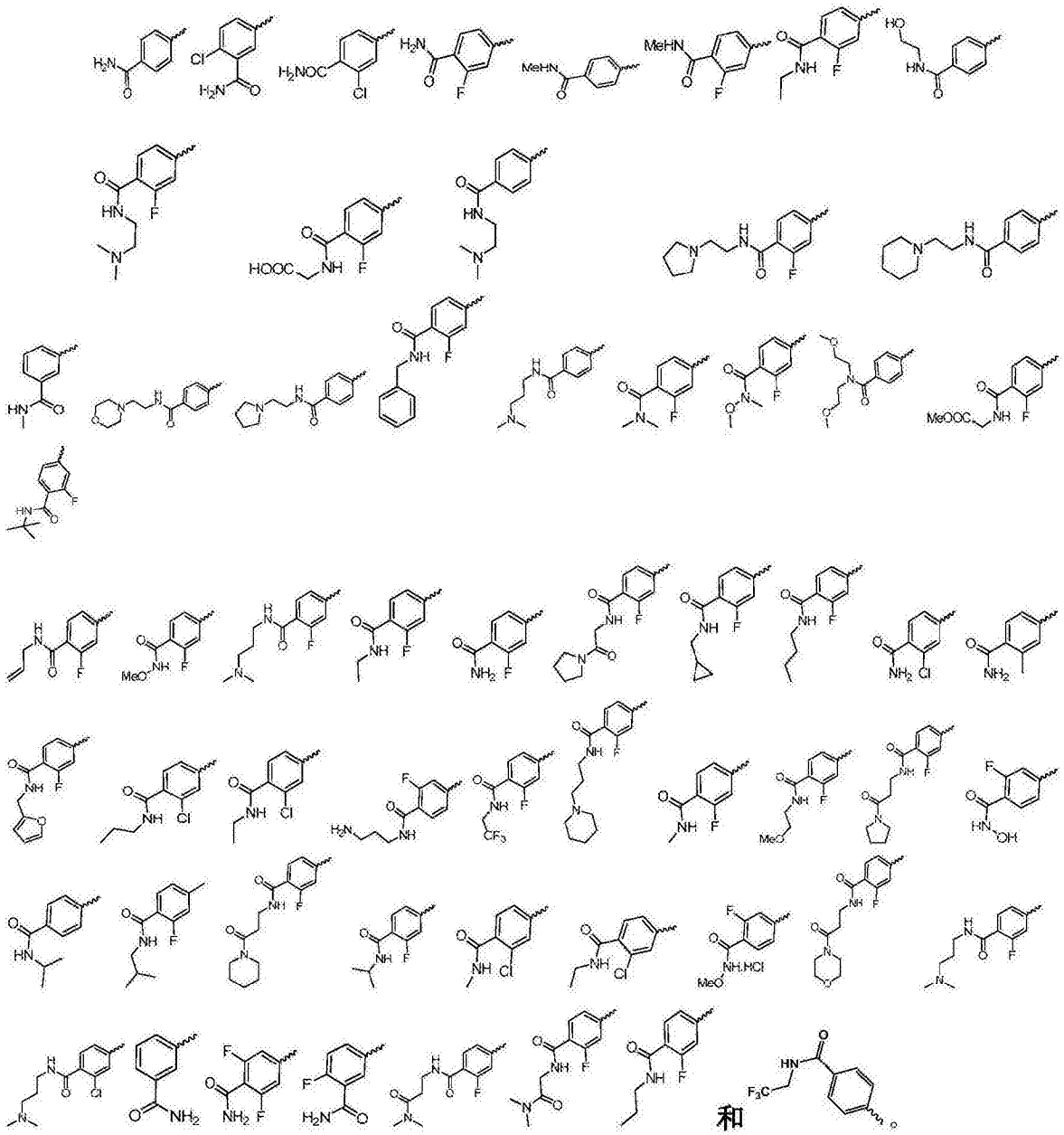
每次出现的n独立地表示0、1、2、3或4；并且

每次出现的R^c独立地不存在或为氢；

所述烷基具有1-8个碳原子，所述烯基具有2-10个碳原子，所述环烷基具有3-12个碳原子，所述杂环基是非芳香族3-15元环基团，所述杂芳基是5-14元芳环。

8.根据权利要求1-2和6-7中任一项所述的化合物，其中环D上的至少一个取代基为$-CONR^xR^y$。

9.根据权利要求7所述的化合物，其中B选自



和

10.根据权利要求7和9中任一项所述的化合物，其中

Z为CR^c、N、HC＝CH-、-N＝CH-，

Z_1为CH或N；并且

每次出现的R^c为氢或氟代。

11.根据权利要求7和9中任一项所述的化合物，其中Z为-HC＝CH-并且Z_1为CH。

12.根据权利要求7-9中任一项所述的化合物，其中

R^a和R^b的每一个可相同或不同并且独立地选自氢和甲基。

13.根据权利要求7中的化合物，选自

(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰

胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(S)-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-吗啉乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇盐酸盐

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环己基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲

酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(吡啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-苄基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N,N-二甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-叔丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-烯丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(环丙基甲基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-

基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丁基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环戊基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-丙基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-羟基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-吗啉-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氯苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)丙-2-醇

2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(-)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(+)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

及其药学上可接受的盐。

14.一种化合物,其选自

(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

6-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(S)-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-吗啉乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇盐酸盐

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环己基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(吡啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)

苯甲酰胺

N-苄基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N,N-二甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

N-甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

6-((5-(3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-叔丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-烯丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

N-(环丙基甲基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

2-氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丁基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲

酰胺

N-环戊基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-丙基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-环丙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-羟基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-吗啉-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

2-氟-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-N-乙基-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

2-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

2-氯-4-(3-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氯苯甲酰胺

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)丙-2-醇

2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(-)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

(+)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

及其药学上可接受的盐。

15.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-14中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

16.根据权利要求1-14中任一项所述的化合物的用途,所述化合物的用途在于制备治疗将受益于抑制c-Met激酶催化活性的疾病、病症或病状的药物。

17.根据权利要求16所述的化合物的用途,其中,所述将受益于抑制c-Met激酶催化活性的疾病、病症或病状是癌症。

18.根据权利要求17所述的化合物的用途,其中,所述癌症选自结肠癌、肾癌、肺癌、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌、间充质细胞来源的肿瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、神经胶质瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西肉瘤。

19.根据权利要求17所述的化合物的用途,其中,所述癌症为小细胞肺癌。

20.一种化合物,选自

3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)哌啶-

1-羧酸叔丁酯

2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸甲酯

3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

及其药学上可接受的盐。

作为蛋白激酶调节剂的新型3,5-二取代-3H-咪唑并[4,5-B]吡啶和3,5-二取代-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-B]吡啶化合物

[0001] 本申请要求2010年5月17日提交的印度临时专利申请No.1377/CHE/2010的权益，该临时申请据此通过引用并入。

发明领域

[0002] 本发明尤其提供了作为蛋白激酶调节剂的式I化合物、其制备方法、含有其的药物组合物和使用其治疗、预防和/或改善激酶介导的疾病或病症的方法。

[0003] 发明背景

[0004] 最近，过去的大量研已经致力于发现和理解与各种疾病相关的酶和生物分子的结构和功能。已经成为大量研究的对象的这样一个重要酶类为蛋白激酶。

[0005] 一般而言，蛋白激酶代表一类结构相关的具有保守结构和催化功能的磷酰基转移酶。这些酶通过化学添加磷酸基团(磷酸化)修饰蛋白质。磷酸化涉及从ATP移除磷酸基团并使其共价连接至具有游离羧基的氨基酸，例如丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸。磷酸化通常通过改变酶活性、细胞定位或与其它蛋白质的缔合引起靶蛋白(底物)的功能变化。所有蛋白质中达30％可通过激酶活性修饰。

[0006] 可根据其作用的底物将其分为亚型，例如酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、组氨酸激酶等。也可基于其定位将这些蛋白质分为受体酪氨酸激酶(RTK)或非受体酪氨酸激酶。

[0007] 受体酪氨酸激酶(RTK)具有细胞外部分、跨膜结构域和细胞内部分，而非受体酪氨酸激酶全部在细胞内。通常通过与特定生长因子(配体)的细胞外相互作用，接着受体二聚化、刺激内在蛋白酪氨酸激酶活性并磷酸化氨基酸残基发起受体酪氨酸激酶介导的信号转导。随之发生的构象变化导致与一系列细胞质信号分子形成复合物并促进无数反应，例如细胞分裂、分化、代谢效应和细胞外微环境变化。

[0008] 目前，已经鉴定了至少二十(20)种不同RTK亚族。一个亚族的RTK称为Met亚族(c-Met，Ron和Sea)。蛋白激酶的详细讨论，见Plowman等，DN&P 7(6):334-339,1994，Blume-Jensen,P.等，Nature 2001,411(6835):355-365和Manning,G.等，Science.2002,298(5600):1912-1934。

[0009] 也可根据激酶所涉及的途径或疾病的为激酶分类(访问：www.reactionbiology.com/pages/kinase.htm)。已经鉴定c-Met涉及肿瘤形成。

[0010] 蛋白激酶通过磷酸化蛋白质(或底物)发挥其生理功能，从而调节底物在各种生物背景中的细胞活性。已知蛋白激酶控制很多个生物学过程，例如细胞生长、存活和分化、器官形成和形态发生、新生血管、组织修复和再生。除其在正常组织/器官中的功能外，许多蛋白激酶在许多人类疾病(包括癌症)中也起专门作用。一个亚型的蛋白激酶(也称为致瘤蛋白激酶)，当调节异常时，可引起肿瘤形成和生长并促成肿瘤维持和进展(Blume-Jensen P等，Nature 2001,411(6835):355-365)。迄今为止，致瘤蛋白激酶代表用于治疗干预和药物研发的最大且最具吸引力的一类蛋白质靶标之一。

[0011] 已发现由于受体和非受体蛋白激酶对细胞生理学和信号的影响，二者均是有吸引

力的小分子药物发现的目标。因此蛋白激酶活性调节异常导致细胞反应改变，包括与癌症相关的细胞生长不受控制。除肿瘤性适应症外，激酶信号改变牵连于许多其它病理疾病中。这些疾病包括但不限于免疫性病症、心血管疾病、炎症性疾病和变性疾病。

[0012] 相当多的酪氨酸激酶(受体和非受体)与癌症相关(见Madhusudan S,Ganesan TS.Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy.Clin.Biochem.2004,37(7):618-35.)。临床研究表明，酪氨酸激酶过表达或调节异常也具有预后价值。例如，RTK的HER家族成员已牵连于乳腺癌、结直肠癌、头颈癌和肺癌。c-Kit酪氨酸激酶的突变与胃肠道间质瘤(GIST)的生存期减少相关。在急性骨髓性白血病中，Flt-3突变预示无病生存期更短。对于肿瘤血管发生而言很重要的VEGFR表达与肺癌的存活率较低有关。Tie-1激酶表达与胃癌的生存期呈负相关。BCR-AbI表达是慢性骨髓性白血病中反应的重要预报因子，而Src酪氨酸激酶表达与结直肠癌的阶段相互关联。

[0013] 调节(特别是抑制)肿瘤生长和存活所需的两个关键细胞过程(细胞增殖和血管发生)是研发小分子药物有吸引力的目标(Matter A.Drug Disc Technol 2001,6,1005-1024)。抗血管生成疗法代表治疗实体瘤和与血管形成调节异常相关的其它疾病，包括血性冠心病、糖尿病性视网膜病、牛皮癣和类风湿性关节炎的潜在重要方法。类似地，期望细胞抗增殖剂减缓或抑制肿瘤生长。

[0014] 癌症中牵连的一些激酶为c-Met、RON(recepteur d'origine nantais,受体酪氨酸激酶)受体、血管内皮生长因子(VEGF)受体、表皮生长因子受体激酶(EGF-R激酶)、Eph受体、c-Kit和Flt-3。

[0015] 许多小分子激酶调节剂已经发现其进入临床选择性作用于一种或多种激酶的途径。这些激酶调节剂包括经批准用于治疗慢性骨髓性白血病(CML)和胃肠道间质瘤的吉非替尼(AstraZeneca)、EGFR激酶抑制剂、格列卫(Novartis)、双c-Kit和AbI激酶抑制剂；达沙替尼(BMS)、双BCR/ABL和Src家族酪氨酸激酶抑制剂和靶向PDGF-R、VEGF-R、RET、KIT(CD117)、CSF-1R和flt-3的舒尼替尼(Pfizer)多激酶抑制剂。

[0016] c-Met激酶为包括Met、Ron和Sea的异源二聚体受体酪氨酸激酶(RTK)亚族的典型成员(见Birchmeier,C.等,Nat.Rev.Mol.Cell Biol.2003,4(12):915-925;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26)。在很多种细胞类型中出现c-Met表达，包括上皮、内皮和间叶细胞，其中受体活化诱导细胞迁移、侵袭、增殖和与“侵袭性细胞生长”相关的生物学活性。同样，通过c-Met受体的信号转导是造成肿瘤细胞许多特征的原因。

[0017] c-Met的唯一高亲和力内源配体为肝细胞生长因子(HGF)，也称为散射因子(SF)。HGF与c-Met的结合诱导受体通过自体磷酸化活化，引起受体依赖信号增多，这促进了细胞生长和侵袭。c-Met和HGF在多种器官中广泛表达，但是其表达通常限于上皮和间叶细胞来源的细胞。已经证实抗HGF抗体或HGF拮抗剂抑制体内肿瘤转移(见:Maulik等Cytokine&Growth Factor Reviews 2002,13,41-59)。c-Met(或c-Met信号传导途径)在正常组织和人恶性肿瘤(例如癌症)中的生物学功能已被充分证实(Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26;Corso,S.等,Trends in MoI.Med.2005,11(6):284-292)。

[0018] 肿瘤生长进展涉及新血管募集至肿瘤中以及恶性肿瘤细胞的侵袭、粘附和增值。已经证明了很多种肿瘤类型的c-Met过表达，包括乳腺、结肠、直肠、肺、鳞状细胞骨髓性白血病、血管瘤、黑素瘤、星细胞瘤和成胶质细胞瘤。另外，已经在遗传分散性肾乳头状瘤和鳞

状细胞癌中鉴定了c-Met激酶结构域中的活化突变。见Maulik等Cytokine&growth Factor reviews 2002,13,41-59;Longati等Curr Drug Targets 2001,2,41-55;Funakoshi等Clinica Chimica Acta 2003 1-23。因此,调节c-Met为靶向关键致瘤过程提供了诱人机会,从而限制了细胞增殖、存活或转移。

[0019] c-Met途径调节异常与肿瘤形成、生长、维持和进展关联(Birchmeier,C.等,Nat.Rev.MoI.Cell.Biol.2003,4(12):915-925;Boccaccio,C.等,Nat.Rev.Cancer 2006,6(8):637-645;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26)。HGF和/或c-Met在多数人类癌症的重要部分过表达,并且常常与临床结果不佳有关,例如疾病更具攻击性、疾病进展、肿瘤转移和患者生存期缩短。进一步地,具有高水平的HGF/c-Met蛋白质的患者对化疗和放疗的抗性更强。除HGF/c-Met表达异常外,在癌症患者体内也可通过基因突变(种系和体细胞)和基因扩增活化c-Met受体。虽然基因扩增和突变是已经报道的患者体内最常见的遗传改变,但是还通过缺失、截断和基因重排,以及受体加工异常和负性调节机制缺陷活化受体。

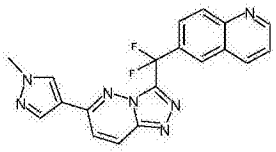
[0020] 牵连c-Met的各种癌症包括但不限于癌(例如,膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、胆管癌、结直肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌);肌肉骨骼肉瘤(例如,骨肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤);软组织肉瘤(例如,MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、卡波西肉瘤);造血系统恶性肿瘤(例如,多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成人T细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病);和其它赘生物(例如,成胶质细胞瘤、星细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤和肾母细胞瘤(www.vai.org/met/;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26)。c-Met抑制剂也可用于预防性和辅助疗法情况。另外,某些癌症(例如,乳头状肾细胞癌和一些胃癌和肺癌)可用c-Met抑制剂治疗,因为据信所述癌症受c-Met突变/遗传改变驱动并且依赖于c-Met生长和存活。预期这些癌症对治疗敏感。

[0021] 活化c-Met有助于肿瘤形成和进展并且因此可成为有效癌症干预的潜在靶标的想法已经通过许多临床前研究进一步证实(Birchmeier,C.等,Nat.Rev.MoI.Cell Biol.2003,4(12):915-925;Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26;Corso,S.等,Trends in MoI.Med.2005,11(6):284-292)。例如,研究证明,tpr-met融合基因、c-Met过表达和活化c-Met突变在小鼠体内引起各种模型细胞系的致瘤性转化并导致肿瘤形成和转移。相反,已经用特异性削弱和/或阻断HGF/c-Met信号的试剂在体外和体内证明了显著的抗肿瘤和抗转移活性。那些试剂包括抗HGF和抗c-Met抗体、HGF肽拮抗剂、诱饵c-Met受体、c-Met肽拮抗剂、c-Met显性负突变、c-Met特异性反义寡核苷酸和核酶和选择性小分子c-Met激酶抑制剂(Christensen,J.G.等,Cancer Lett.2005,225(1):1-26)。除其在癌症中确定的作用外,HGF/c-Met异常信号也牵连于动脉粥样硬化、肺纤维化、肾纤维化和再生、肝病、变应性病症、炎症性和自身免疫性病症、脑血管疾病、心血管疾病和与器官移植相关的病状中。见,Ma,H.等,Atherosclerosis.2002,164(1):79-87;Crestani,B.等,Lab.Invest.2002,82(8):1015-1022;Sequra-Flores,A.A.等,Rev.Gastroenterol.Mex.2004,69(4)243-250;Morishita,R.等,Curr.Gene Ther.2004,4(2)199-206;Morishita,R.等,Endocr.J.2002,49(3)273-284;Liu,Y.,Curr.Opin.Nephrol.Hypertens.2002,1 1(1):23-30;Matsumoto,K.等,Kidney Int.2001,59(6):2023-2038;Balkovetz,D.F.等,Int.Rev.Cytol.1999,186:225-250;Miyazawa,T.

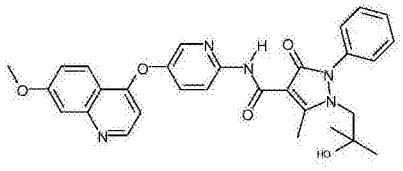
等,J.Cereb.Blood Flow Metab.1998,18(4)345-348;Koch,A.E.等,Arthritis Rheum.1996,39(9):1566-1575;Futamatsu,H.等,Circ.Res.2005,96(8)823-830;Eguchi,S.等,Clin.Transplant.1999,13(6)536-544。

[0022] 因此从临床角度看,c-Met是具有吸引力的靶标,主要因为其位于上游有助于早期检测和限制转移,并且牵连于多数类型的癌症的生长和转移。这些观察表明,c-Met激酶抑制剂将是由c-Met驱动的肿瘤的有效疗法,并且还会防止散布的微转移进一步进展。

[0023] 已经发现了新型化合物家族,其表现出c-Met调节活性并且对与c-Met活性异常相关的病症有改善作用,例如Johnson&Johnson的JNJ-38877605、Amgen的AMG-458、Eisai的E-7050和Pfizer的PF-04217903。然而,至今均未用于临床研究。

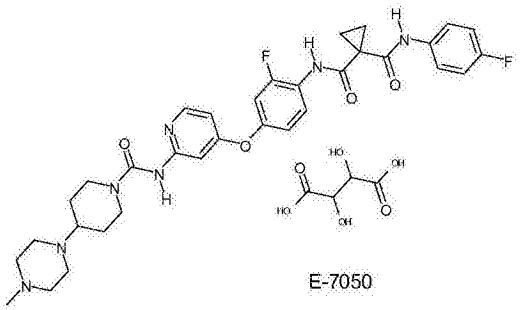


JNJ-38877605

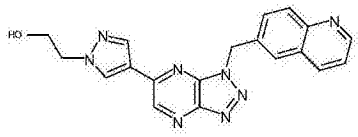


AMG-458

[0024]



E-7050



PF-04217903

[0025] 最近,Dussault等,Anti-Cancer Agent in Medicinal Chemistry,2009,9(2),221-229提供了关于受体酪氨酸激酶,即与c-Met密切相关的RON(recepteur d'origine nantais)的另外见解。c-MET和RON受体一旦活化就可诱导细胞迁移、侵袭、增殖和存活。而且,二者在体外和体内均具有致瘤活性并且在人类癌症中常调节异常。

[0026] 虽然现在c-Met是广泛接受的抗癌治疗靶标,但是关于RON在癌症中的作用知之甚少。尽管它们有共性,但是在癌细胞中c-Met和RON通过不同机制活化。由于两种RTK之间的显著同源性,所以c-Met的一些小分子激酶抑制剂对RON有抑制活性,这表明两种受体均可能涉及癌症进展。评论(Dussault等,见上文)讨论了人类癌症中c-Met和RON反调节和在鉴定可妨碍体外和动物模型中这些靶标的活性的小分子激酶抑制剂中取得的进展之间的相关性。评论中讨论的化合物之一AMG-458分别以4和9nM的IC_{50}抑制c-Met和RON。

[0027] 世界各地的各个研究小组,例如Amgen,Arquel,AstraZeneca,Bristol-Myers Squibb,Exelixis,Eisai,Incyte,MethylGene,Pfizer,SGX Pharma,SmithKline Beecham,Schering,Vertex,Xcovery,Novartis等一直致力于靶向单、双或多激酶靶标。

[0028] 属于这些申请人中一些人的专利文献包括以下专利和/或专利申请:US 7,446,199、US 7,470,693、US 7,459,562、US 7,439,246、US 7,432,373、US 7,348,325、US 7,173,031、US 7,314,885、US 7,169,800、US 20100105656,US20090012076、US20080312232、US20080161305、US20070244116、US20070225307、US20070054928、US20070179130、US20070254868、US20070191369、US20060173055、US20060135537、US20050148574、

US20050137201、US20050101650、WO2009002806、WO2008088881、WO2008051805、WO2008102870、WO2008078085、WO2008060866、WO200854702、WO2008036272、WO2007111904、WO2007064797、WO2006052913、WO2006021881、WO2006021886、WO2006021884、WO2006108059、WO2006014325、WO2006052913、WO200507891、WO2005030140、WO2005040345、WO2005028475、WO2005016920。

[0029] 新近PCT专利申请，即全部转让给Schering公司的WO2009058728、WO2009058729、WO2009058730和WO2009058739公开了一系列作为蛋白激酶抑制剂并且特异性抑制Aurora、MEK1和/或CDK2激酶的甲酰胺噻唑化合物。

[0030] Isabelle Dussault等(见，Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry，2009，9，221-229)、Ted L.Underiner等(见，Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry，2010，10，7-27)和Stephen Claridge等(见，Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters 18(2008)2793-2798)已经给出了关于蛋白激酶分子的更多评论和文献公开。出于种种目的，所有这些专利和/或专利申请和文献公开均作为参考整体并入本文。

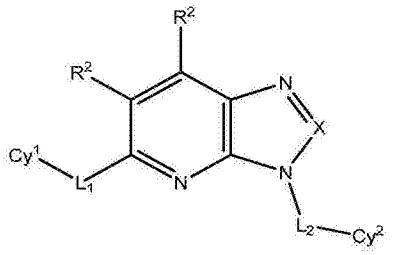
[0031] 尽管在激酶领域，尤其是在c-met、RON、EGFR或KDR途径在人类疾病中所起的作用方面取得进展，但是在所涉靶标的复杂性、激酶的蛋白质结构、各种激酶抑制剂的特异性问题、由小分子抑制剂预期的副作用和临床受益方面仍存在挑战。因此，为了调整和/或调节激酶转导，特别是c-Met、RON、EGFR或KDR，以便治疗与激酶介导事件相关的疾病和病症，对于对1、2或多种激酶抑制剂有特异性的小分子化合物的需要仍未得到满足并且迫切需要。

[0032] c-Met途径在上述人类疾病(包括癌症)中起重要作用。目前没有可用于治疗特征为HGF/c-Met信号异常的人类病症的c-Met抑制剂或拮抗剂。因此，对于抑制c-Met和其它激酶的化合物的医疗需要明显未得到满足。本文提供的化合物、组合物和制药方法帮助满足这种需要。

[0033] 发明概述

[0034] 本发明涉及用作蛋白激酶调节剂并且尤其作为c-Met抑制剂的化合物。

[0035] 在一个实施方案中，本发明的化合物具有式I：

[0036] 

(I)

[0037] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如，药学上可接受的盐)、前药(例如，酯)或N-氧化物，其中

[0038] X为CR^1或N；

[0039] Cy^1和Cy^2可相同或不同并且独立地选自经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的杂环基团、经取代或未经取代的芳基和经取代或未经取代的杂芳基；

[0040] L_1不存在或选自-O-、-S(=O)$_q$-、-NR^a-、-$(CR^aR^b)_n$-、-C(=Y)-、-C(=Y)-C(=Y)-、-

$CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$、$-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$、$-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-NR^aR^b-$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基和经取代或未经取代的杂环基；

[0041] L_2选自$-O-$、$-S(=O)_q-$、$-NR^a-$、$-(CR^aR^b)_n-$、$-C(=Y)-$、$-C(=Y)-C(=Y)-$、$-CR^aR^b-C(=Y)-CR^aR^b-$、$-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$、$-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-NR^aR^b-$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基和经取代或未经取代的杂环基；

[0042] 每次出现的R^1和R^2可相同或不同并且独立地选自氢、硝基、羟基、氰基、卤素、$-OR^a$、$-S(=O)_q-R^a$、$-NR^aR^b$、$-C(=Y)-R^a$、$-CR^aR^b-C(=Y)-R^a$、$-CR^aR^b-Y-CR^aR^b-$、$-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-C(=Y)-NR^aR^b-$、$-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-S(=O)_q-NR^aR^b-$、$-NR^aR^b-NR^aR^b-$、经取代或未经取代的$C_{1-6}$烷基、经取代或未经取代的$C_{2-6}$烯基、经取代或未经取代的$C_{2-6}$炔基、经取代或未经取代的$C_{3-6}$环烷基、经取代或未经取代的$C_{3-6}$环烷基烷基和经取代或未经取代的$C_{3-6}$环烯基；

[0043] 每次出现的R^a和R^b可相同或不同并且独立地选自氢、硝基、羟基、氰基、卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基、经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的C_{2-6}炔基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烯基，当两个R^a和/或R^b与共同原子直接结合时，它们可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^c或S的一个或多个杂原子；

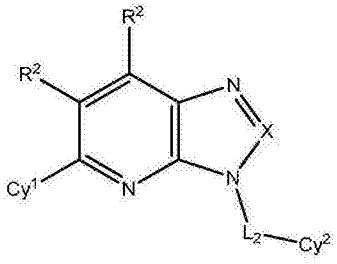
[0044] 每次出现的R^c独立地选自氢、硝基、羟基、氰基、卤素、经取代或未经取代的C_{1-6}烷基、经取代或未经取代的C_{2-6}烯基、经取代或未经取代的C_{2-6}炔基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烯基；

[0045] 每次出现的Y独立地选自O、S和NR^a；

[0046] 每次出现的n独立地表示0、1、2、3或4；并且

[0047] 每次出现的q独立地表示0、1或2。

[0048] 另一实施方案为式(IA)的化合物：

[0049] 

(IA)

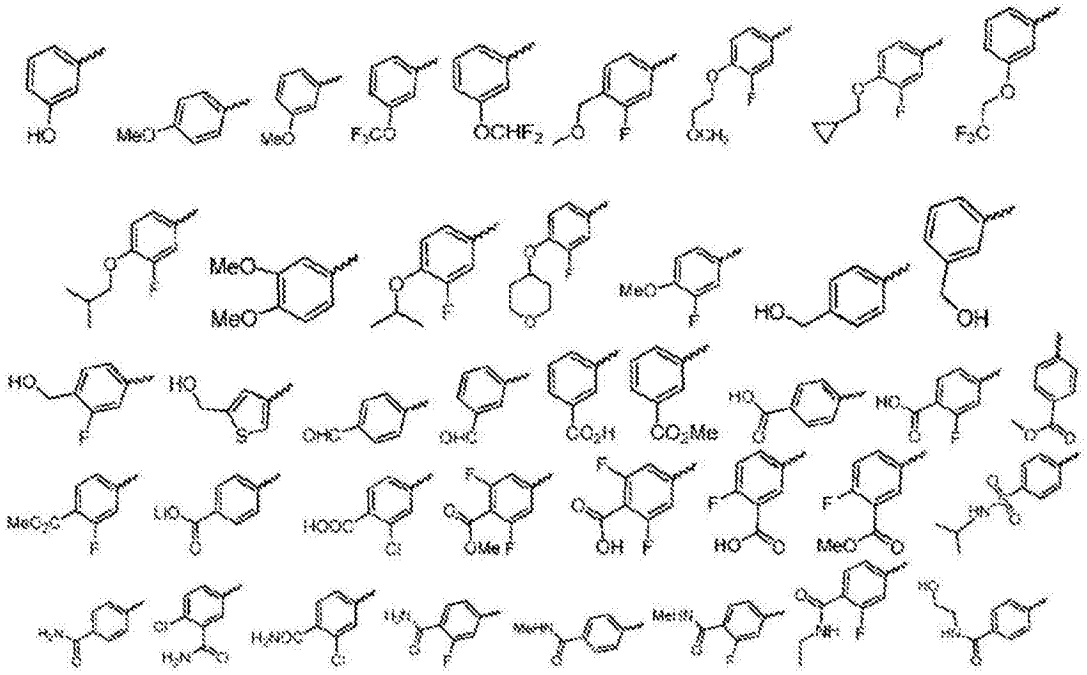
[0050] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如，药学上可接受的盐)、前药(例如，酯)或N-氧化物，其中

[0051] 每次出现的R^2独立地为氢、硝基、羟基、氰基、卤素、$-OR^a$、$-S(=O)_q-R^a$、$-NR^aR^b$、$-C(=O)-R^a$或$-C(=O)-R^a$，其中R^2基团中的R^a和R^b独立地为氢、羟基或经取代或未经取代的C_{1-6}

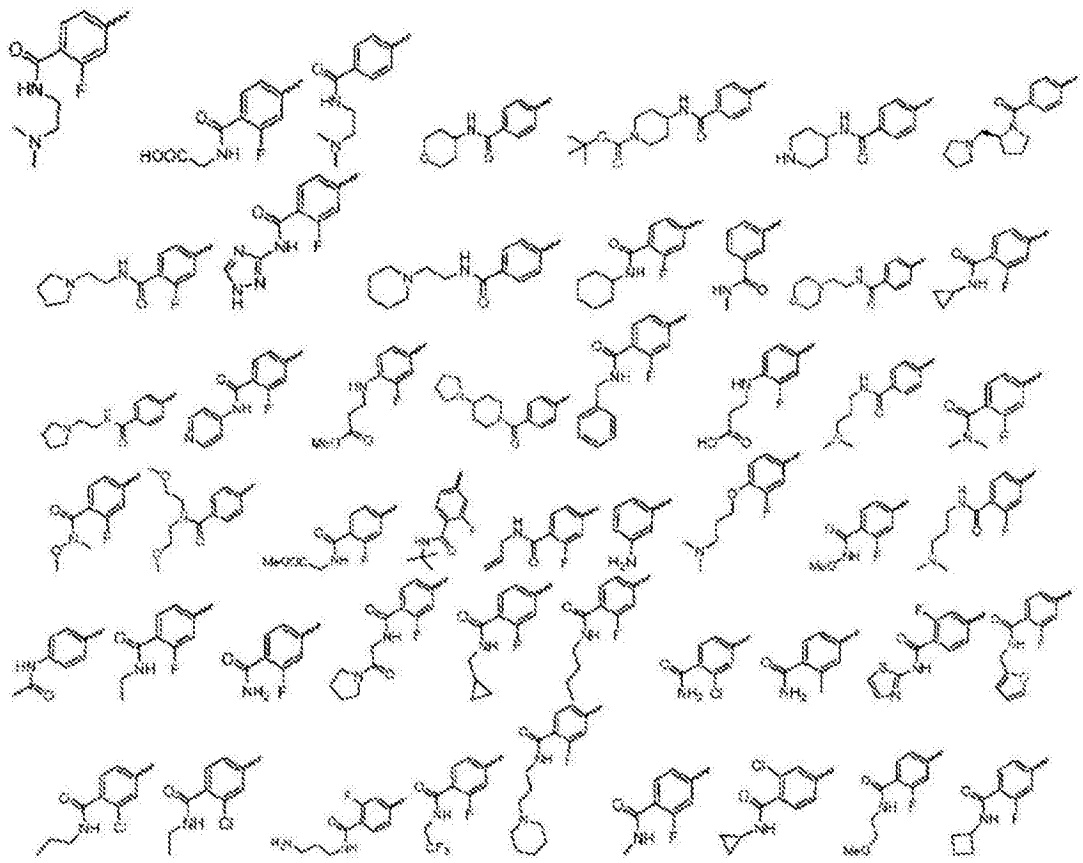
烷基；

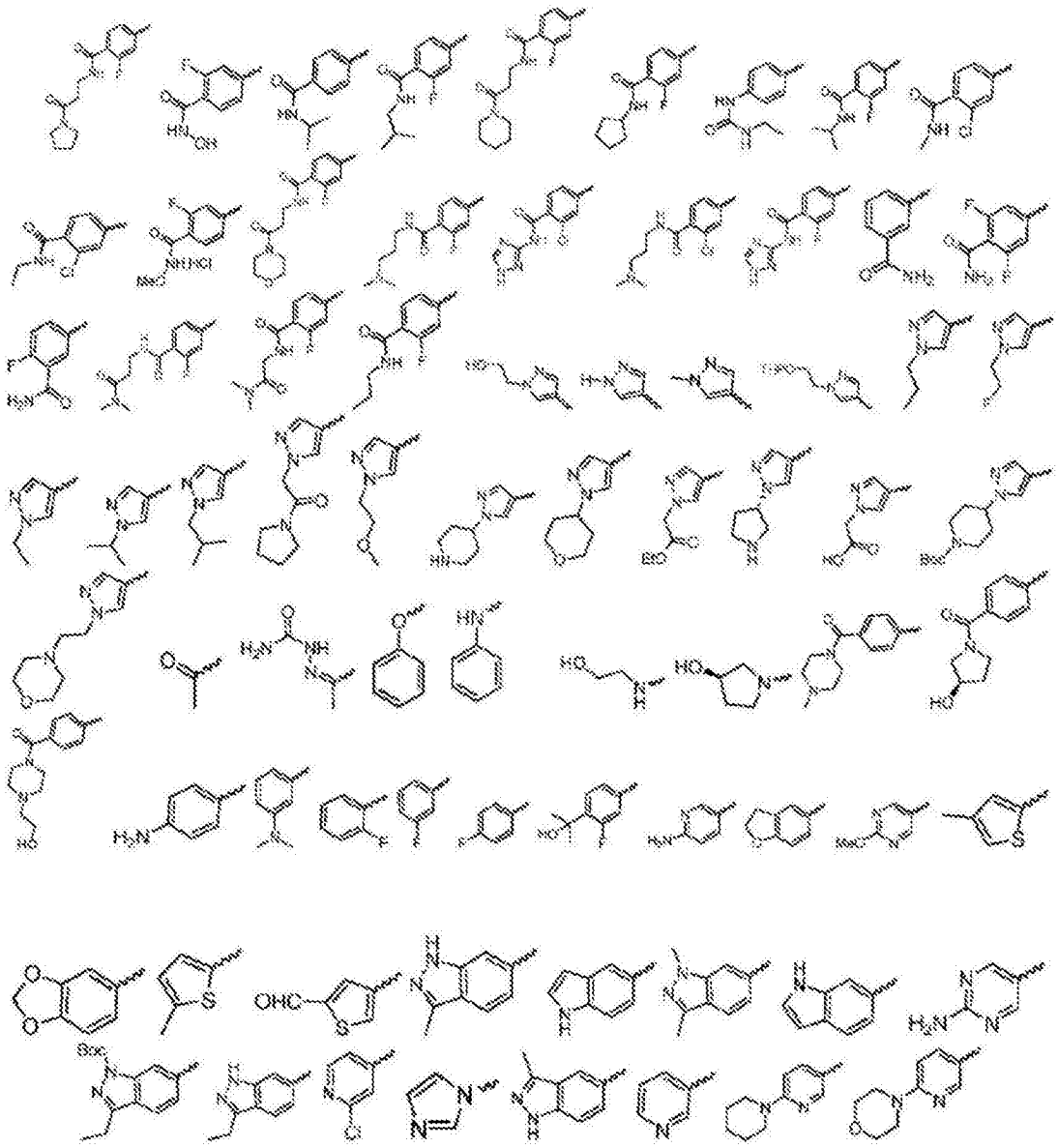
[0052] 并且所有其它变量与以上对式(I)化合物所述相同。

[0053] 进一步优选式(I)和(IA)的化合物，其中Cy^1选自：(以下结构中的波浪线(〰)表示所述结构与化合物其余部分连接的点。)

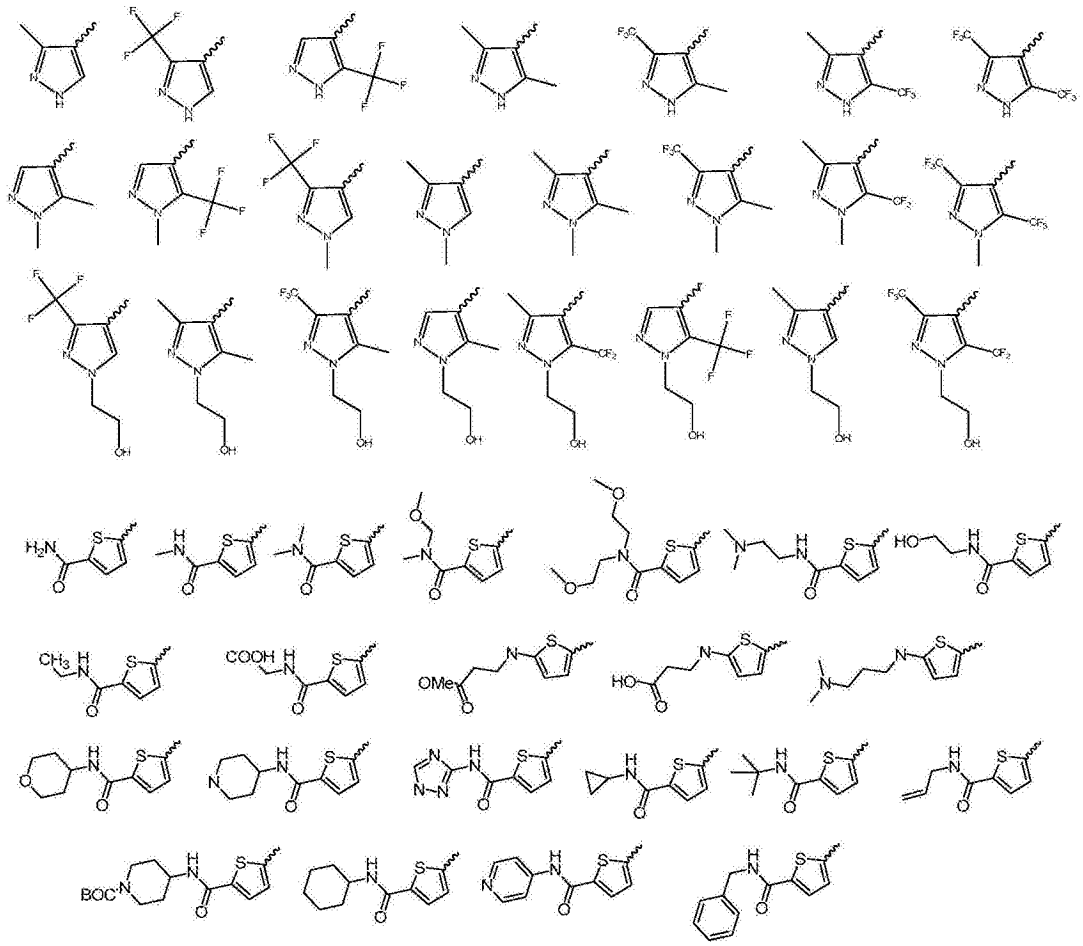


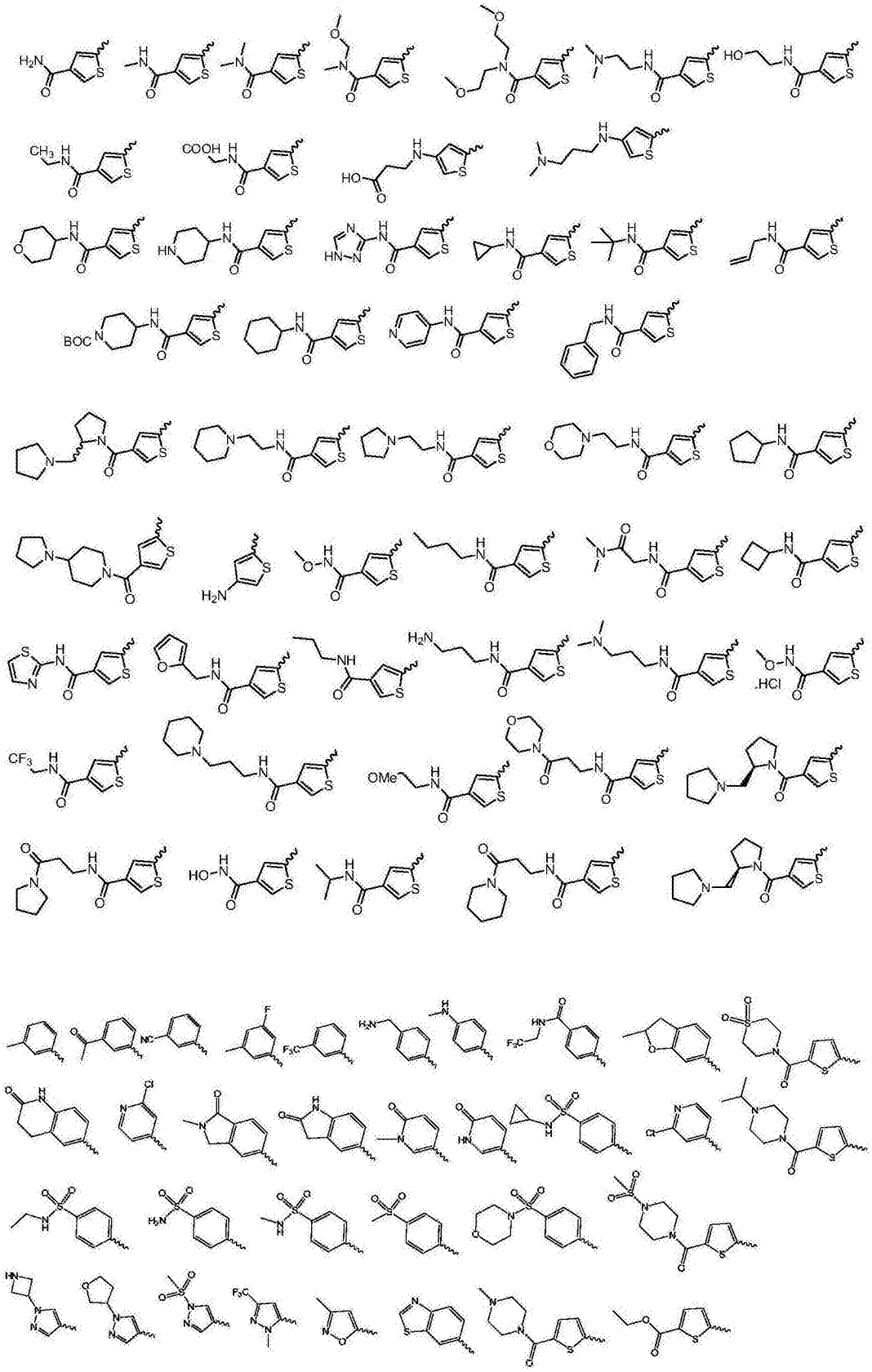
[0054]

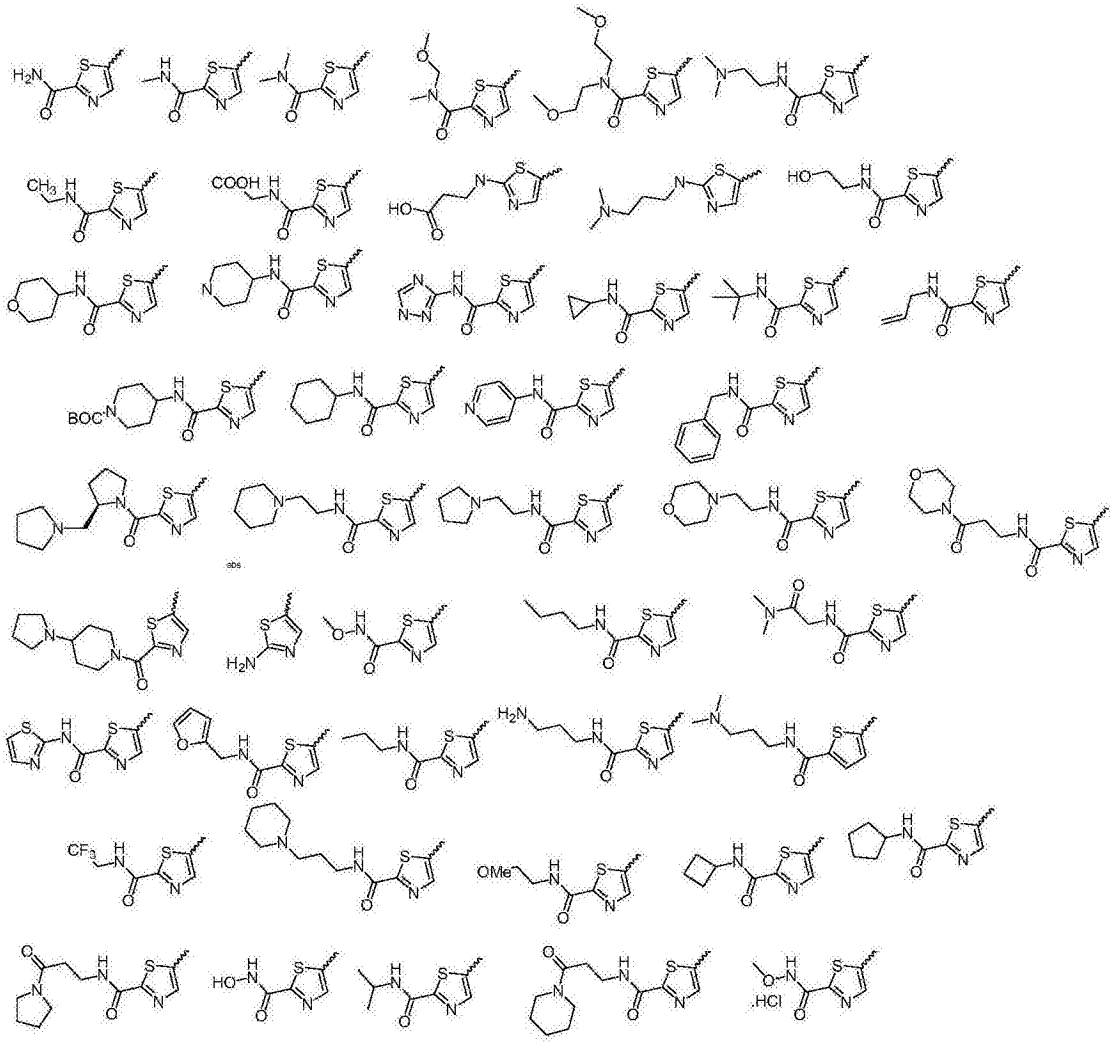


[0055] 

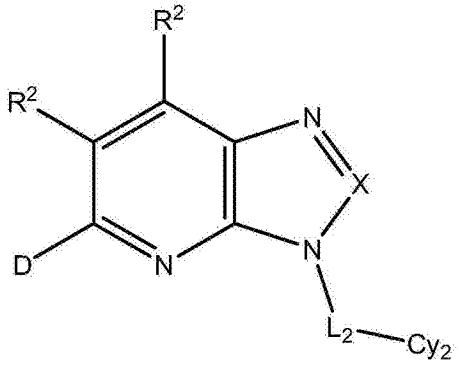
[0056]



[0057] 

[0058] 

[0059] 又一实施方案为式(IA-I)的化合物：

[0060] 

(IA-1)

[0061] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如，药学上可接受的盐)、前药(例如，酯)或N-氧化物，其中

[0062] D为经取代或未经取代的单环芳基或经取代或未经取代的单环杂芳基；

[0063] 每次出现的R^2独立地为氢、硝基、羟基、氰基、卤素、$-OR^a$、$-S(=O)_q-R^a$、$-NR^aR^b$、$-C(=O)-R^a$、$-C(=O)-R^a$，其中R^2基团中的R^a和R^b独立地为氢、羟基或经取代或未经取代的C_{1-6}

烷基；

[0064] 并且所有其它变量与本文以上所述相同。

[0065] 进一步优选式(IA-1)的化合物，其中L_2为$-CR^aR^b-$。

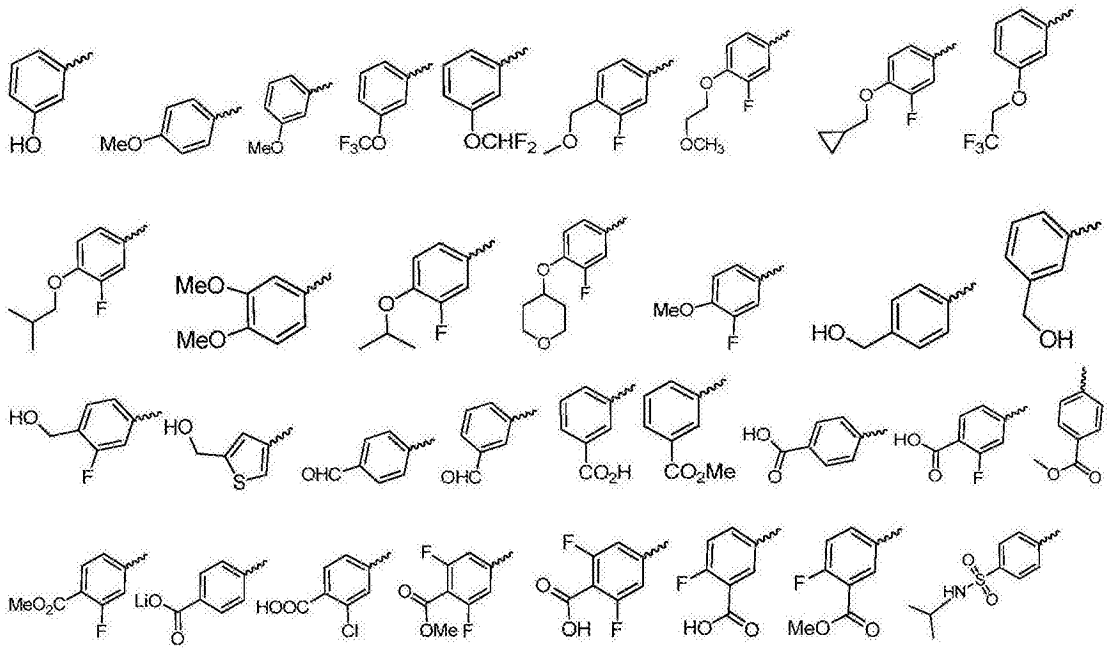
[0066] 进一步优选式(IA-1)的化合物，其中D经1-5个选自卤素、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、$-COR^x$、$-CONR^xR^y$、$-S(O)_qNR^xR^y$或$-NR^xR^y$的取代基取代；

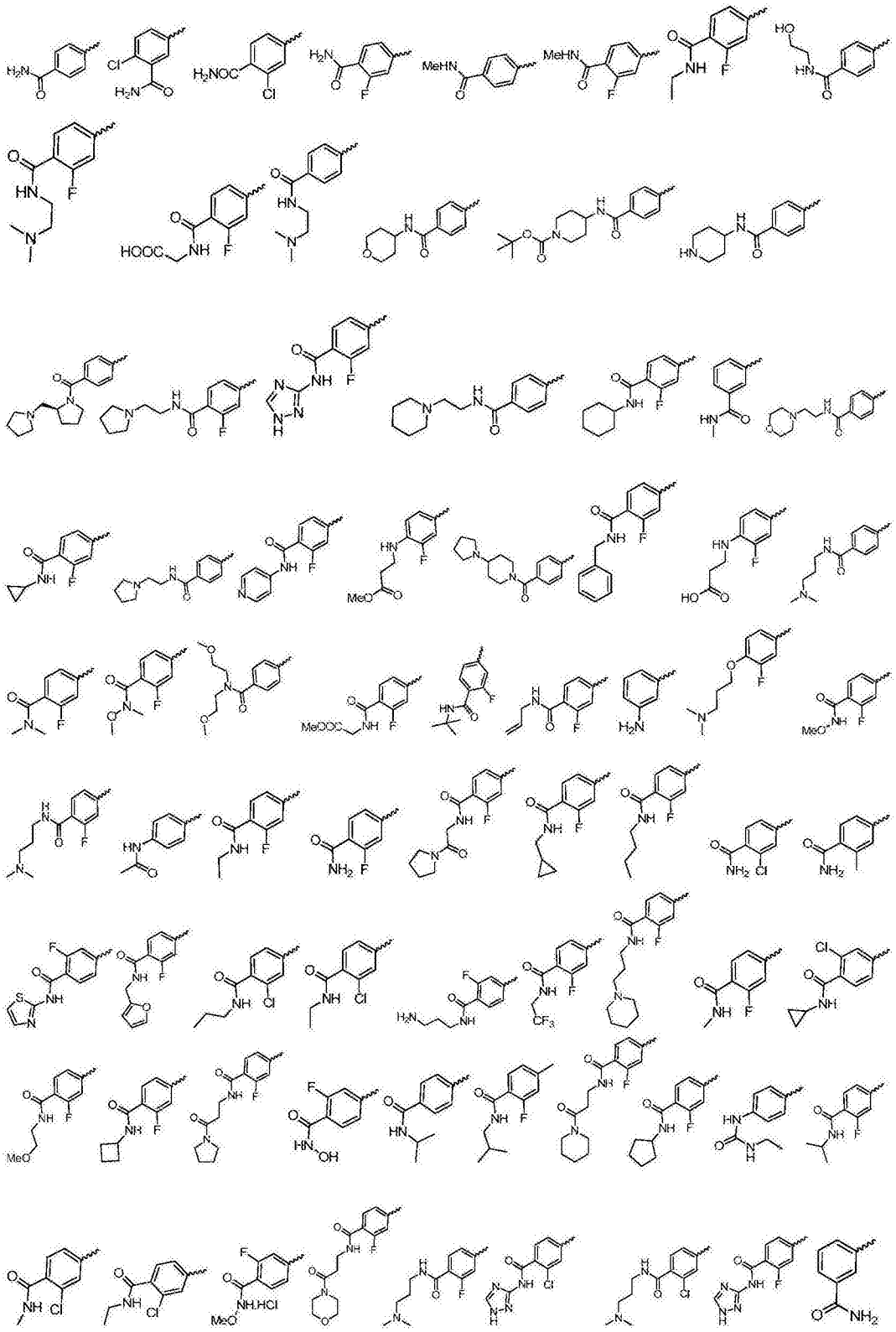
[0067] 其中每次出现的R^x和R^y独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、$-COOR^z$、$-C(O)R^z$、$-C(S)R^z$、$-C(O)NR^zR^z$、$-C(O)ONR^zR^z$、$-NR^zR^z$、$-NR^zCONR^zR^z$、$-N(R^z)SOR^z$、$-N(R^z)SO_2R^z$、$-(=N-N(R^z)R^z)$、$-NR^zC(O)OR^z$、、$-NR^zC(O)R^z-$、$-NR^xC(S)R^y-NR^zC(S)NR^zR^z$、$-SONR^zR^z-$、$-SO_2NR^zR^z-$、$-OR^z$、$-OR^zC(O)NR^zR^z$、$-OR^zC(O)OR^z-$、$-OC(O)R^z$、$-OC(O)NR^zR^z$、$-R^zNR^zC(O)R^z$、$-R^zOR^z$、$-R^zC(O)OR^z$、$-R^zC(O)NR^zR^z$、$-R^zC(O)R^z$、$-R^zOC(O)R^z$、$-SR^z$、$-SOR^z$、$-SO_2R^z$和$-ONO_2$，或与共同原子直接结合的任两个$R^x$和$R^y$可连接形成(i)经取代或未经取代的饱和或不饱和3-14元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^z或S的一个或多个杂原子，或(ii)氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基($=NR^z$)；其中

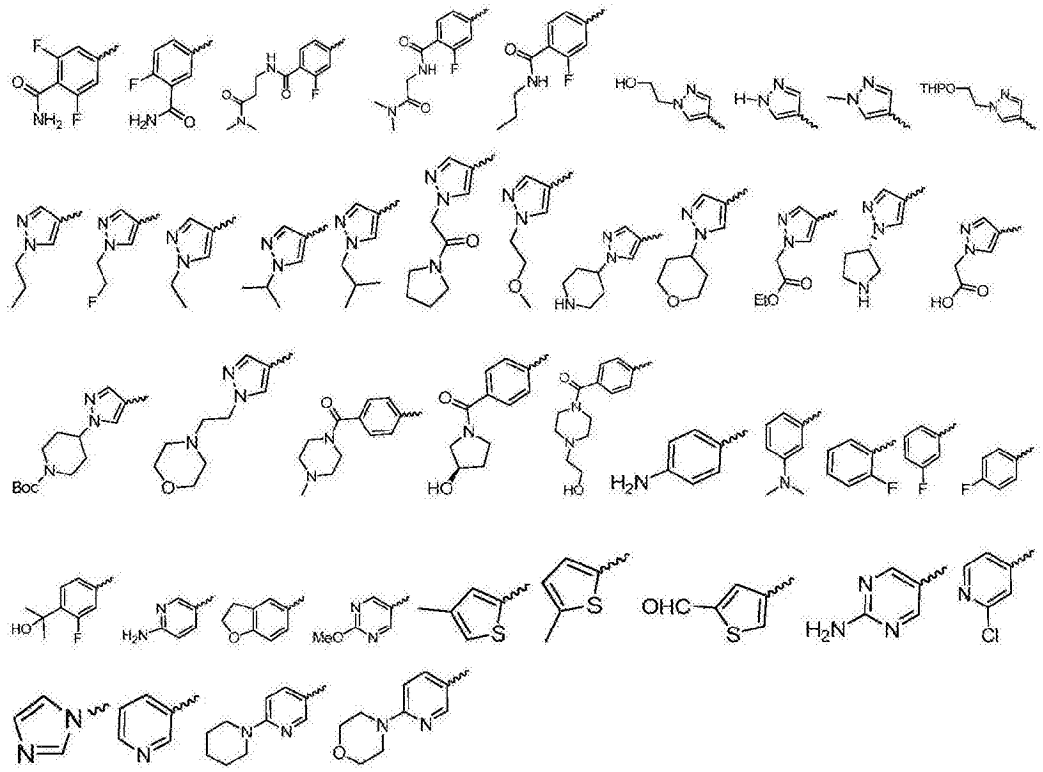
[0068] 每次出现的R^z独立地为氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基和$-ONO_2$，或与共同原子直接结合的任两个R^z可连接形成(i)经取代或未经取代的饱和或不饱和3-14元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR'(其中R'为H或烷基)或S的一个或多个杂原子，或(ii)氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基($=NR^z$)；并且

[0069] 所述基团D中的q为0、1或2。

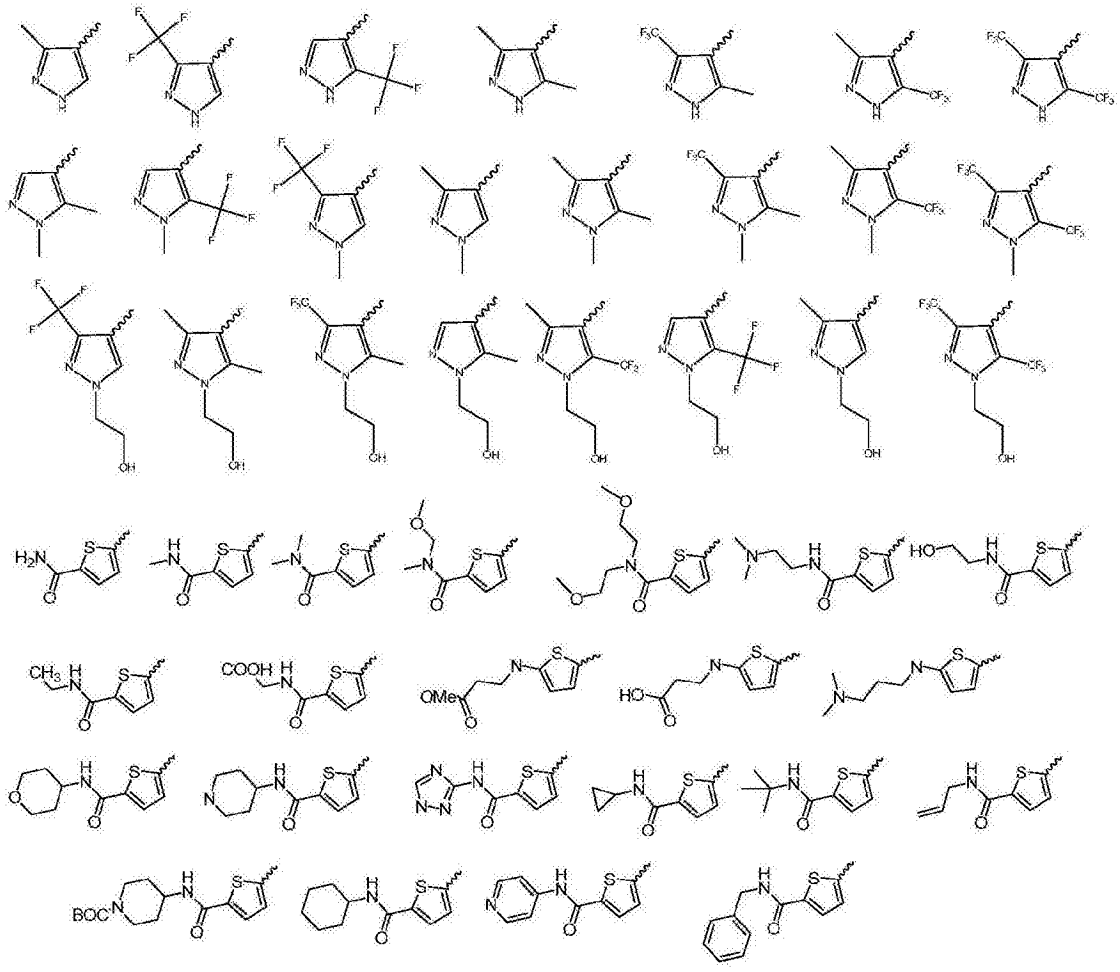
[0070] 进一步优选式(IA-1)的化合物，其中D选自

[0071] 

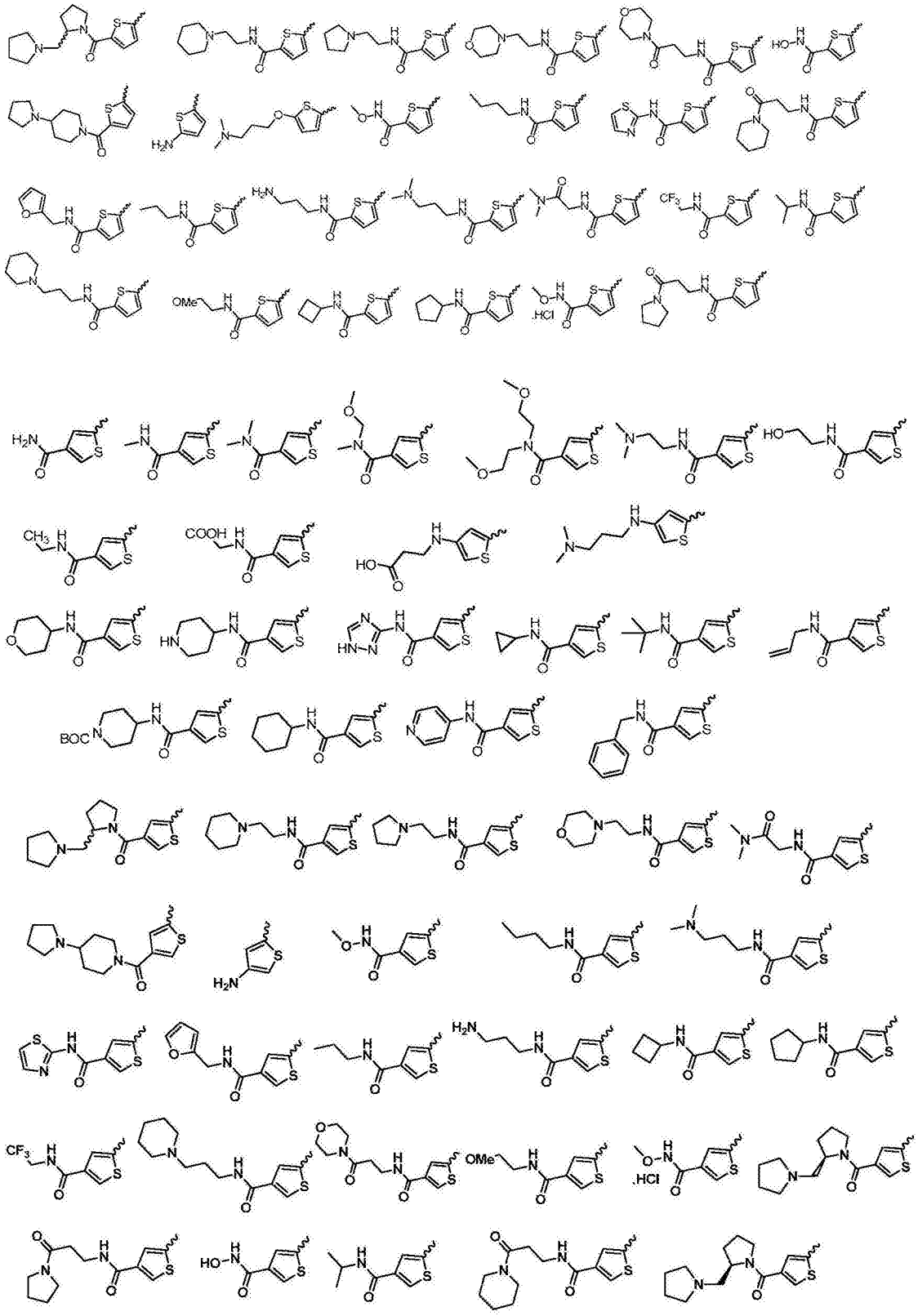
[0072] 



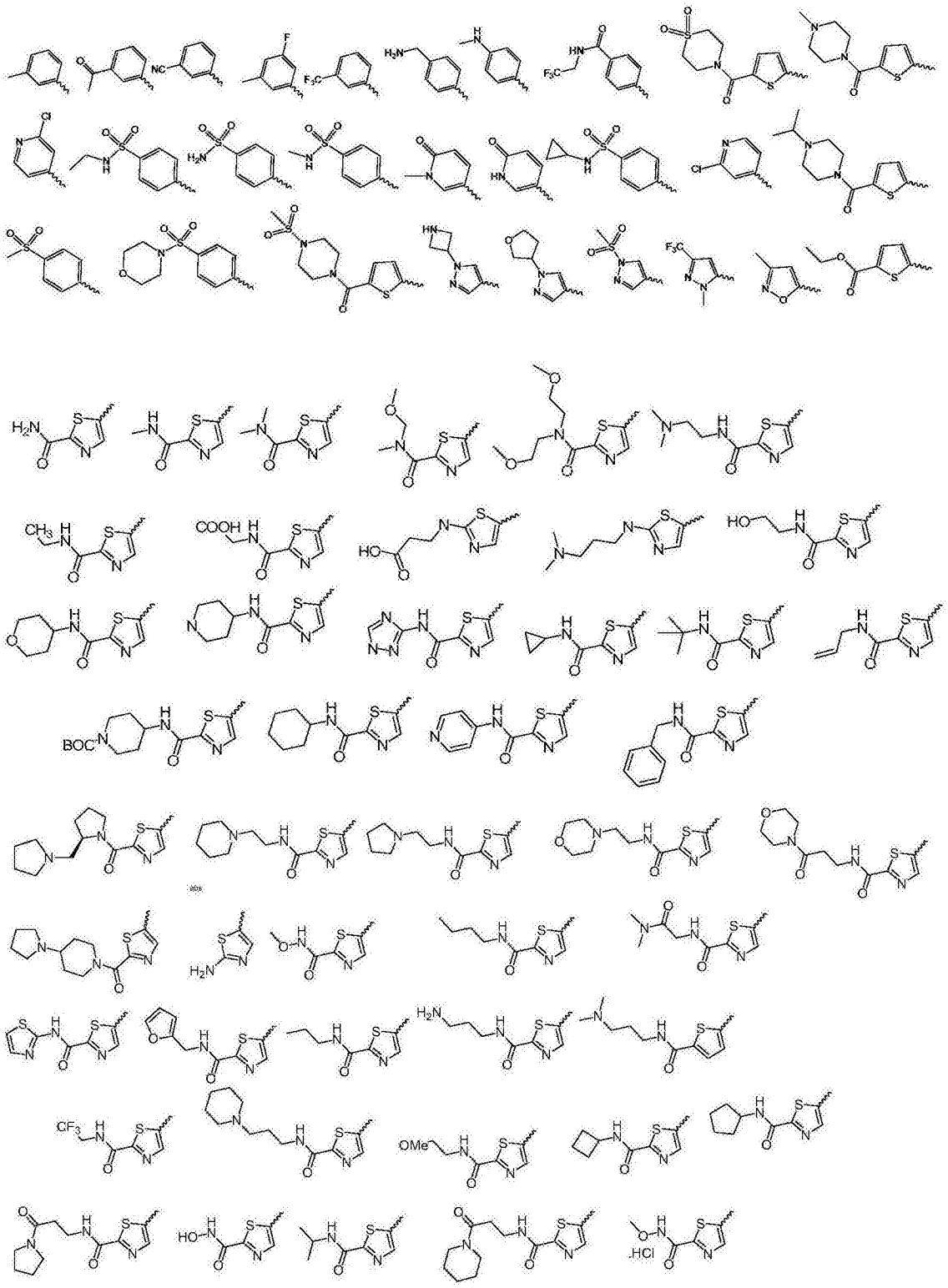
[0073]



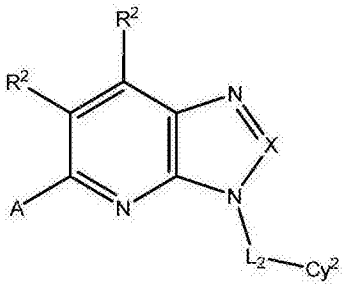
[0074]



[0075]



[0076] 又一实施方案为式(II)的化合物：

[0077] 

(II)

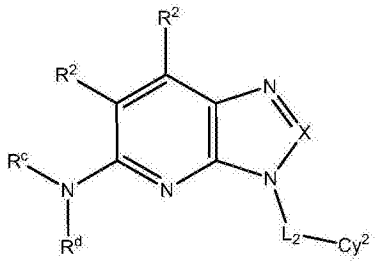
[0078] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如,药学上可接受的盐)、前药(例如,酯)或N-氧化物,其中

[0079] A选自卤素、$-OR^c$、$-S(=O)_qR^c$、$-NR^cR^d$、$-(CR^cR^d)_nR^e$,$-C(=Y)-R^c$、$-C(=Y)-C(=Y)-R^c$、$-CR^cR^d-C(=Y)-CR^cR^d-R^e$、$-CR^cR^d-Y-CR^cR^d-R^e$、$-C(=Y)-NR^cR^d$、$-NR^c-C(=Y)-NR^cR^d$、$-S(=O)_qNR^cR^d$、$-NR^c-S(=O)_qNR^cR^d$、$-NR^c-NR^cR^d$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烯基;或当两个R^c和R^d取代基与共同原子直接结合时,它们可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^e或S的一个或多个杂原子;

[0080] 每次出现的R^c、R^d和R^e独立地选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的胍、$-COOR^x$、$-C(O)R^x$、$-C(S)R^x$、$-C(O)NR^xR^y$、$-C(O)ONR^xR^y$、$-NR^yR^z$、$-NR^xCONR^yR^z$、$-N(R^x)SOR^y$、$-N(R^x)SO_2R^y$、$-(=N-N(R^x)R^y)$、$-NR^xC(O)OR^y$、$-NR^xR^y$、$-NR^xC(O)R^y-$、$-NR^xC(S)R^y$、$-NR^xC(S)NR^yR^z$、$-SONR^xR^y-$、$-SO_2NR^xR^y-$、$-OR^x$、$-OR^xC(O)NR^yR^z$、$-OR^xC(O)OR^y-$、$-OC(O)R^x$、$-OC(O)NR^xR^y$、$-R^xNR^yC(O)R^z$、$-R^xOR^y$、$-R^xC(O)OR^y$、$-R^xC(O)NR^yR^z$、$-R^xC(O)R^x$、$-R^xOC(O)R^y$、$-SR^x$、$-SOR^x$、$-SO_2R^x$和$-ONO_2$,其中以上每个基团中每次出现的R^x、R^y和R^z独立地为氢、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基环、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基和经取代或未经取代的杂芳基烷基,或与共同原子直接结合的任两个R^x、R^y和R^z可连接形成(i)氧代基(C=O)、硫代基(C=S)或亚氨基(C=NR')(其中R'为H或烷基)或(ii)经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR'(其中R'为H或烷基)或S的一个或多个杂原子;并且

[0081] 所有其它变量与以上对式(I)化合物所述的相同。

[0082] 又一实施方案为(IIA)的化合物

[0083] 

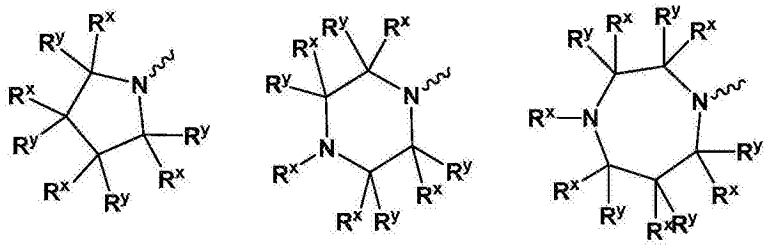
(IIA)

[0084] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如,药学上可接受的盐)、前药(例如,酯)或N-氧化物,其中

[0085] R^c和R^d和与其相连的氮一起形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环,所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^e或S的一个或多个杂原子;并且

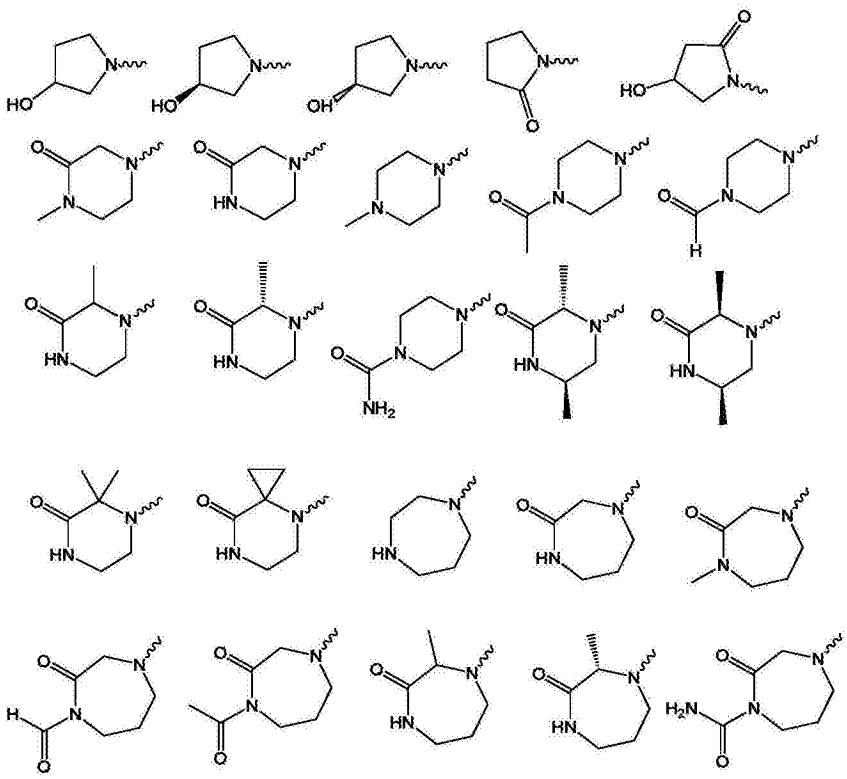
[0086] 所有其它变量与以上对式(II)化合物所述的相同。

[0087] 进一步优选式(IIA)的化合物,其中NR^cR^d选自

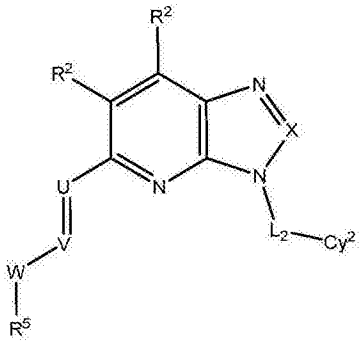
[0088] 

[0089] 其中每次出现的R^x和R^y独立地选自氢、经取代或未经取代的烷基和经取代或未经取代的烷氧基,或与共同原子直接结合的任两个R^x和R^y可连接形成氧代基(C=O)、硫代基(C=S)或亚氨基(C=NR')(其中R'为H或烷基),或任两个R^x和R^y可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-6元环,所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR'(其中R'为H或烷基)或S的一个或多个杂原子。

[0090] 进一步优选式(IIA)的化合物,其中NR^cR^d选自

[0091] 

[0092] 又一实施方案为式(III)的化合物：

[0093] 

(III)

[0094] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如，药学上可接受的盐)、前药(例如，酯)或N-氧化物，其中

[0095] U和V独立地选自CR^3或N；

[0096] W选自O、S或NR^4；

[0097] 每次出现的R^3独立地为氢、卤素、氰基(CN)、$-OR^c$、$-S(=O)_qR^c$、$-NR^cR^d$、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基烷基或经取代或未经取代的C_{3-6}环烯基；

[0098] R^4选自氢、羟基、羧基、氰基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基、经取代或未经取代的C_{3-6}环烷基烷基和经取代或未经取代的C_{3-6}环烯基；

[0099] R^5选自氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取

代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、经取代或未经取代的胍、$-COOR^x$、$-C(O)R^x$、$-C(S)R^x$、$-C(O)NR^xR^y$、$-C(O)ONR^xR^y$、$-NR^xR^y$、$-NR^xCONR^yR^z$、$-N(R^x)SOR^y$、$-N(R^x)SO_2R^y$、$-(=N-N(R^x)R^y)$、$-NR^xC(O)OR^y$、$-NR^xC(O)R^y-$、$-NR^xC(S)R^y-NR^xC(S)NR^yR^z$、$-SONR^xR^y-$、$-SO_2NR^xR^y-$、$-OR^x$、$-OR^xC(O)NR^yR^z$、$-OR^xC(O)OR^y-$、$-OC(O)R^x$、$-OC(O)NR^xR^y$、$-R^xNR^yC(O)R^z$、$-R^xOR^y$、$-R^xC(O)OR^y$、$-R^xC(O)NR^yR^z$、$-R^xC(O)R^x$、$-R^xOC(O)R^y$、$-SR^x$、$-SOR^x$、$-SO_2R^x$和$-ONO_2$，其中以上每个基团中的$R^x$、$R^y$和$R^z$可为氢、经取代或未经取代的氨基、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的杂环、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基，或与共同原子直接结合的R^x、R^y和R^z中的任两个可连接形成氧代基(C=O)、硫代基(C=S)或亚氨基(C=NR')(其中R'为H或烷基)或经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR'(其中R'为H或烷基)或S的一个或多个杂原子；

[0100] 或当W为NR^4时，R^4和R^5和与其相连的氮一起形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^e或S的一个或多个杂原子；并且

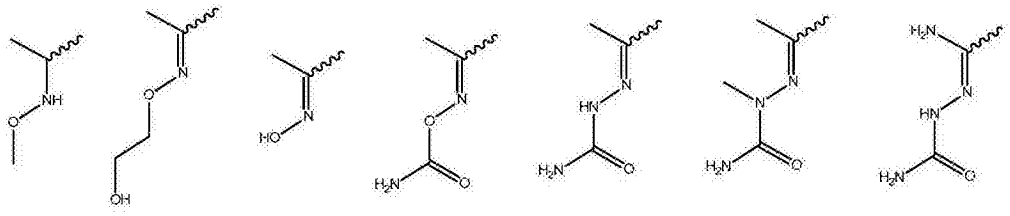
[0101] 所有其它变量与以上对式(I)化合物所述的相同。

[0102] 进一步优选式(III)的化合物，其中U为CR^3。

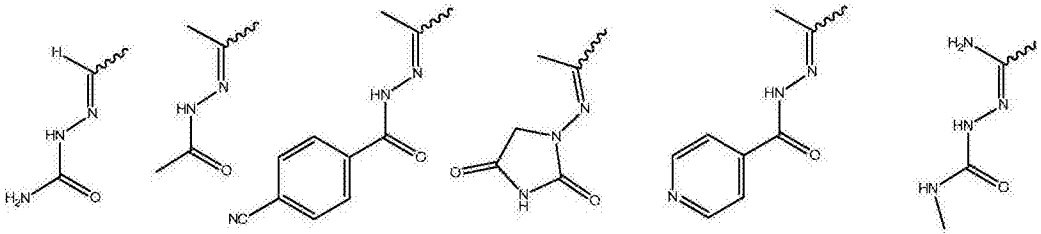
[0103] 进一步优选式(III)的化合物，其中V为N。

[0104] 进一步优选式(III)的化合物，其中W为O或NR^4。

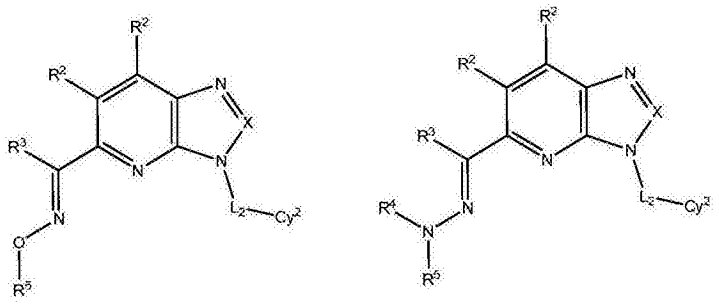
[0105] 进一步优选式(III)的化合物，其中-U=V-W-R^5为



[0106]



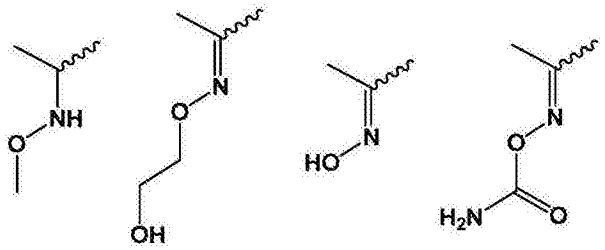
[0107] 又一实施方案为式(IIIA)或(IIIB)的化合物：

[0108] 

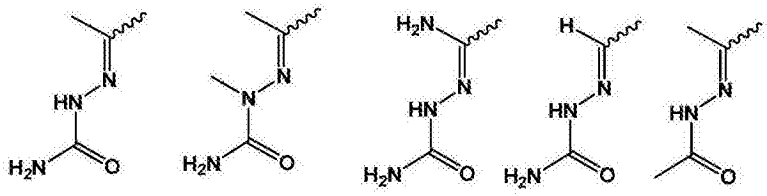
(IIIA) **(IIIB)**

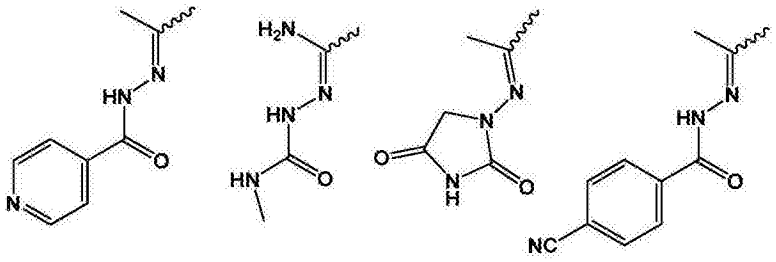
[0109] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如,药学上可接受的盐)、前药(例如,酯)或N-氧化物,其中所有变量与以上对式(III)化合物所述的相同。

[0110] 进一步优选式(IIIA)的化合物,其中-CR^3=N-O-R^5选自

[0111] 

[0112] 进一步优选式(IIIA)的化合物,其中-CR^3=N-NR^4R^5选自



[0113] 

[0114] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,其中X为CR^1。

[0115] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,其中X为N。

[0116] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,其中R^1为H。

[0117] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,其中每个R^2均为H;

[0118] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,其中L_2为-CR^aCR^b-。

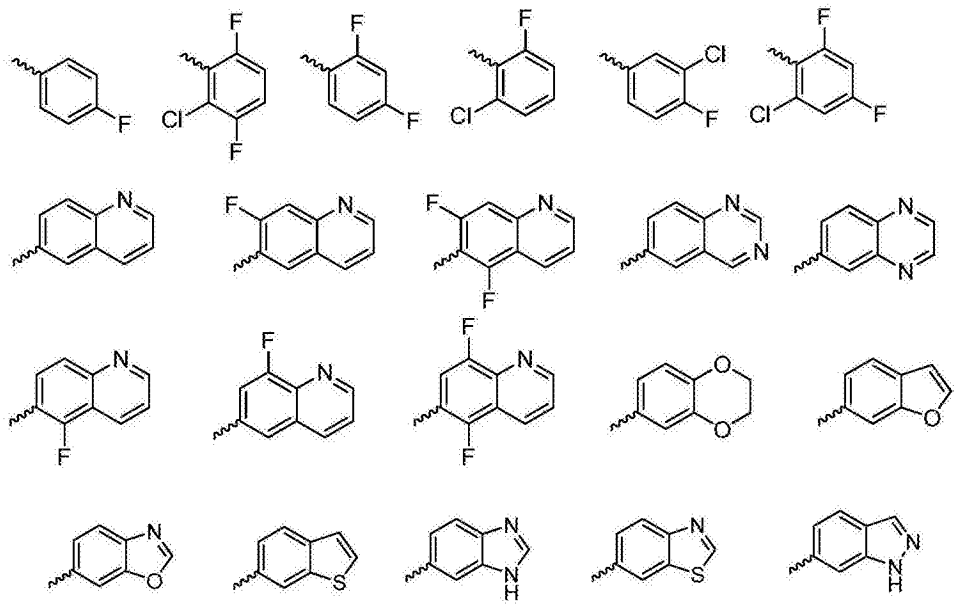
[0119] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物,

其中L_2为-CH_2-、-CH(OH)-、-CHF-、-CF_2-、-CH(CH_3)-或-C(CH_3)$_2$-。

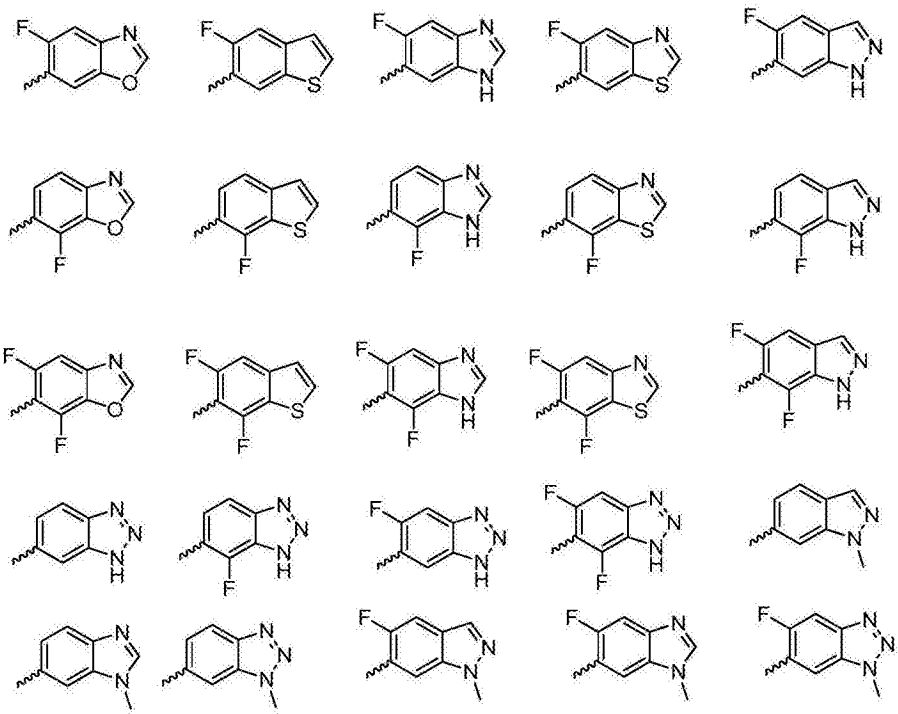
[0120] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物，其中L_2为-CH_2-或-CH(CH_3)-。

[0121] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物，其中Cy^2为经取代或未经取代的芳基或经取代或未经取代的杂芳基。

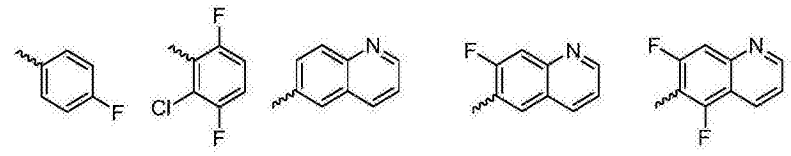
[0122] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物，其中Cy^2选自

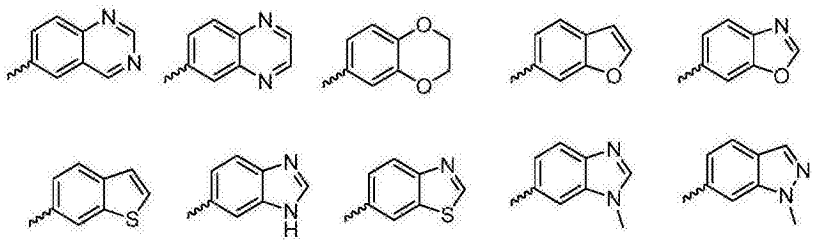


[0123]

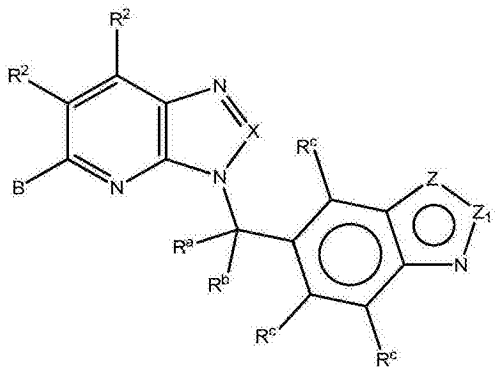


[0124] 进一步优选式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)或(IIIB)的化合物，其中Cy^2选自



[0125] 

[0126] 又一实施方案为式(IV)的化合物：

[0127] 

(IV)

[0128] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如，药学上可接受的盐)、前药(例如，酯)或N-氧化物，其中

[0129] B选自L_1-Cy_1、Cy_1、D、A、NR^cR^d和-U=V-W-R^5(例如，Cy^1、D、NR^cR^d或-U=V-W-R^5)；

[0130] 位于两个双环基团之间的R^a和R^b独立地选自氢、卤素和经取代或未经取代的(C_{1-6})烷基，或两者与其连接的碳原子一起形成饱和3-6元环，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^e和S的一个或多个杂原子；

[0131] Z选自CR^c、S、O、NR^c、$R^cC=CR^c$、-N=CR^c-和-R^cC=N-；

[0132] Z_1选自N、NR^c和CR^c；

[0133] R^c不存在或选自氢、羟基和卤素；

[0134] 并且所有其它变量和本文以上所述相同。

[0135] 进一步优选式(IV)的化合物，其中X为N。

[0136] 进一步优选式(IV)的化合物，其中每次出现的R^2为H。

[0137] 进一步优选式(IV)的化合物，其中R^a和R^b各自为氢。

[0138] 进一步优选式(IV)的化合物，其中R^a为甲基而R^b为氢。

[0139] 进一步优选式(IV)的化合物，其中R^a为氟而R^b为氢。

[0140] 进一步优选式(IV)的化合物，其中R^a和R^b均为氟。

[0141] 进一步优选式(IV)的化合物，其中R^a和R^b均为甲基。

[0142] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为CR^c、N、S、O、HC=CH-或-N=CH-。

[0143] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z_1为CH或N。

[0144] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为-HC＝CH-、-S-或-O-而Z_1为CH。

[0145] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为-HC＝CH-而Z_1为CH。

[0146] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为-S-而Z_1为CH。

[0147] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为-O-而Z_1为CH。

[0148] 进一步优选式(IV)的化合物，其中Z为-CH-而Z_1为NH。

[0149] 进一步优选式(IV)的化合物，其中每次出现的R^c为氢或氟。

[0150] 进一步优选式(IV)的化合物，其中B为L_1-Cy^1，其中L_1-Cy^1如以上对式(I)的化合物所定义。

[0151] 进一步优选式(IV)的化合物，其中B为Cy^1，其中Cy^1如以上对式(IA)的化合物所定义。

[0152] 进一步优选式(IV)的化合物，其中D如以上对式(IA-1)的化合物所定义。

[0153] 进一步优选式(IV)的化合物，其中A如以上对式(II)的化合物所定义。

[0154] 进一步优选式(IV)的化合物，其中B为NR^cR^d，其中NR^cR^d如以上对式(IIA)的化合物所定义。

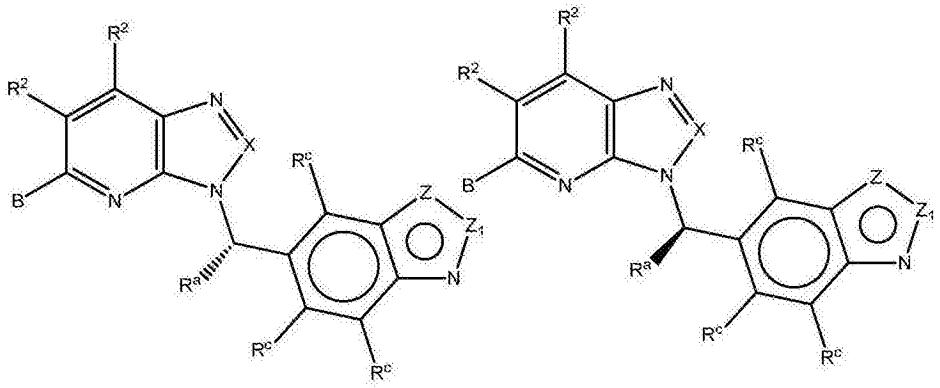
[0155] 进一步优选式(IV)的化合物，其中B为-U＝V-W-R^5，其中U＝V-W-R^5如以上对式(III)的化合物所定义。

[0156] 进一步优选式(IV)的化合物，其中U＝V-W-R^5为$-CR^3$＝N-O-R^5，其中$-CR^3$＝N-O-R^5如以上对式(IIIA)的化合物所定义。

[0157] 进一步优选式(IV)的化合物，其中U＝V-W-R^5为$-CR^3$＝N-NR^4R^5，其中$-CR^3$＝N-NR^4R^5如以上对式(IIIB)的化合物所定义。

[0158] 在一个实施方案中，在式(IV)的化合物中，(a)含有环原子Z和Z_1的双环为任选地经一个或两个卤素(例如，F)取代的喹啉、苯并[d]噻唑-6-基或其N-氧化物，(b)R^a、R^b和每个R^c均为氢，(c)每个R^2均为氢，和(d)B为经取代的苯基、经取代的苯硫基、$-CR^3$＝N-O-R^5或$-CR^3$＝N-NR^4R^5(其中R^3、R^4和R^5如以上对式(IIIA)和(IIIB)的化合物所述)。例如，B可为4-酰胺基苯基(即，$4-NH_2C(O)-Ph$)或4-(R'-NHC(O))-苯基(其中R'为(C_1-C_4)烷基)，其中苯基可任选地经1、2或3个选自卤素(例如，F或Cl)和氟化甲基(例如，$-CF_3$)的取代基进一步取代。在另一实施方案中，B为经羟甲基取代的苯硫基，或B为经(C_1-C_6)烷基或羟基(C_1-C_6)烷基任选地取代的吡唑基。

[0159] 又一实施方案为式(IVA)或(IVB)的化合物：

[0160] 

(IVA) (IVB)

[0161] 或其互变异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体、盐(例如,药学上可接受的盐)、前药(例如,酯)或N-氧化物,其中

[0162] R^a为卤素或经取代或未经取代的(C_{1-6})烷基(例如,甲基);

[0163] 并且所有其它变量和本文以上所述相同。

[0164] 在一个实施方案中,在式(IVA)的化合物中含有环原子Z和Z_1的双环为任选地经一个或两个卤素(例如,F)取代的喹啉或其N-氧化物。

[0165] 在一个实施方案中,在式(IVB)的化合物中含有环原子Z和Z_1的双环为任选地经一个或两个卤素(例如,F)取代的喹啉或其N-氧化物。

[0166] 在一个实施方案中,在式(IVA)的化合物中含有环原子Z和Z_1的双环为任选地经一个或两个卤素(例如,F)取代的苯并[d]噻唑-6-基或其N-氧化物。

[0167] 在一个实施方案中,在式(IVB)的化合物中含有环原子Z和Z_1的双环为任选地经一个或两个卤素(例如,F)取代的苯并[d]噻唑-6-基或其N-氧化物。

[0168] 在一个优选的实施方案中,在化合物(IVA)或(IVB)中B为经取代的苯基、经取代的苯硫基、$-CR^3=N-O-R^5$或$-CR^3=N-NR^4R^5$(其中R^3、R^4和R^5如以上对式(IIIA)和(IIIB)的化合物所述)。例如,B可为4-酰胺基苯基(即,$4-NH_2C(O)-Ph$)或4-(R'-NHC(O))-苯基(其中R'为(C_1-C_4)烷基),其中苯基可任选地经1、2或3个选自卤素(例如,F或Cl)和氟化甲基(例如,$-CF_3$)的取代基进一步取代。在另一实施方案中,B为经羟甲基取代的苯硫基,或B为经(C_1-C_6)烷基或羟基(C_1-C_6)烷基任选地取代的吡唑基。

[0169] 在一个优选的实施方案中,每个R^2均为氢。

[0170] 本发明的代表性化合物包括以下指定的化合物及其药学上可接受的盐。不得将本发明视为限于这些化合物。

[0171] 1. 6-((5-(4-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0172] 2. 6-((5-(3-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0173] 3. 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

[0174] 4.(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0175] 5. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

[0176] 6.(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0177] 7. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0178] 8. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0179] 9. N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0180] 10. 4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

[0181] 11.(4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0182] 12. 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0183] 13. 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0184] 14. 2-氟-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0185] 15. 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰

胺

[0186] 16.(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0187] 17. 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟苯甲酸甲酯

[0188] 18. 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟苯甲酸

[0189] 19. 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0190] 20. N-(2-羟乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0191] 21. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0192] 22. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸锂

[0193] 23. 6-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0194] 24. 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯酚

[0195] 25. 6-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0196] 26.(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

[0197] 27. N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0198] 28. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[0199] 29. 4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0200] 30. N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0201] 31. N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0202] 32.(S)-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

[0203] 33.(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

[0204] 34.(R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

[0205] 35. N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0206] 36. N-(2-吗啉乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-

5-基)苯甲酰胺

[0207] 37. N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0208] 38. (4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

[0209] 39. N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0210] 40. N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0211] 41. (2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇盐酸盐

[0212] 42. 6-((5-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0213] 43. N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0214] 44. 2-氟-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0215] 45. N-环己基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0216] 46. N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0217] 47. 2-氟-N-(吡啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0218] 48. N-苄基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0219] 49. 2-氟-N,N-二甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0220] 50. 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸甲酯

[0221] 51. 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸

[0222] 52. 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

[0223] 53. 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0224] 54. 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0225] 55. N-甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0226] 56. 6-((5-(3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0227] 57. 3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯

基氨基)丙酸甲酯

[0228] 58．3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基氨基)丙酸

[0229] 59．2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0230] 60．N-叔丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0231] 61．N-烯丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0232] 62．2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0233] 63．N-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙酰胺

[0234] 64．4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺

[0235] 65．6-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0236] 66．6-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0237] 67．6-((5-(4-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0238] 68．6-((5-(2-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0239] 69．N-(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙酰胺

[0240] 70．6-((5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0241] 71．3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺

[0242] 72．N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0243] 73．N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0244] 74．2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0245] 75．6-((5-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0246] 76．N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0247] 77．N-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0248] 78．2-氟-N-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0249] 79．6-((5-(4-(环丙基甲氧基)-3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0250] 80．6-((5-(3-氟-4-异丁氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0251] 81．3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺

[0252] 82．2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0253] 83．2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0254] 84．2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0255] 85．6-((5-(3-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0256] 86．6-((5-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0257] 87．2-氟-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0258] 88．6-((5-(4-(环丙基氨甲酰基)-3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物

[0259] 89．N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0260] 90．N-(环丙基甲基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0261] 91．N-丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0262] 92．2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0263] 93．2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

[0264] 94．2-氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0265] 95．N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯磺酰胺

[0266] 96．N,N-二甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺

[0267] 97．2-氟-N-异丁基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0268] 98．N-环戊基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-

基)苯甲酰胺

[0269] 99．2-氟-N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0270] 100．2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0271] 101．2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0272] 102．2-氯-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0273] 103．2-氟-N-甲基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0274] 104．N-环丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0275] 105．2-氟-N-丙基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0276] 106．N-环丙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0277] 107．N-乙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0278] 108．2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0279] 109．2-氯-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0280] 110．2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0281] 111．2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

[0282] 112．N-(3-氨基丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0283] 113．2-氯-N-环丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0284] 114．2-氟-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0285] 115．2-氟-N-羟基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0286] 116．N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0287] 117．2-氟-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0288] 118. 1-乙基-3-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)脲

[0289] 119. 2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0290] 120. 2-氟-N-(3-吗啉-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0291] 121. N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[0292] 122. 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

[0293] 123. 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0294] 124. 2-氟-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0295] 125. N-(3-氨基丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[0296] 126. 2-氯-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[0297] 127. 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0298] 128. 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0299] 129. 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0300] 130. 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0301] 131. 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0302] 132. 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0303] 133. 2-氯-N-乙基-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0304] 134. 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0305] 135. 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0306] 136. 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0307] 137. 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-

基)苯甲酰胺

[0308] 138．3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0309] 139．2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0310] 140．2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0311] 141．2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0312] 142．2-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0313] 143．6-((5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0314] 144．6-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0315] 145．6-((5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0316] 146．2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0317] 147．6-((5-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0318] 148．6-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0319] 149．6-((5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0320] 150．2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0321] 151．2-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基氨基)乙醇

[0322] 152．6-((5-(1H-咪唑-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0323] 153．6-((5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0324] 154．2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯

[0325] 155．2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸

[0326] 156．4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0327] 157．6-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0328] 158．(R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-3-醇

[0329] 159．3-(4-氟苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[0330] 160．3-(4-氟苄基)-5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-

3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[0331] 161. 2-(4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0332] 162. 6-(1-(5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)乙基)喹啉

[0333] 163. 6-(1-(5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)乙基)喹啉

[0334] 164. 2-(4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0335] 165. 2-(4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0336] 166. 4-(4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0337] 167. 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐

[0338] 168. 6-((5-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0339] 169. 6-((5-(1H-吲哚-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0340] 170. 6-((5-(1H-吲哚-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0341] 171. 6-((5-(2-氯吡啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0342] 172. 6-((5-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0343] 173. 6-((5-(吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0344] 174. (S)-6-((5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0345] 175. (S)-6-((5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉盐酸盐

[0346] 176. 4-(2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉盐酸盐

[0347] 177. 6-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0348] 178. 6-((5-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物

[0349] 179. 6-((5-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0350] 180. 5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺

[0351] 181. 3-乙基-6-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯

[0352] 182. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噻吩-2-甲

醛

[0353] 183. 6-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0354] 184. 6-((5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0355] 185. 6-((5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0356] 186. 5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-胺

[0357] 187. 6-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0358] 188. (4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噻吩-2-基)甲醇

[0359] 189. 6-(2-(5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)丙-2-基)喹啉

[0360] 190. 2-(4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[0361] 191. 6-((5-(3-乙基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0362] 192. 6-(2-(5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)丙-2-基)喹啉

[0363] 193. 6-((5-(4-甲基噻吩-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0364] 194. 6-((5-(5-甲基噻吩-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0365] 195. 4-(5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基)吗啉

[0366] 196. 6-((5-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0367] 197. 6-((5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0368] 198. 6-((5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0369] 199. 6-((5-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0370] 200. 1-(吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酮

[0371] 201. 6-((5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0372] 202. N-苯基-3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[0373] 203. 6-((5-苯氧基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0374] 204. 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0375] 205. 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0376] 206. 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0377] 207. 2-氯-4-(3-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0378] 208. 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮

[0379] 209. 2-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)肼甲酰胺

[0380] 210. 4-(3-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氯苯甲酰胺

[0381] 211. 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)丙-2-醇

[0382] 212. 2-氯-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0383] 213. 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[0384] 214.(±)2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0385] 215. 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0386] 216. 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮肟

[0387] 217. 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮O-甲基肟

[0388] 218. N'-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)乙酰肼

[0389] 219. 6-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0390] 220. N'-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)异烟肼

[0391] 221.(-)2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0392] 222.(+)2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0393] 223. 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺

[0394] 224. 6-((5-(4-氨甲酰基-3-氯苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲

基)喹啉1-氧化物

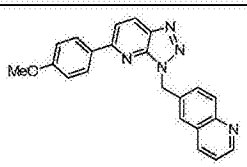
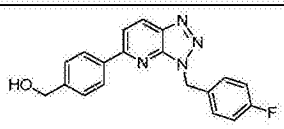
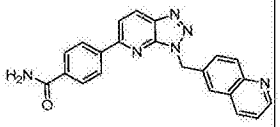
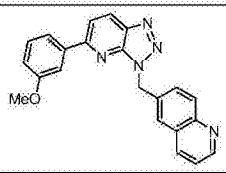
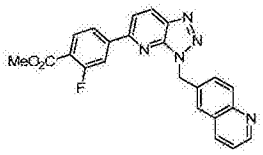
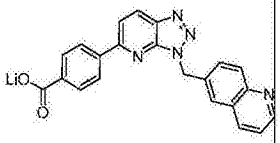
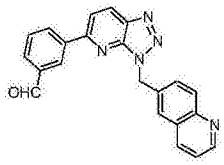
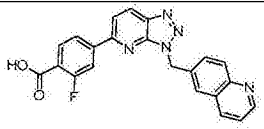
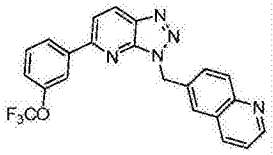
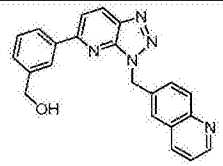
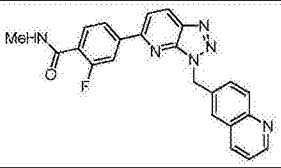
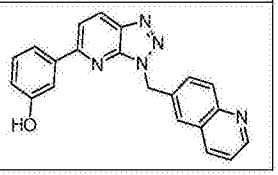
[0395] 225．2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0396] 226．6-((5-(3-氯-4-(乙基氨甲酰基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物

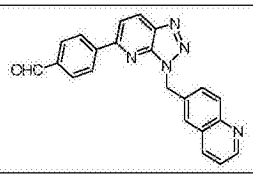
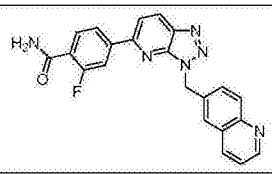
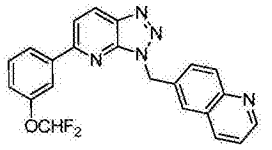
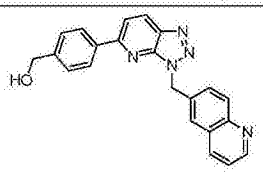
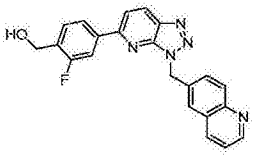
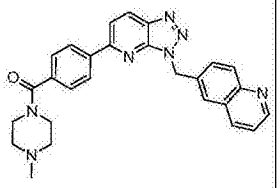
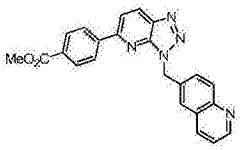
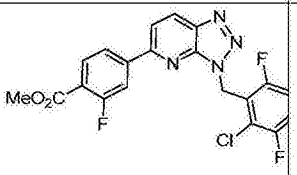
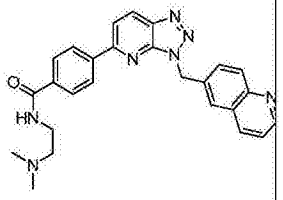
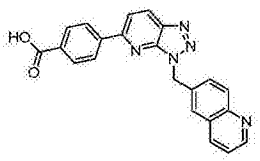
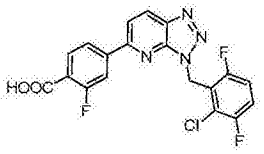
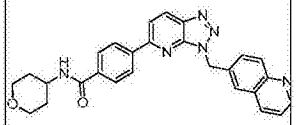
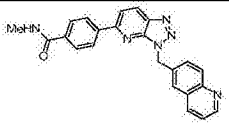
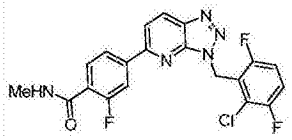
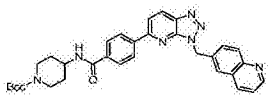
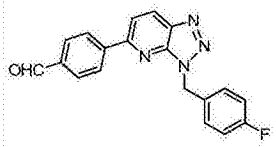
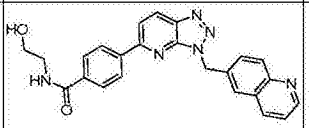
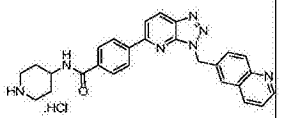
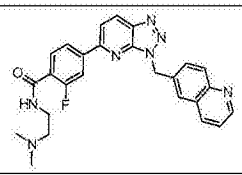
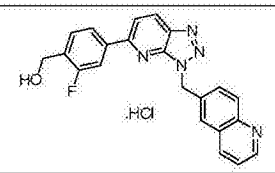
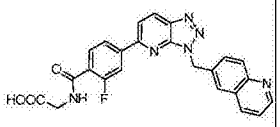
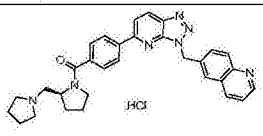
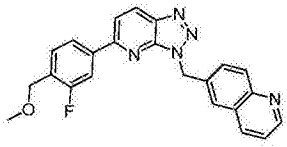
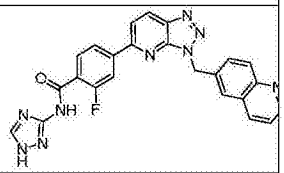
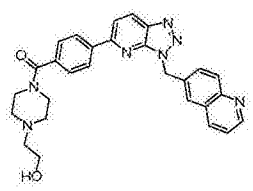
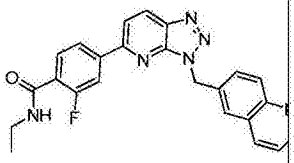
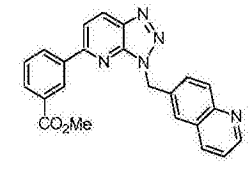
[0397] 227．6-((5-(3-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0398] 表1

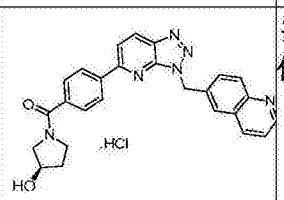
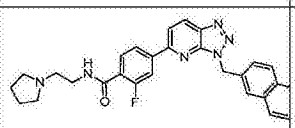
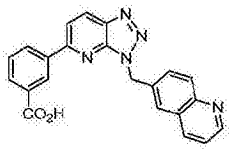
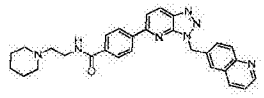
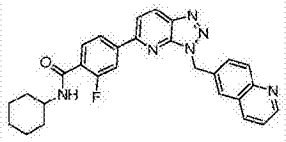
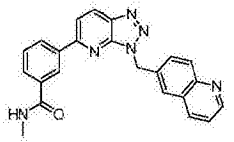
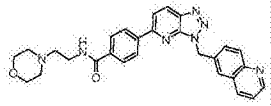
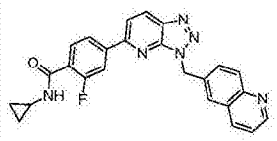
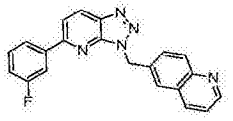
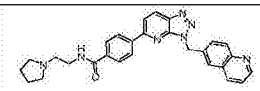
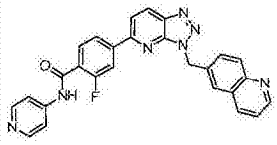
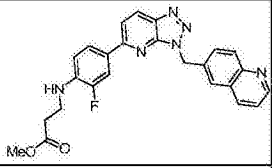
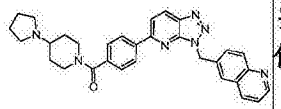
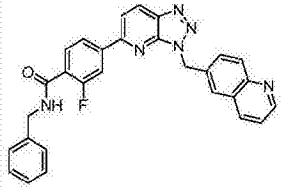
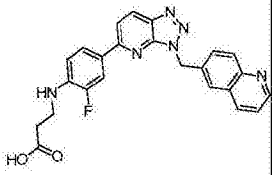
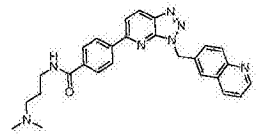
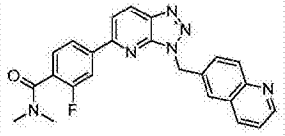
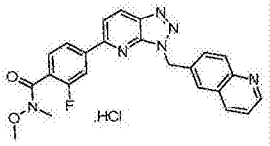
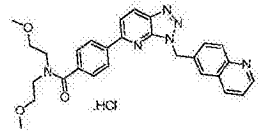
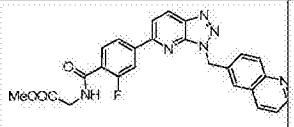
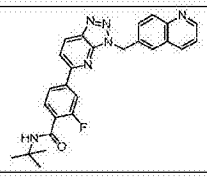
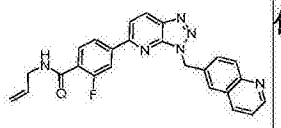
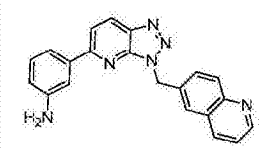
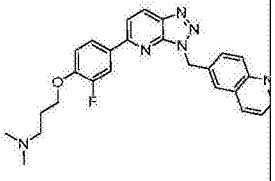
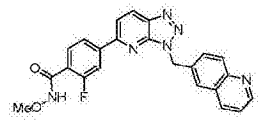
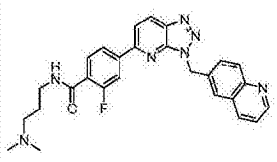
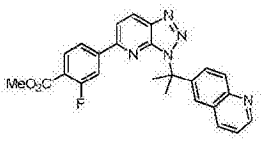
[0399]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例1		实施例11		实施例21	
实施例2		实施例12		实施例22	
实施例3		实施例13		实施例23	
实施例4		实施例14		实施例24	

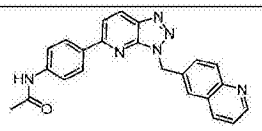
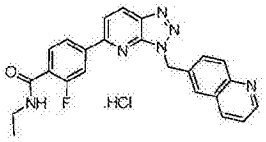
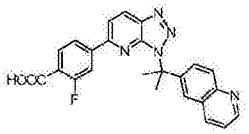
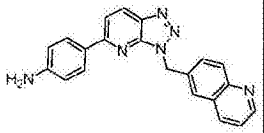
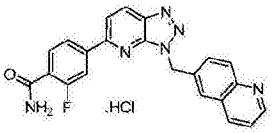
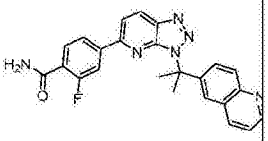
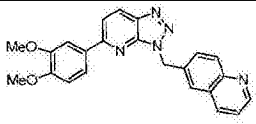
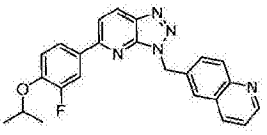
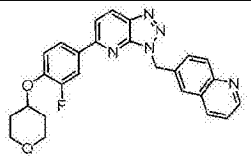
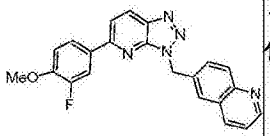
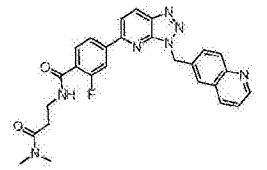
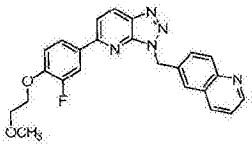
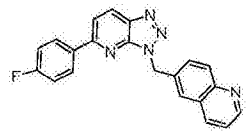
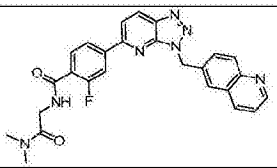
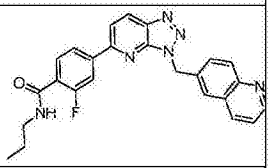
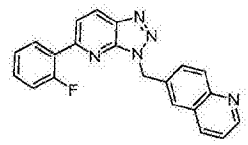
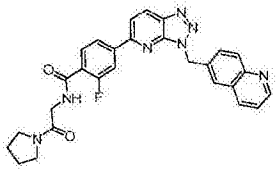
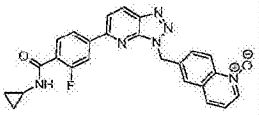
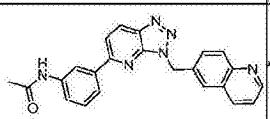
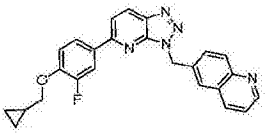
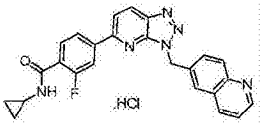
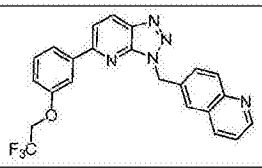
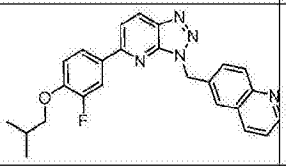
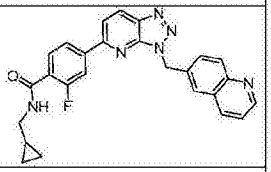
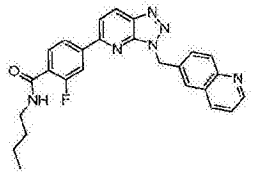
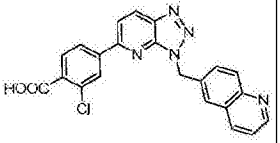
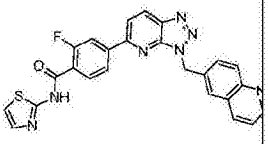
[0400]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例 5		实施例 15		实施例 25	
实施例 6		实施例 16		实施例:26	
实施例 7		实施例 17		实施例 27	
实施例 8		实施例 18		实施例 28	
实施例 9		实施例 19		实施例 29	
实施例 10		实施例 20		实施例 30	
实施例 31		实施例 41		实施例 51	
实施例 32		实施例 42		实施例 52	
实施例 33		实施例 43		实施例 53	

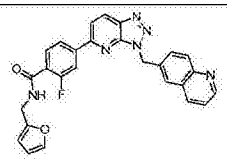
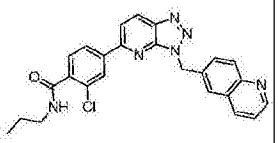
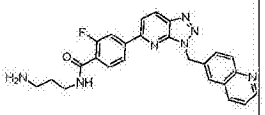
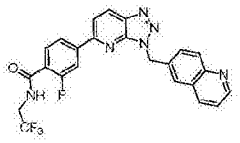
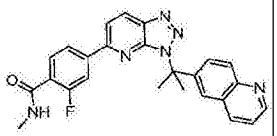
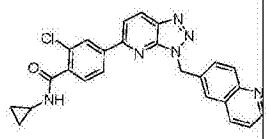
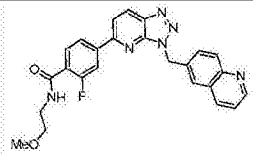
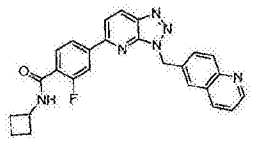
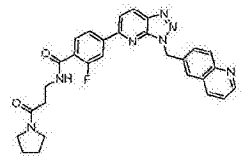
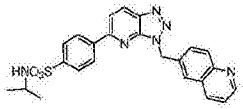
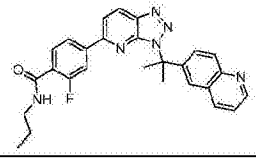
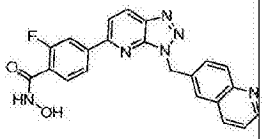
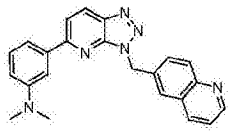
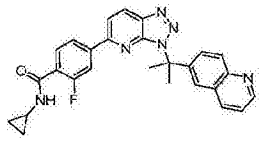
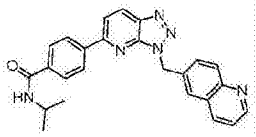
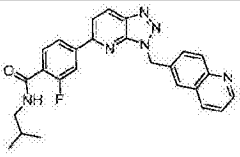
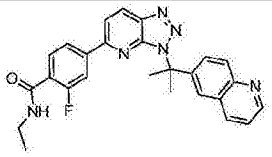
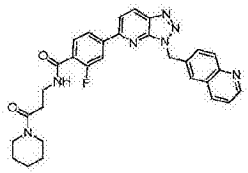
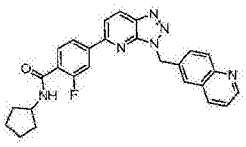
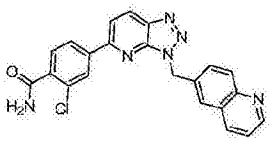
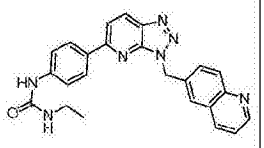
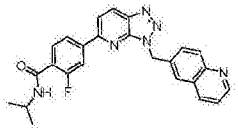
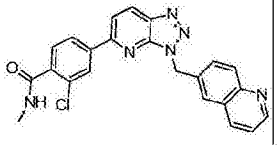
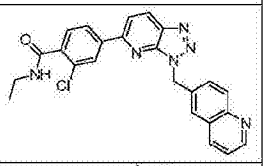
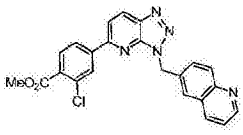
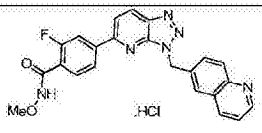
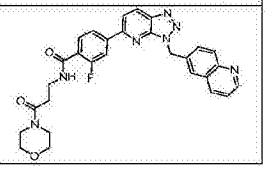
[0401]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例34		实施例44		实施例54	
实施例35		实施例45		实施例55	
实施例36		实施例46		实施例56	
实施例37		实施例47		实施例57	
实施例38		实施例48		实施例58	
实施例39		实施例49		实施例59	
实施例40		实施例50		实施例60	
实施例61		实施例71		实施例81	
实施例62		实施例72		实施例82	

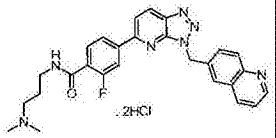
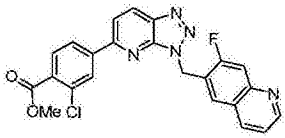
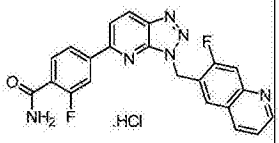
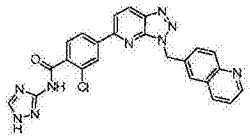
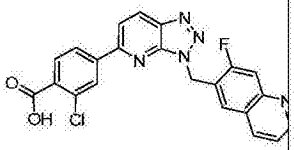
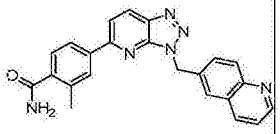
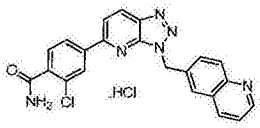
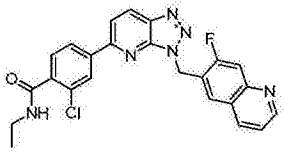
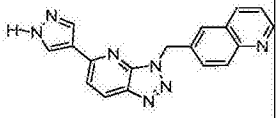
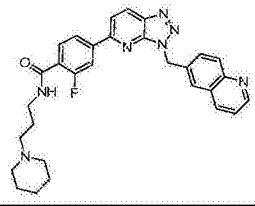
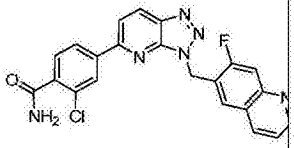
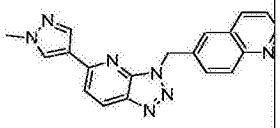
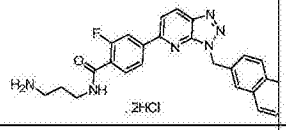
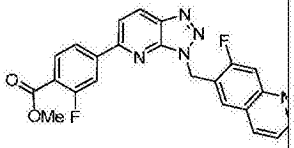
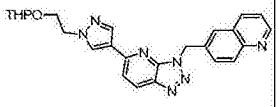
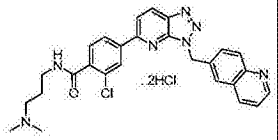
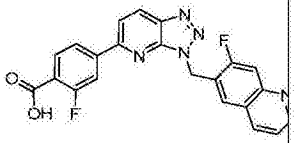
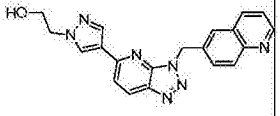
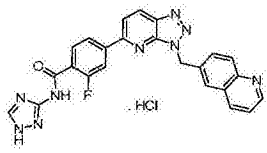
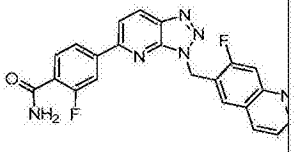
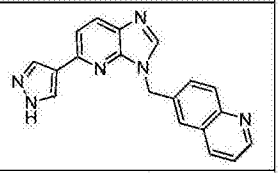
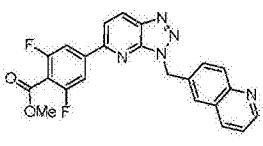
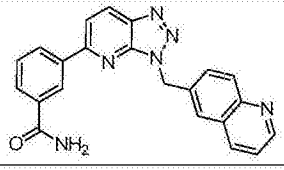
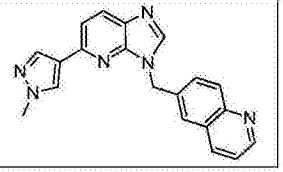
[0402]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例 63		实施例 73		实施例 83	
实施例 64		实施例 74		实施例 84	
实施例 65		实施例 75		实施例 85	
实施例 66		实施例 76		实施例 86	
实施例 67		实施例 77		实施例 87	
实施例 68		实施例 78		实施例 88	
实施例 69		实施例 79		实施例 89	
实施例 70		实施例 80		实施例 90	
实施例 91		实施例 101		实施例 111	

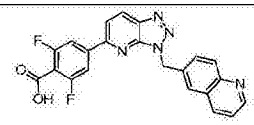
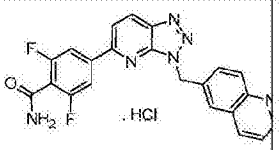
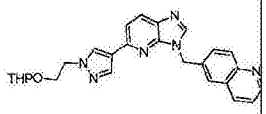
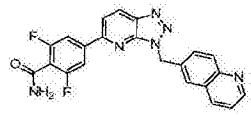
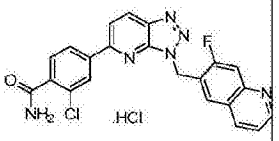
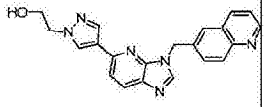
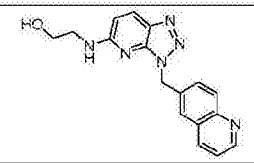
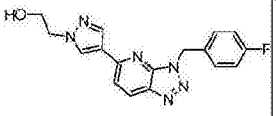
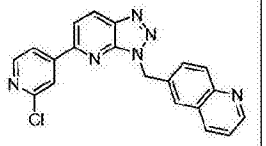
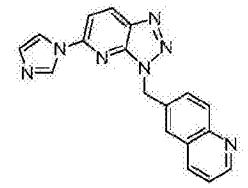
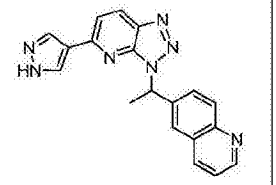
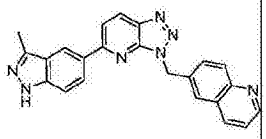
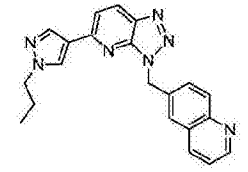
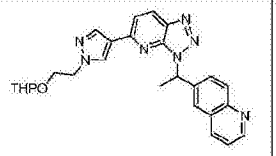
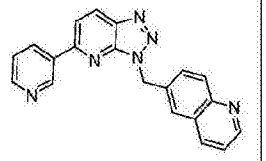
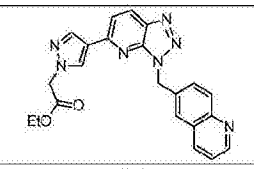
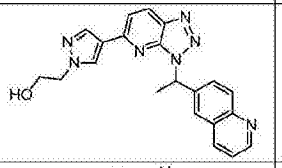
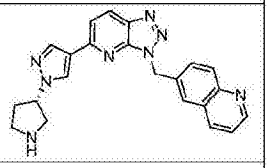
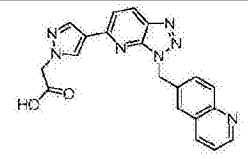
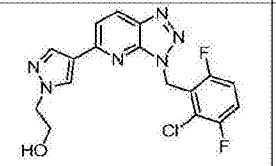
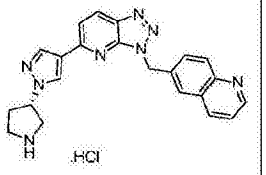
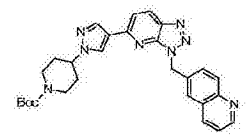
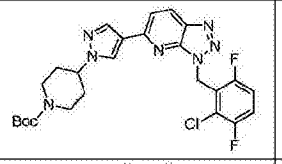
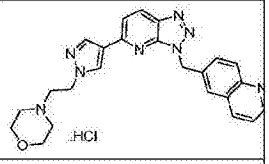
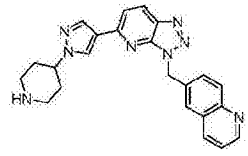
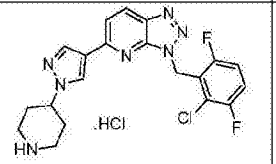
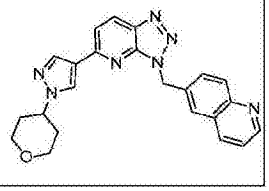
[0403]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例92		实施例102		实施例112	
实施例93		实施例103		实施例113	
实施例94		实施例104		实施例114	
实施例95		实施例105		实施例115	
实施例96		实施例106		实施例116	
实施例97		实施例107		实施例117	
实施例98		实施例108		实施例118	
实施例99		实施例109		实施例119	
实施例100		实施例110		实施例120	

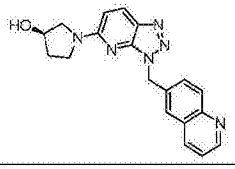
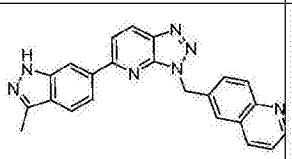
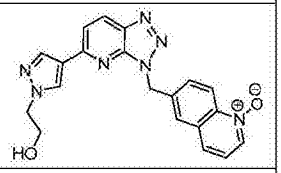
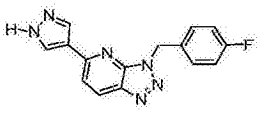
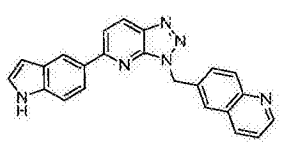
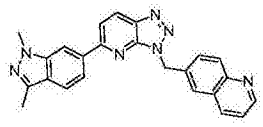
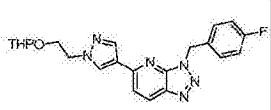
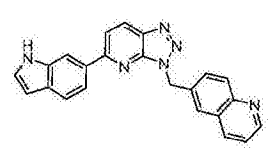
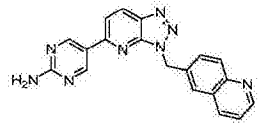
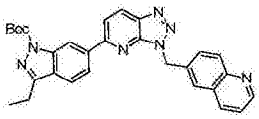
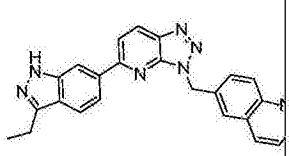
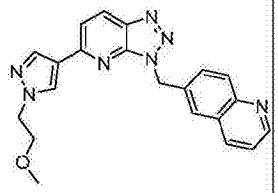
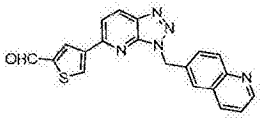
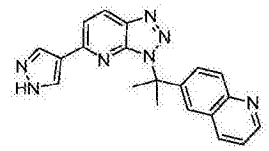
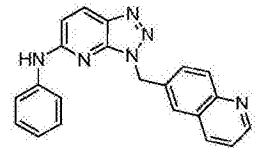
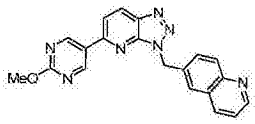
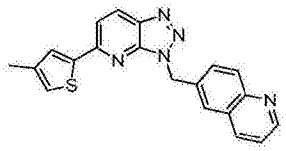
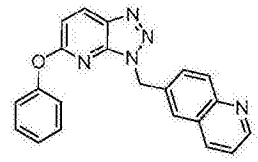
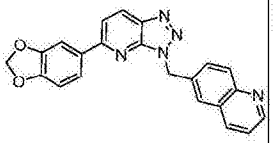
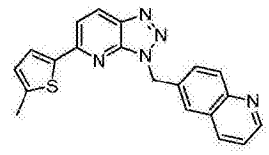
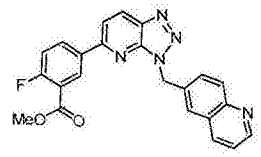
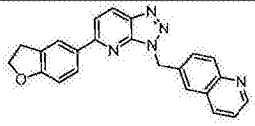
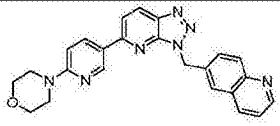
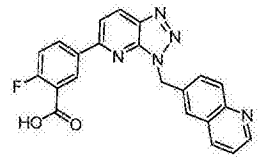
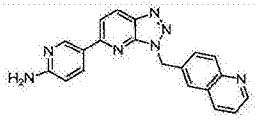
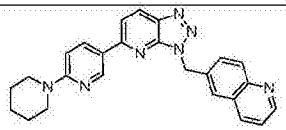
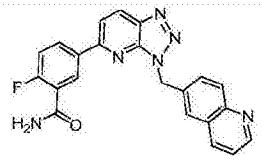
[0404]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例121		实施例131		实施例141	
实施例122		实施例132		实施例142	
实施例123		实施例133		实施例143	
实施例124		实施例134		实施例144	
实施例125		实施例135		实施例145	
实施例126		实施例136		实施例146	
实施例127		实施例137		实施例147	
实施例128		实施例138		实施例148	

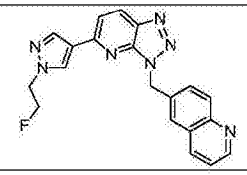
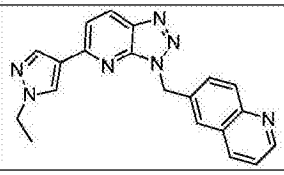
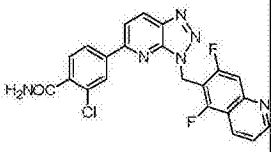
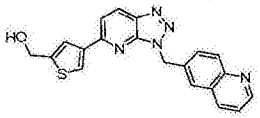
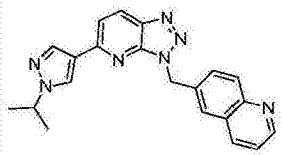
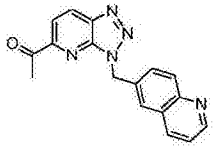
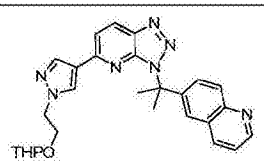
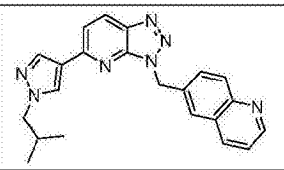
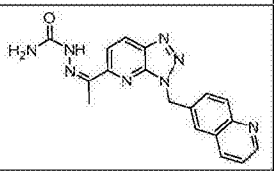
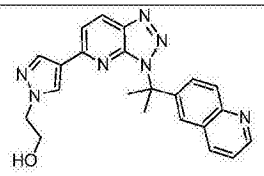
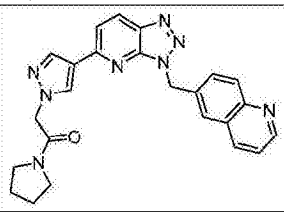
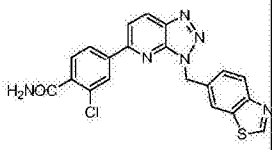
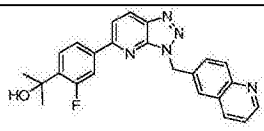
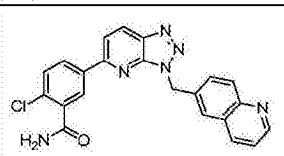
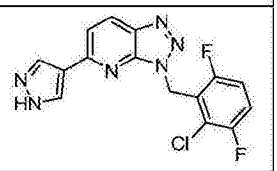
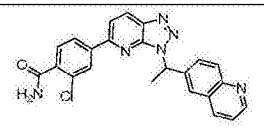
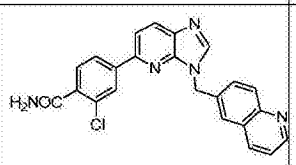
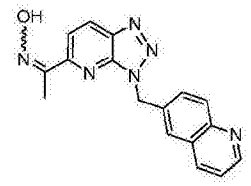
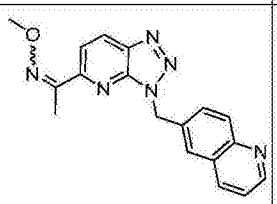
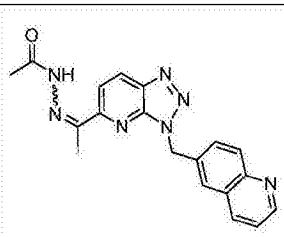
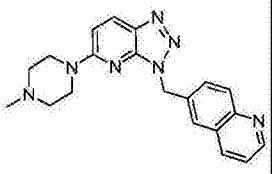
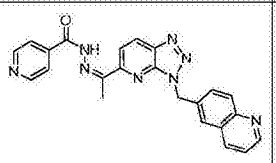
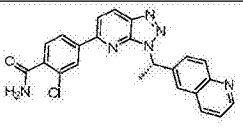
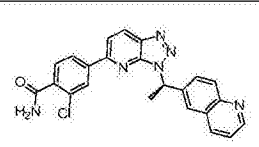
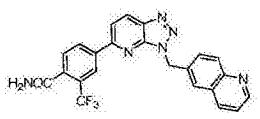
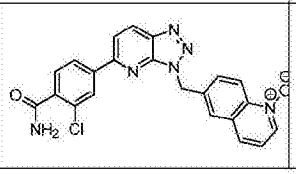
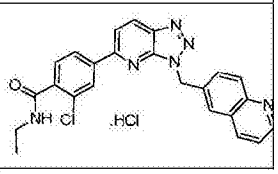
[0405]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例129		实施例139		实施例149	
实施例130		实施例140		实施例150	
实施例151		实施例161		实施例171	
实施例152		实施例162		实施例172	
实施例153		实施例163		实施例173	
实施例154		实施例164		实施例174	
实施例155		实施例165		实施例175	
实施例156		实施例166		实施例176	
实施例157		实施例167		实施例177	

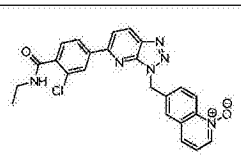
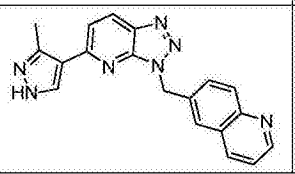
[0406]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例158		实施例168		实施例178	
实施例159		实施例169		实施例179	
实施例160		实施例170		实施例180	
实施例181		实施例191		实施例201	
实施例182		实施例192		实施例202	
实施例183		实施例193		实施例203	
实施例184		实施例194		实施例204	
实施例185		实施例195		实施例205	
实施例186		实施例196		实施例206	

[0407]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例187		实施例197		实施例207	
实施例188		实施例198		实施例208	
实施例189		实施例199		实施例209	
实施例190		实施例200		实施例210	
实施例211		实施例212		实施例213	
实施例214		实施例215		实施例216	
实施例217		实施例218		实施例219	
实施例220		实施例221		实施例222	
实施例223		实施例224		实施例225	

[0408]

化合物	结构	化合物	结构	化合物	结构
实施例226		实施例227			

[0409] 本发明的又一实施方案为通过调节蛋白激酶(例如c-Met)来治疗增生性疾病的方法,所述方法通过向需要此类治疗的患者施用有效量的如以上定义的式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)中的至少一种化合物来进行。

[0410] 本发明的又一实施方案为通过调节蛋白激酶(例如c-Met)来治疗增生性疾病的方法,所述方法通过向需要此类治疗的患者施用与至少一种抗癌剂组合(同时或依次)的有效量的如以上定义的式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)中的至少一种化合物来进行。在一个优选的实施方案中,增生性疾病为癌症。

[0411] 更具体地讲,可施用式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)的化合物及其药学上可接受的酯或盐,以治疗、预防和/或改善c-Met、RON、EGFR或KDR激酶相关疾病或病症,包括但不限于癌症和其它增生性疾病或病症。

[0412] 式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)的化合物用于治疗多种癌症,包括但不限于以下:

[0413] ●癌,包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌)、食道癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌和皮肤癌(包括鳞状细胞癌);

[0414] ●淋巴系的造血系统肿瘤,包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤;

[0415] ●骨髓细胞系的造血系统肿瘤,包括急慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征和早幼粒细胞性白血病;

[0416] ●间充质细胞来源的肿瘤,包括纤维肉瘤和横纹肌肉瘤;

[0417] ●中枢和外周神经系统的肿瘤,包括星细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤;和

[0418] ●其它肿瘤,包括黑素瘤,精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西肉瘤。

[0419] 由于蛋白激酶在细胞增殖调节中的关键作用,一般而言,抑制剂可用作在特征为细胞增殖异常的任何疾病过程的治疗中可能有用的可逆性细胞生长抑制剂,例如良性前列腺增生、家族性腺瘤性息肉病、神经纤维瘤、动脉粥样硬化、肺纤维化、关节炎、牛皮癣、肾小球性肾炎、血管成形术或血管手术后再狭窄、肥厚性瘢痕形成、炎症性肠病、移植排斥、内毒素休克和真菌感染。

[0420] 作为细胞凋亡调节剂的本发明化合物用于治疗癌症(包括但不限于以上提及的那些类型)、病毒感染(包括但不限于疱疹病毒、痘病毒、爱波斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)、辛德华斯病毒和腺病毒(Sindbis virus and adenovirus)),预防HIV感染个体的

AIDS发展、自身免疫性疾病(包括但不限于全身性红斑狼疮、自身免疫介导的肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、牛皮癣、炎症性肠病和自身免疫性糖尿病)、神经退行性病症(包括但不限于阿耳茨海默氏病(Alzheimer's disease)、AIDS相关痴呆、帕金森氏症(Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化、色素性视网膜炎、脊髓性肌萎缩和小脑变性)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、与心肌梗塞、中风和再灌注损伤相关的缺血性损伤、心律不齐、动脉粥样硬化、毒素诱导或酒精相关的肝病、血液病(包括但不限于慢性贫血和再生障碍性贫血)、肌肉骨骼系统的变性疾病(包括但不限于骨质疏松症和关节炎)、阿司匹林敏感性鼻窦炎、囊肿性纤维化、多发性硬化、肾病和癌性疼痛。

[0421] 本发明的化合物可调节细胞RNA和DNA合成的水平。因此这些试剂用于治疗病毒性感染(包括但不限于HIV、人乳头瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、爱波斯坦-巴尔病毒、辛德华斯病毒和腺病毒)。

[0422] 本发明的化合物用于癌症的化学预防。化学预防定义为通过阻断发起诱变事件或通过阻断已经经受损伤的癌前细胞进展来抑制浸润性癌发展或抑制肿瘤复发。化合物还用于抑制肿瘤血管生成和转移。本发明的一个实施方案为通过施用有效量的一种或多种本发明化合物抑制有需要的患者体内的肿瘤血管发生或转移的方法。

[0423] 本发明的另一实施方案为治疗免疫系统相关疾病(例如,自身免疫性疾病)、涉及炎症的疾病或病症(例如,哮喘、慢性阻塞性肺疾病、类风湿性关节炎、炎症性肠病、神经炎症性疾病、多发性硬化、葡萄膜炎和免疫系统病症)、癌症或其它增生性疾病、肝脏疾病或病症、肾脏疾病或病症的方法。

[0424] 免疫性病症的实例包括牛皮癣、类风湿性关节炎、脉管炎、炎症性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎症性肌肉疾病、变应性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、骨质疏松症、湿疹、同种异体或异种移植(器官、骨髓、干细胞和其它细胞和组织)排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、炎症性疾病、I型糖尿病、肺纤维化、皮肌炎、干燥综合征、甲状腺炎(例如,桥本氏甲状腺炎和自身免疫性甲状腺炎)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊肿性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、变应性结膜炎和特应性皮炎。

[0425] 在一个实施方案中,本文所述的化合物用作免疫抑制剂以预防移植排次、同种异体或异种移植排斥(器官、骨髓、干细胞、其它细胞和组织)和移植物抗宿主病。在其它实施方案中,移植排斥由组织或器官移植产生。在更多实施方案中,移植物抗宿主病由骨髓或干细胞移植产生。一个实施方案为通过施用有效量的一种或多种本发明化合物预防或降低移植排斥、同种异体或异种移植排斥(器官、骨髓、干细胞、其它细胞和组织)或移植物抗宿主病的风险的方法。

[0426] 本发明的化合物还用于和已知的抗癌治疗(例如放射疗法)或与细胞抑制剂或细胞毒素剂或抗癌剂组合(一起或依次施用),例如但不限于DNA交互剂,例如顺铂或阿霉素;拓扑异构酶II抑制剂,例如依托泊苷;拓扑异构酶I抑制剂,例如CPT-11或拓扑替康;自然存在或合成的微管蛋白交互剂,例如紫杉醇、多西他赛或埃坡霉素(例如伊沙匹隆);激素剂,例如它莫西芬;胸苷酸合成酶抑制剂,例如5-氟尿嘧啶;和抗代谢物,例如甲氨蝶呤,其它酪氨酸激酶抑制剂,例如易瑞沙和OSI-774;血管生成抑制剂;EGF抑制剂;VEGF抑制剂;CDK抑制剂;SRC抑制剂;c-Kit抑制剂;Her1/2抑制剂和针对生长因子受体的单克隆抗体,例如爱必妥(EGF)和赫塞汀(Her2)以及其它蛋白激酶调节剂。

[0427] 本发明的化合物还用于和一种或多种类固醇抗炎药物、非类固醇抗炎药物(NSAID)或免疫选择性抗炎衍生物(ImSAID)组合(一起或依次施用)。

[0428] 本发明进一步提供了包含一种或多种本发明化合物(例如具有式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)的化合物)和药学上可接受的载体的药物组合物。药物组合物可进一步包含以上鉴定的一种或多种活性成分,例如其它抗癌剂。在一个实施方案中,药物组合物包括治疗有效量的式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)的一种或多种化合物。

[0429] 又一实施方案为通过施用治疗有效量的本发明化合物治疗有需要的患者的白血病的方法。例如,本发明的化合物对治疗以下疾病有效:膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肾癌、肝癌、肺癌、小细胞肺癌、食管癌、胆囊癌、卵巢癌、胰腺癌、胃癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌;胆管癌、间充质细胞来源的肿瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤;中枢和外周神经系统的肿瘤,星细胞瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤;黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎癌、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、MFH/纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、成胶质细胞瘤、星细胞瘤、黑素瘤、间皮瘤、肾母细胞瘤;淋巴系的造血系统肿瘤,白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤和伯基特氏淋巴瘤;骨髓细胞系的造血系统肿瘤,急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、早幼粒细胞性白血病。

[0430] 又一实施方案为包含一种或多种具有式(I)、(I-A)、(IA-1)、(II)、(II-A)、(III)、(IIIA)、(IIIB)、(IV)、(IVA)或(IVB)的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0431] 发明详述

[0432] 如本文所使用,除非另外指出,以下定义应适用。进一步地,本文定义的许多基团可被任选地取代。定义中列出的取代基为示例性不得视为限制说明书其它地方定义的取代基。

[0433] 术语‘烷基’指仅由碳和氢原子组成,不含不饱和度,具有1-8个碳原子并且通过单键与分子的其余部分连接的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0434] 术语经取代或未经取代的(C_{1-4})烷基指如以上所定义的具有多达4个碳原子的烷基,而术语经取代或未经取代的(C_{1-6})烷基指如以上所定义的具有多达6个碳原子的烷基。

[0435] 术语“烯基”指含有碳-碳双键,可为具有约2至约10个碳原子的直链或支链的脂肪族烃基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。

[0436] 术语经取代或未经取代的(C_{1-6})烯基指如以上所定义的具有多达4个碳原子的烯基。

[0437] 术语“炔基”指具有至少一个碳-碳三键并且具有2至12个碳原子的直链或支链烃基(目前优选具有约2至10个碳原子的基团),例如乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0438] 术语经取代或未经取代的(C_{1-6})炔基指如以上所定义的具有多达4个碳原子的炔基。

[0439] 术语“烷氧基”指如以上所定义的通过氧键与分子的其余部分连接的烷基。这些基

团的代表性实例为-OCH_3和-OC_2H_5。术语“经取代的烷氧基”指烷基组成部分经取代(即,-O-(经取代的烷基))的烷氧基,其中术语“经取代的烷基”和以上对“烷基”定义的相同。例如“烷氧基”指基团-O-烷基,包括通过氧与母体结构连接的1-8个碳原子的直链、支链、环状构型及其组合。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基和环己氧基。

[0440] 术语“环烷基”指约3-12个碳原子的非芳香族单环或多环环系,例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。多环环烷基的实例包括全氢萘基、金刚烷基和降莰基、桥环基团和螺双环基团,例如螺(4,4)壬-2-基。

[0441] 术语“C_{3-8}环烷基”指如以上定义的具有多达6个原子的环烷基。

[0442] 术语“环烷基烷基”指含有约3至8个直接与烷基连接的碳原子,然后与来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳处的主体结构连接的含环基团,例如环丙基甲基、环丁基乙基和环戊基乙基。

[0443] 术语“C_{3-6}环烷基烷基”指如以上定义的具有多达6个原子的环烷基烷基。

[0444] 术语“环烯基”指含有约3至8个碳原子,具有至少一个碳-碳双键的含环基团,例如环丙烯基、环丁烯基和环戊烯基。术语“环烯基烷基”指直接与烷基连接,然后与来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳处的主体结构连接的环烯基。

[0445] 术语“C_{3-6}环烯基”指如以上定义的具有多达6个原子的环烯基。

[0446] 术语“芳基”指具有6至20个碳原子的芳香族基团,例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基和联苯基。

[0447] 术语“芳基烷基”指如以上定义的直接与以上定义的烷基键合的芳基,例如-$CH_2C_6H_5$和-$C_2H_5C_6H_5$。

[0448] 术语“杂环”指由碳原子和至少一个选自氮、磷、氧和硫的杂原子组成的非芳香族3-15元环基团。为了本发明的目的,杂环基团可为单环、双环、三环或四环环系,所述环系可包括稠环、桥环或螺环环系,并且杂环基团中的氮、磷、碳、氧或硫原子可任选地氧化为各种氧化态。另外,氮原子可任选地季铵化。杂环基团可与引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处的主体结构连接。

[0449] 术语“杂环基”指如以上定义的杂环基团。杂环基环基团可与引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处的主体结构连接。

[0450] 术语“杂环基烷基”指如以上定义的直接与烷基键合的杂环基团。杂环基烷基可与烷基中引起产生稳定结构的碳原子处的主体结构连接。此类杂环烷基的实例包括但不限于二氧杂环己基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、全氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。

[0451] 术语“杂芳基”指具有一个或多个选自N、O和S的杂原子作为环原子的任选地取代的5-14元芳环。杂芳基可为单环、双环或三环环系。此类“杂环”或“杂芳基”基团的实例包括但不限于噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡咯基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、苯并呋喃基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、咔唑基、喹啉基、异喹啉基、氮杂环丁烷基、吖啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、咔唑基、噌啉基、二氧杂环己基、吲哚嗪基、萘

啶基、全氢化氮杂卓基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、四氢异喹啉基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、哒嗪基、噁唑啉基、噁唑烷基、三唑基、茚满基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑啉基、噻唑烷基、异噻唑基、奎宁环基、异噻唑烷基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、八氢吲哚基、全氢异吲哚基、十氢异喹啉、苯并咪唑基、噻二唑基、苯并吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻吩基、苯并噻吩基、硫杂吗啉基、硫杂吗啉基亚砜、硫杂吗啉基砜、二氧磷杂环戊烷基、噁二唑基、苯并二氢吡喃基和异苯并二氢吡喃基。杂芳基环基团可与引起产生稳定结构的任何杂原子或碳原子处的主体结构连接。术语“杂芳基”还包括经一个或多个氧化物(-O-)取代基取代的环系，例如吡啶基N-氧化物。

[0452] 术语“杂芳基烷基”指如以上定义的直接与烷基键合的杂芳基环基团。杂芳基烷基可与来自烷基的引起产生稳定结构的任何碳原子处的主体结构连接。

[0453] 术语“杂环基烷基”指如以上定义的直接与烷基键合的杂环基团。杂环基烷基可与烷基中引起产生稳定结构的碳原子处的主体结构连接。

[0454] 术语“杂环”指含有3-10个碳原子的环。

[0455] 除非另有说明，术语“经取代”指用以下任一取代基或任何组合取代并且可相同或不同，所述一个或多个取代基选自例如以下的基团：氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基、-COOR’、-C(O)R’、-C(S)R’、-C(O)NR’R”、-C(O)ONR’R”、-NR’R”、-NR’CONR’R”、-N(R’)SOR”、-N(R’)SO_2R”、-(=N-N(R’)R”)、-NR’C(O)OR”、-NR’R”、-NR’C(O)R”-、-NR’C(S)R”-NR’C(S)NR”R”’、-SONR’R”-、-SO_2NR’R”-、-OR’、-OR’C(O)NR”R”’、-OR’C(O)OR”-、-OC(O)R’、-OC(O)NR’R”、-R’NR”C(O)R”’、-R’OR”、-R’C(O)OR”、-R’C(O)NR”R”’、-R’C(O)R”、-R’OC(O)R”、-SR’、-SOR’、-SO_2R’、-ONO_2，其中以上每个基团中的R’、R”和R”’可为氢、羟基、卤素、羧基、氰基、硝基、氧代(=O)、硫代(=S)、亚氨基(=NR’)、经取代或未经取代的烷基、经取代或未经取代的烷氧基、经取代或未经取代的烯基、经取代或未经取代的炔基、经取代或未经取代的环烷基、经取代或未经取代的环烯基、经取代或未经取代的环烷基烷基、经取代或未经取代的环烯基烷基、经取代或未经取代的杂环基、经取代或未经取代的杂环基烷基、经取代或未经取代的芳基、经取代或未经取代的芳基烷基、经取代或未经取代的杂芳基、经取代或未经取代的杂芳基烷基，或R’、R”和R”’的任两个可连接形成经取代或未经取代的饱和或不饱和3-10元环或形成氧代(=O)、硫代(=S)或亚氨基(=NR’)，所述环可任选地包括可相同或不同并且选自O、NR^X或S的杂原子。本发明预想到的取代基或取代基组合优选为引起形成稳定或化学可行的化合物的取代基或取代基组合。如本文所使用，术语稳定指当化合物或结构经受允许其分离、生成、检测和优选其恢复、纯化和并入药物组合物的条件时，大体上不变。

[0456] 术语“卤代”、“卤化物”或可选地，“‘卤素’”指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括经一个或多个卤代基团或其组合取代的烷基、烯

基、炔基和烷氧基结构。例如，术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”包括其中卤素分别为氟的卤代烷基和卤代烷氧基。

[0457] 术语“保护基”或“PG”指用于防碍或保护特定官能团的取代基。化合物上的其它官能团可保持反应性。例如，“氨基保护基”是化合物中与氨基连接，防碍或保护氨基官能团的取代基。适合的氨基保护基包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBz)和9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地，“羟基保护基”指妨碍或保护羟基官能团的羟基取代基。适合的羟基保护基包括但不限于乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”指妨碍或保护羧基官能团的羧基取代基。适合的羧基保护基包括但不限于-CH2CH2SO2Ph、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、-2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯亚磺酰)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基和硝基乙基。保护基及其用途的一般性描述，见T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

[0458] 术语“立体异构体”指具有相同化学组成，但是在原子和基团在空间上的排列方面不同的化合物。这些立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、几何异构体、阻转异构体或构象异构体。

[0459] 本文所述化合物的所有立体异构体均在本发明范围之内。外消旋混合物也涵盖在本发明范围之内。因此，本化合物的单立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构象)异构体混合物属于本发明的范围。

[0460] 本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，因此可产生可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-的对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式。现有的化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有此类可能的异构体，包括外消旋混合物，任选地为纯化形式和中间产物混合物。例如，中间产物混合物的非限制性实例包括比例为10:90、13:87、17:83、20:80或22:78的异构体混合物。可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(R)-和(S)-异构体，或使用常规技术溶解。当本文所述的化合物含有烯烃双键或其它几何不对称性中心时，并且除非另有说明，其目的是，所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0461] 术语“互变异构体”指特征在于异构体形式相对易于平衡地相互转化的化合物。这些异构体旨在通过本发明转化。“互变异构体”是结构不同的通过互变异构相互转化的异构体。“互变异构”是异构化的一种形式并且包括视为酸碱化学子集的质子移变或质子移动互变异构。“质子移变互变异构”或“质子移动互变异构”涉及伴有键序变化的质子迁移，常常是单键与相邻双键互换。当互变异构可能时(例如，在溶液中)，可达到互变异构体的化学平衡。互变异构的实例为酮-烯醇互变异构。酮-烯醇互变异构的特定实例为戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体相互转化。互变异构的另一实例为酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的特定实例为吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0462] 离去基团或原子”是在反应条件下，会从原材料中裂解，从而促进指定位点的反应的任何基团或原子。除非另有说明，此类基团的适合实例为卤素原子和甲磺酰氧基、对硝基苯磺酰氧基和甲苯磺酰氧基。

[0463] 术语“前药”指为化合物的非活性前体，在体内通过正常代谢过程转化为其活性形式的化合物。通常在Hardma等(编辑)，Goodman和Gilman的The Pharmacological Basis of Therapeutics，第9版，第11-16页(1996)中讨论了前药设计。在Higuchi等，Prodrugs as

Novel Delivery Systems,第14卷,ASCD Symposium Series和在Roche(编辑),Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press(1987)中提供了深入讨论。为了说明,可通过水解(例如)酯键或酰胺键将前药转化为药理学活性形式,从而引入或暴露所生成的产物上的官能团。可将前药设计为与内源化合物反应,以形成进一步增强化合物的药理学性质,例如循环半衰期延长的水溶性偶联物。可选地,可将前药设计为经受(例如)葡糖醛酸、硫酸盐、谷胱甘肽、氨基酸或乙酸酯对官能团的共价修饰。所生成的偶联物可钝化并且在尿液中排出,或使其比母体化合物更有效。高分子量偶联物也可排泄至胆汁中,进行酶裂解并且释放回循环,从而有效增加了最初施用的化合物的生物半衰期。

[0464] 术语"酯"指通过酸和醇之间反应,除去水形成的化合物。酯可用通式RCOOR'表示。

[0465] 旨在将这些前药和酯包括在本发明的范围之内。

[0466] 另外,本发明还包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物,例如用氘或氚取代氢,或用^{13C}-或^{14C}-富集碳取代碳。

[0467] 本发明的化合物还可能在组成此类化合物的一个或多个原子处含有非自然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素,例如氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)放射性标记化合物。本发明化合物的所有放射性或非放射性同位素变异体涵盖在本发明范围之内。

[0468] 形成本发明的一部分的药学上可接受的盐包括由无机碱衍生的盐,例如Li、Na、K、Ca、Mg、Fe、Cu、Zn和Mn;有机碱的盐,例如N,N'-二乙酰基乙二胺、葡糖胺、三乙胺、胆碱、氢氧化物、二环己基胺、二甲双胍、苄胺、三烷基胺、硫胺;手性碱,如烷基苯胺、甘氨醇和苯甘氨醇;天然氨基酸的盐例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸和丝氨酸;具有烷基卤化物、烷基硫酸盐(例如MeI和$(Me)_2SO_4$)的本发明化合物的季铵盐;非天然氨基酸,例如D-异构体或经取代的氨基酸;胍;和经取代的胍,其中取代基选自硝基、氨基、烷基、烯基、炔基、铵或经取代的铵盐和铝盐。盐可能包括酸加成盐,在适当的情况下,包括硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、高氯酸盐、硼酸盐、氢卤化物、醋酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、巴莫酸盐、甲烷磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、苯磺酸盐、抗坏血酸盐、甘油磷酸盐和酮戊二酸盐。

[0469] 当本文将范围用于物理性质(例如分子量)或化学性质(例如化学式),旨在包括范围的子组合和其中的特定实施方案。当提到数量或数值范围时,术语"约"指提到的数量或数值范围是在实验变异性范围之内(或在统计实验误差范围之内)的近似值,因此数量或数值范围可在(例如)规定数量或数值范围的1%和15%之间变化。术语"包含(comprising)"(和相关术语,例如"包含(comprise)"或"包含(comprises)"或"具有(having)"或"包括(including)")包括由所述特征"组成"或"基本上组成"的(例如)物质的任何组成、组合物、方法或过程等的实施方案。

[0470] 在各处以下缩写和术语具有所指出的含义:HGFR为肝细胞生长因子受体;AIDS=获得性免疫缺陷综合征;HIV=人体免疫缺陷病毒;MeI=碘代甲烷;$POCl_3$=三氯氧化磷;KCNS=硫氰酸钾;TLC=薄层色谱法;MeOH=甲醇;和$CHCl_3$=氯仿。

[0471] 本文所用缩写具有其在化学和生物学领域中的常规含义。

[0472] 术语"细胞增殖"指由于分裂细胞数量变化的现象。该术语还涵盖与增殖信号一致

的细胞形态变化(例如,尺寸增大)的细胞生长。

[0473] 如本文所使用,术语“共同施用”、“组合施用”及其语法同等成分,涵盖向动物施用两种或更多种试剂,以致在动物体内同时存在两种试剂和/或其代谢产物。共同施用包括以单独的组合物同时施用,以单独的组合物在不同时间施用或以存在两种试剂的组合物施用。

[0474] 术语“有效量”或“治疗有效量”指本文所述足以实现预期用途,包括但不限于如以下定义的疾病治疗的化合物的量。治疗有效量可随预期用途(体外或体内)或受试者和治疗疾病状况的不同而改变,例如受试者的体重和年龄、疾病状况的严重程度、施用方式等,这可易于由本领域的普通技术人员确定。术语还适用于在靶细胞内会诱导特殊反应,例如减少血小板粘附和/或细胞迁移的剂量。具体剂量可随所选特殊化合物、遵循的施用方案,是否与其它化合物组合施用,施用定时、要施用的组织和携带其的物理递送系统而改变。

[0475] 如本文所使用,术语“治疗”或“改善”可交换使用。这些术语指获得有益或所需结果的方法,包括但不限于治疗利益和/或预防利益。用治疗利益指根除或改善治疗的潜在病症。同样,通过根除或改善潜在病症相关的一种或多种生理症状实现治疗利益,以致在患者中观察到改善,尽管患者可能仍受潜在病症折磨。对于预防利益,可向有发展特殊疾病的患者,或向报告了疾病的一种或多种生理症状的患者施用组合物,即使可能尚未进行这种疾病的诊断。

[0476] 如本文所使用,术语“治疗效果”涵盖如以上定义的治疗利益和/或预防利益。预防效果包括延迟或消除疾病或病状的出现,延迟或消除疾病或病状的症状发作,减缓、中断或倒转疾病或病状的进展,或其组合。

[0477] 术语“受试者”或“患者”指动物,例如哺乳动物(例如人)。本文所述的方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,患者为哺乳动物,而在一些实施方案中,患者为人。

[0478] “放射疗法”指使用从业者已知的常规方法和组合物使患者暴露于辐射体,例如发射α粒子的放射性核素(例如,锕和钍放射性核素)、低直线能量转移(LET)辐射体(β发射体)、转换电子发射体(例如,锶-89和钐-153-EDTMP)或高能辐射,包括但不限于x-射线、γ射线和中子。

[0479] “信号转导”是刺激或抑制信号传输至细胞中引起细胞内反应的过程。信号转导途径的调节剂指调节映射到相同特定信号转导途径的一种或多种细胞蛋白质的活性的化合物。调节剂可增加(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号分子的活性。

[0480] 术语“选择性抑制”或“选择性地抑制”应用于生物活性剂时指试剂通过与靶标直接或间接相互作用选择性降低靶信号活性(与脱靶信号活性相比)的能力。

[0481] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂、一种或多种适合的稀释剂、填料、盐、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、湿润剂、控释基质、着色剂/调味剂、载体、赋形剂、缓冲液、稳定剂、增溶剂及其组合。除非任何常规介质或试剂均于活性成分不相容,考虑其在本发明治疗组合物中的用途。也可向组合物中并入补充活性成分。

[0482] c-met激酶的抑制可能在各种疾病的治疗中具有治疗利益,例如特征在于炎症反应的病状,包括但不限于自身免疫性疾病、变应性疾病和关节炎性疾病。

[0483] 如本文所使用，“炎症反应”特征在于发红、发热、肿胀和疼痛(即，炎症)并且通常涉及组织损伤或破坏。炎症反应通常是由组织损伤或破坏引起的局部性保护反应，从而起到破坏、稀释或隔离(隔绝)致伤试剂和受伤组织的作用。炎症反应明显与白血球和/或白细胞(例如，嗜中性粒细胞)趋化性的流量相关。炎症反应可能是由病原生物和病毒感染、非感染性方式，例如心肌梗塞或中风后的创伤或再灌注、对外来抗原的免疫反应和自身免疫疾病引起。用根据本发明所述的方法和化合物治疗易受影响的炎症反应涵盖与特定防御系统的反应相关的病状以及与非特定防御系统的反应相关的病状。

[0484] 本发明的治疗方法包括改善与炎症细胞活化相关的病状。“炎症细胞活化”指在炎症细胞(包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、粒细胞(多形核白细胞，包括嗜中性粒细胞、嗜碱细胞和嗜酸性细胞)、肥大细胞、树突细胞、朗格汉斯细胞和内皮细胞)中，用刺激物(包括但不限于细胞因子、抗原或自身抗体)诱导增殖细胞反应，产生可溶性递质(包括但不限于细胞因子、氧基、酶、前列腺素类或血管活性胺)，或细胞表面表达新的或更多数量的递质(包括但不限于主要组织相容性抗原或细胞粘附分子)。本领域的技术人员应了解，这些细胞中这些表现型的一种或组合的活化可有助于炎症的开始、永久化或噁化。

[0485] 如本文所使用，“自身免疫性疾病”指组织损伤和对身体自身组成的体液反应或细胞介导的反应相关的任何一类病症。如本文所使用，“移植排斥”指针对移植组织的任何免疫反应(包括器官或细胞(例如，骨髓)，其特征在于移植组织和周围组织的功能丧失、疼痛、肿胀、白细胞增多和血小板减少)。如本文所使用，“变应性疾病”指由变态反应引起的任何症状、组织损伤或组织功能丧失。如本文所使用，“关节炎性疾病”指特征在于可归因于多种病因学的关节炎性病变的任何疾病。如本文所使用，“皮炎”指特征在于可归因于多种病因学的皮肤炎症的皮肤病大家族的任何疾病。

[0486] 可通过测定每种化合物抑制活性达到预定程度时的浓度，然后比较结果确定作为酶活性(或其它生物学活性)抑制剂的化合物的相对功效。通常，在生化测定法中优选测定抑制50％活性的浓度，即50％抑制浓度或“IC50”。可使用本领域已知的常规技术实现IC50测定。一般而言，可通过在一系列浓度的研究中的抑制剂存在下测量指定酶的活性测定IC50。然后按所用抑制剂浓度绘制酶活性的实验获得值。将显示出50％酶活性(与在没有任何抑制剂时的活性相比)的抑制剂浓度作为IC50值。类似地，可通过适当测定活性定义其它抑制浓度。例如，在一些情况下预期可确定90％抑制浓度，即IC90等。

[0487] 因此，可选地可将c-met选择性抑制剂理解为指对c-met激酶表现出的50％抑制浓度(IC50)比对任何或所有其它类别受体酪氨酸激酶(RTK)家族成员的IC50值低至少10倍，另一方面低至少20倍并且另一方面低至少30倍的化合物。在本发明的一个替代性实施方案中，可将术语c-met激酶选择性抑制剂理解为指对c-met激酶表现出的IC50比对任何或所有其它RTK家族成员的IC50低至少50倍，另一方面低至少100倍，再一方面低至少200倍并且又一方面低至少500倍的化合物。通常按以便c-met选择性抑制剂如上所述选择性抑制c-met的量施用c-met选择性抑制剂。

[0488] 本发明的方法应用于在活体内或在先体外后体内(ex vivo)的细胞种群。“在活体内”指在有生命的个体内，如在动物或人体内或在受试者体内。关于这一点，本发明的方法用于个体的治疗或预防。“先体外后体内”或“在活体外”指在有生命的个体外。先体外后体

内的细胞种群的实例包括在活体外的细胞培养物和生物样品，包括但不限于从个体获得的流体或组织样品。此类样品可通过本领域已知的方法获得。示例性生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿和唾液。示例性组织样品包括肿瘤及其活组织检查。关于这一点，本发明可用于多种目的，包括治疗和实验目的。例如，本发明可用于先体外后体内或生物体外以确定对于指定适应症、细胞类型、个体和其它参数的c-met激酶选择性抑制剂施用的最佳时间表和/或剂量。以下描述了本发明可能适合的其它先体外后体内用途或对于本领域的技术人员而言将变得显而易见。

[0489] 药物组合物

[0490] 本发明提供了一种包含本发明一种或多种化合物的药物组合物。所述药物组合物可包括如本文所述的一种或多种另外的成分。可对本文所述任何病症施用所述药物组合物。

[0491] 在一些实施方案中，本发明提供了用于治疗与哺乳动物体内不良、过度活跃、有害或有毒的免疫反应相关的疾病或病症的药物组合物。此类不良免疫反应可引起或与(例如)哮喘、、肺气肿、支气管炎、牛皮癣、变态反应、变应性反应、自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、移植物抗宿主病和红斑狼疮相关。本发明的药物组合物可用于治疗其它呼吸道疾病，包括但不限于影响肺叶、胸膜腔、支气管、气管、上呼吸道、神经和用于呼吸的肌肉的疾病。

[0492] 在一些实施方案中，本发明提供了用于治疗例如过度增生性病症的药物组合物，所述病症包括但不限于癌症，例如骨髓性白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑色素瘤、口腔癌和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃部癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS、PNS、AIDS相关的癌症(例如，淋巴瘤和卡波西肉瘤)或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中，所述药物组合物用于治疗非癌症过度增生性病症，例如皮肤良性增生(例如，牛皮鲜)、再狭窄或前列腺病症(例如，良性前列腺肥大(BPH))。

[0493] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物和血管生成或血管发生有关的疾病的组合物，所述疾病可表现为肿瘤血管发生、慢性炎症性疾病例如类风湿性关节炎、炎症性肠病、动脉粥样硬化，皮肤病例如牛皮癣、湿疹和硬皮病，糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波西肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌和表皮样癌。

[0494] 本发明还提供了用于治疗哺乳动物肝病(包括糖尿病)、胰腺炎或肾病(包括增生性肾小球性肾炎和糖尿病诱导的肾病)或疼痛的组合物。

[0495] 本发明进一步提供了用于预防哺乳动物胚细胞植入的组合物。

[0496] 通常配制受试药物组合物以提供治疗有效量的作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药。需要时，所述药物组合物含有作为活性成分的本发明化合物或其药学上可接受的盐和/或配位络合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体，例如惰性固体稀释剂和填料、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透促进剂、增溶剂和佐剂。

[0497] 可单独或与一种或多种其它试剂组合施用受试药物组合物，所述其它试剂通常也以药物组合物的形式施用。需要时，可将主题化合物和其它试剂混合为一种制剂或可将两种组分配制成单独制剂以单独或同时组合使用两种组分。

[0498] 方法包括单独施用抑制剂，或如本文所述组合施用，并且在每种情况下，任选地包括一种或多种适合的稀释剂、填料、盐、崩解剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、湿润剂、控释基质、着色剂/调味剂、载体、赋形剂、缓冲液、稳定剂、增溶剂及其组合。

[0499] 各种药物组合物的制剂在本领域中已知。见，例如，Anderson,Philip O.、Knoben,James E.、Troutman,William G编辑，Handbook of Clinical Drug Data，第10版，McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编辑，Principles of Drug Action，第3版，Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编辑，Basic and Clinical Pharmacology，第9版，McGraw Hill,2003;Goodman和Gilman编辑，The Pharmacological Basis of Therapeutics，第10版，McGraw Hill,2001;Remingtons Pharmaceutical Sciences，第20版，Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia，第32版(The Pharmaceutical Press,London,1999)，其全部通过引用整体并入本文。

[0500] 可通过使得能够将化合物递送至作用部位的任何途径，例如口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、动脉内、皮下、肌肉内、血管内、腹膜内或输注)、局部施用(例如，经皮应用)、直肠施用，通过用导管或支架局部递送或通过吸入施用本发明的化合物或药物组合物。也可经脂肪内或经鞘内施用化合物。

[0501] 组合物可呈固体、半固体、液体或气体形式施用，或可呈干粉，例如冻干形式。可将药物组合物包装成便于递送的形式，包括(例如)固体剂型，例如胶囊、小袋、囊剂、明胶、纸、胶囊、栓剂、小颗粒、丸剂、糖锭和锭剂。包装的类型通常可取决于所需施用途径。还考虑了植入式缓释制剂，透皮制剂也一样。

[0502] 施用途径

[0503] 在根据本发明所述的方法中，可通过各种途径施用抑制剂化合物。例如，药物组合物可用于注射，或用于口服、经鼻、经皮或其它使用形式，包括(例如)通过静脉内、皮内、肌肉内、乳房内、腹膜内、鞘内、眼内、眼球后、肺内(例如，雾化药物)或皮下注射(包括包括供长期释放的长效施用，例如嵌入脾被膜下、大脑或角膜中)；通过舌下、肛门或阴道施用，或通过手术植入，例如嵌入脾被膜下、大脑或角膜中。治疗可由一段时间内的单剂量或若干剂量组成。一般而言，本发明的方法涉及和一种或多种如上所述的药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体一起施用有效量的本发明调节剂。

[0504] 受试药物组合物可(例如)呈适合口服施用的形式如片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释制剂、溶液、混悬剂，适合肠胃外注射的形式如无菌溶液或乳剂，适合局部施用的形式如软膏或霜剂或用于直肠施用的形式如栓剂。药物组合物呈适合单次施用精确剂量的单位剂型。药物组合物将包括常规制药载体或赋形剂和根据本发明所述作为活性成分的化合物。另外，药物组合物可包括其它药用或制药试剂、载体和佐剂。

[0505] 一方面，本发明提供了口服施用本发明药物组合物的方法。在Remington的Pharmaceutical Sciences，上述第89章中概述了口服固体剂型。固体剂型包括片剂、胶囊、丸剂、糖锭或锭剂和囊剂或小颗粒。同样，脂质体或类蛋白质包装可用于配制组合物(例如，美国专利No.4,925,673中报道的类蛋白质微球体)。脂质体包装可包括用各种聚合物衍生化的脂质体(例如，美国专利No.5,013,556)。制剂可包括本发明的化合物和保护免疫在胃部降解而允许在肠道释放生物活性物质的惰性成分。

[0506] 在细胞培养物或实验动物中，可通过标准制药过程，例如测定LD50(使种群50％致

死的剂量)和ED50(对种群50％治疗有效的剂量)而测底met激酶化合物的毒性和疗效。另外,在另外用其它疗法,包括但不限于放射、化学治疗剂、光能疗法、射频消融、抗血管生成剂及其组合处理的细胞培养物或实验动物中,可测定这种信息。

[0507] 施用的化合物的量将取决于受治哺乳动物、病症或病状的严重程度、施用途径、化合物配置和处方医师的判断。然而,有效剂量在约0.001至约100mg/kg体重/天,优选为约1至约35mg/kg/天的范围内,呈单剂量或分次剂量。对于70kg的人而言,有效剂量总计约0.05-7g/天,优选约0.05至约2.5g/天。在一些情况下,低于前述范围下限的剂量可能已经足够,而在其他情况下可采用更大的剂量,不会引起任何有害副作用,例如通过将此大剂量分为若干小剂量供全天施用。

[0508] 在一些实施方案中,以单剂量施用本发明的化合物。通常,此类施用将通过注射,例如静脉注射,以便迅速引入所述试剂。然而,可酌情使用其它途径。单剂量的本发明化合物也可用于治疗急性病状。

[0509] 在本发明方法的实践中,通常可提供剂量范围从1pg化合物/kg体重至1000mg/kg、0.1mg/kg至100mg/kg、0.1mg/kg至50mg/kg和1至20mg/kg的药物组合物,按日剂量或以更长或更短间隔按等效剂量服用,例如每隔一天,每周2次,每周1次或每天2次或3次。可通过初始大剂量,接着持续输注以维持药品的治疗循环水平施用抑制剂组合物。本领域的普通技术人员将易于优化通过良好医疗实践和待治个体的临床状况确定的有效剂量和施用方案。给药频率将取决于试剂的药代动力学参数和施用途径。将由本领域的技术人员根据施用途径和所需剂量确定最佳药物制剂[见,例如,Remington的Pharmaceutical Sciences,第1435-1712页,其内容据此通过引用并入]。此类制剂可影响施用试剂的物理状态、稳定性、体内释放的速率和体内清除速率。依据施用途径,可根据体重、体表面积或器官尺寸计算适合剂量。为确定涉及以上提及的每种制剂的用于治疗的适当剂量所必需的计算的进一步细化通常由本领域的普通技术人员进行,无需过度实验,特别是根据本文公开的剂量信息和测定法,以及在人和临床试验中观察到的药代动力学数据。可使用用于测定血液水平剂量的确定测定法连同医师对改变药物作用的各种因素的适当考虑,例如药物的比活、适应症的严重程度和个体的响应度、个体的年龄、状况、体重、性别和饮食、施用时间和其它临床因素确定适当剂量。随着研究进行,将出现关于能够用本发明的方法治疗的疾病或病状的适当剂量水平和治疗持续时间的更多信息。

[0510] 在一些实施方案中,本发明的化合物以多剂量施用。给药可为约每天1次、2次、3次、4次、5次、6次或6次以上。给药可为约每月1次、每2周1次、每周1次或每隔一天1次。另一实施方案中,本发明的化合物和另一试剂可一起施用,每天约1次至每天约6次。另一实施方案中,本发明的化合物和试剂的施用持续不到约7天。又一实施方案中,施用持续约6、10、14、28天、2个月、6个月或一年以上。在一些情况下,实现持续给药并且只要有必要就保持持续给药。

[0511] 只要有必要,本发明试剂的施用就可持续。在一些实施方案中,可施用本发明的试剂1、2、3、4、5、6、7、14或28天以上。在一些实施方案中,可施用本发明的试剂不到28、14、7、6、5、4、3、2或1天。在一些实施方案中,可在持续的基础上长期施用本发明的试剂,例如以治疗慢性效应。

[0512] 可通过具有相似实用性的施用试剂的任何接受模式,包括直肠、口腔、鼻内和经皮

途径，通过动脉内注射、经静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、口服、局部或作为吸入剂以单剂量或多剂量施用有效量的本发明化合物。

[0513] 本发明的化合物也可分剂量施用。本领域中已知，由于化合物药代动力学方面的受试者间变异性，给药方案的个体化是最佳疗法所必需的。可根据本发明通过常规实验找到本发明化合物的给药方案。

[0514] 当以包含一种或多种试剂的组合物施用本发明的化合物，并且所述试剂的半衰期比本发明化合物短时，可相应地调节所述试剂和本发明化合物的单位剂型。

[0515] 本发明的抑制剂可与载体分子共价或非共价缔合，载体分子包括但不限于直链聚合物(例如，聚乙二醇、聚赖氨酸、葡聚糖等)、支链聚合物(见美国专利No.4,289,872和5,229,490;PCT公布No.WO 93/21259)、脂质、胆固醇类(例如类固醇)或碳水化物或寡糖。用于本发明药物组合物中的载体的特定实例包括基于碳水化合物的聚合物，例如海藻糖、甘露糖醇、木糖醇、蔗糖、乳糖、山梨糖醇、葡聚糖(例如环式糊精)、纤维素和纤维素衍生物。同样，考虑了脂质体、微胶囊或微球体、包合物或其它类型的载体的用途。

[0516] 其它载体包括一种或多种水溶性聚合物连接物，例如聚乙二醇或聚丙二醇，如美国专利No.4,640,835、4,496,689、4,301,144、4,670,417、4,791,192和4,179,337所述。本领域中已知的更多其它有用的载体聚合物包括单甲氧基-聚乙二醇、聚-(N-乙烯基吡咯烷酮)-聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚环氧丙烷环氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇(例如，丙三醇)和聚乙烯醇以及这些聚合物的混合物。

[0517] 用双功能试剂衍生化用于使本发明的化合物交联至支持基质或载体上。一种这样的载体为聚乙二醇(PEG)。PEG基团可具有任何便利的分子量并且可为直链或支链。PEG的平均分子量范围可从约2kDa至约100kDa，另一方面从约5kDa至约50kDa，并且又一方面从约5kDa至约10kDa。PEG基团通常将与本发明的化合物连接，通过酰化、还原性烷基化、迈克尔加成、硫代烷基化或其它化学选择性偶联/连接方法通过PEG部分上的活性基团(例如，醛、氨基、酯、硫醇、ci-卤代乙酰基、马来酰亚胺或肼基)与靶抑制剂化合物上的活性基团(例如，醛、氨基、酯、硫醇、α-卤代乙酰基、马来酰亚胺或肼基)连接。交联剂可包括(例如)与4-叠氮水杨酸的酯、同双官能酰亚胺酯，包括二琥珀酰亚胺酯(例如3,3'-二硫代二丙酸二(琥珀酰亚胺)酯)和双功能马来酰亚胺(例如双-N-马来酰亚胺-1,8-辛烷)。衍生化试剂，例如甲基-3-(对叠氮苯基)二硫代双丙亚氨酸酯产生能够在光的存在下形成交联的光可激活中间产物。可选地，可采用不溶于水的活性基质例如溴化氰活化的碳水化合物和美国专利No.3,969,287、No.3,691,016、No.4,195,128、No.4,247,642、No.4,229,537和No.4,330,440中描述的活性底物进行抑制剂固定。

[0518] 治疗方法

[0519] 本发明还提供了使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病状况，包括但不限于和c-met激酶和家族功能障碍相关的疾病的方法。

[0520] 本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明化合物。在一个实施方案中，本发明提供了一种治疗哺乳动物炎症(包括自身免疫性疾病)的方法。所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。

[0521] 可用本文提供的化合物治疗的病症、疾病或病状包括但不限于，

[0522] ●炎症性或变应性疾病，包括全身性过敏反应和变应性病症、特应性皮炎、荨麻

疹、药物过敏、昆虫叮咬过敏、食物过敏(包括乳糜泻等)、过敏反应、血清病、药物反应、昆虫毒液过敏、变应性肺炎、血管性水肿、多形红斑、斯蒂文斯-约翰逊综合征、特应性角膜结膜炎、性病角膜结膜炎、巨乳头状结膜炎和肥大细胞增多症;

[0523] ●炎症性肠病,包括克罗恩氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、回肠炎、肠炎和坏死性小肠结肠炎;

[0524] ●脉管炎和贝塞特氏综合征;

[0525] ●牛皮癣和炎症性皮肤病,包括皮炎、湿疹、变应性接触性皮炎、病毒性皮肤病(包括源自乳头瘤病毒、HIV或RLV感染、细菌、真菌的皮肤病和其它寄生虫性皮肤病)和皮肤红斑狼疮;

[0526] ●哮喘和呼吸道变应性疾病,包括变应性哮喘、运动诱发型哮喘、变应性鼻炎、中耳炎、变应性肺病、慢性阻塞性肺病和其它呼吸道问题;

[0527] ●自身免疫性疾病和炎症性病状,包括但不限于急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、爱迪生氏病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泄、克罗恩氏病、糖尿病(1型)、古德帕斯彻氏综合征(Goodpasture's syndrome)、格雷夫斯氏病、格林-巴利综合征(GBS)、雷诺综合征、桥本病、红斑狼疮、全身性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化、重症肌无力、眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、萎缩性甲状腺炎(Ord's thyroiditis)、天疱疮、多关节炎、原发性胆汁性肝硬变、牛皮癣、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、痛风性关节炎、脊椎炎、反应性关节炎、慢性或急性肾小球性肾炎、狼疮性肾炎、莱特尔氏综合征(Reiter's syndrome)、大动脉炎、颞动脉炎(也称为"巨细胞性动脉炎")、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、全身脱毛、查加斯病、慢性疲劳综合征、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、结缔组织疾病、自身免疫性肺部发炎、自身免疫性甲状腺炎、自身免疫性炎症性眼病、白癜风和外阴痛。其它病症包括骨吸收障碍和血栓形成;

[0528] ●组织或器官移植排斥病症,包括但不限于移植物排斥(包括同种移植物排斥和移植物抗宿主病(GVHD)),例如皮肤移植物排斥、实体器官移植排斥、骨髓移植排斥;

[0529] ●发烧;

[0530] ●心血管病症,包括急性心力衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病、再狭窄和血管狭窄;

[0531] ●脑血管病症,包括外伤性脑损伤、中风、缺血再灌注损伤和动脉瘤;

[0532] ●乳腺癌、皮肤癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱癌、肺癌、肝癌、喉癌、口腔癌、结肠癌和胃肠道(例如,食道、胃、胰腺)癌、脑癌、甲状腺癌、血癌和淋巴系统的癌症;

[0533] ●纤维化、结缔组织疾病和结节病;

[0534] ●生殖器和生殖系统病症,包括勃起功能障碍;

[0535] ●肠胃病症,包括胃炎、溃疡、噁心、胰腺炎和呕吐;

[0536] ●神经系统病症,包括阿耳茨海默氏病;

[0537] ●睡眠障碍,包括失眠、发作性睡眠、睡眠呼吸暂停综合征和皮克维克综合征;

[0538] ●由于感染而疼痛、肌痛;

[0539] ●肾病；

[0540] ●眼病，包括青光眼；

[0541] ●感染性疾病，包括HIV；

[0542] ●脓毒症；脓毒性休克；内毒素休克；革兰氏阴性脓毒症；革兰氏阳性脓毒症；中毒性休克综合征；败血症、外伤或出血继发的多器官损伤综合征；

[0543] ●肺部或呼吸道病状，包括但不限于哮喘、慢性支气管炎、变应性鼻炎、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、严重急性呼吸综合征(SARS)、慢性肺部炎症性疾病(例如，慢性阻塞性肺病)、硅肺、肺结节病、胸膜炎、肺泡炎、脉管炎、肺炎、支气管扩张、遗传性肺气肿和肺型氧中毒；

[0544] ●缺血再灌注损伤，例如心肌、大脑或肢体的缺血再灌注损伤；

[0545] ●纤维化，包括但不限于囊肿性纤维化；瘢痕瘤形成或疤痕组织形成；

[0546] ●中枢或外周神经系统炎症性病状，包括但不限于脑膜炎(例如，急性化脓性脑膜炎)、脑炎、由于轻微创伤引起的大脑或脊髓受伤；

[0547] ●干燥综合征(Sjorgren's syndrome)；涉及白细胞血球渗出的疾病；酒精性肝炎；细菌性肺炎；社区获得性肺炎(CAP)；肺孢子虫病(PCP)；抗原-抗体复合体介导的疾病；低血容量性休克；急性和迟发型过敏反应；由于白细胞体液不调和转移引起的疾病状态；热伤；粒细胞输入相关综合征；细胞因子诱导的中毒；中风；胰腺炎；心肌梗塞、呼吸道合胞病毒(RSV)感染；和脊髓损伤。

[0548] 在某些实施方案中，可用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于，

[0549] ●白血病，包括但不限于急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病例如成髓细胞、早幼粒细胞、骨髓单核细胞、单核细胞、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(例如贫血、血小板减少、中性白细胞减少症、血细胞减少症或全血细胞减少症)、难治性贫血(RA)、环形铁粒幼红细胞性难治性贫血(RARS)、难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多转化(RAEB-T)、白血病前期和慢性骨髓单核细胞白血病(CMML)；

[0550] ●慢性白血病，包括但不限于慢性慢性髓细胞(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞白血病；

[0551] ●真性红细胞增多；

[0552] ●淋巴瘤，包括但不限于霍奇金病和非霍奇金病；

[0553] ●多发性骨髓瘤，包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤；

[0554] ●瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血(Waldenstrom's macroglobulinemia)；

[0555] ●意义未定的单克隆丙种球蛋白病；

[0556] ●良性单克隆丙种球蛋白病；

[0557] ●重链病；

[0558] ●骨骼和结缔组织肉瘤，包括但不限于骨骼肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性巨细胞瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡波西肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移癌、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤；

[0559] ●脑瘤，包括但不限于神经胶质瘤、星细胞瘤、脑干神经胶质瘤、室鼓膜瘤、少突神经胶质瘤、非神经胶质瘤、听神经鞘瘤、颅咽管瘤、成神经管细胞瘤、脑脊膜瘤、松果体瘤、成松果体细胞瘤和原发性脑淋巴瘤；

[0560] ●乳腺癌，包括但不限于腺癌、小叶(小细胞)癌、管内癌、髓样乳腺癌、粘液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性癌、佩吉特氏病和炎性乳腺癌；

[0561] ●肾上腺癌，包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌；

[0562] ●甲状腺癌，包括但不限于乳头状或滤泡性甲状腺癌、髓样甲状腺癌和未分化甲状腺癌；

[0563] ●胰腺癌，包括但不限于胰岛瘤、胃泌素瘤、高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长抑素分泌肿瘤和良性肿瘤或胰岛细胞瘤；

[0564] ●垂体癌，包括但不限于库兴氏病(Cushing's disease)、催乳素分泌瘤、肢端肥大症和尿崩症；

[0565] ●眼癌，包括但不限于眼黑素瘤(例如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤)和视网膜母细胞瘤；

[0566] ●阴道癌，包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤；

[0567] ●外阴癌，包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特氏病；

[0568] ●宫颈癌，包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌；

[0569] ●子宫癌，包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤；

[0570] ●卵巢癌，包括但不限于卵巢上皮癌、交界瘤、生殖细胞瘤和间质瘤；

[0571] ●食管癌，包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、囊性腺样癌、粘液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞(小细胞)癌；

[0572] ●胃癌，包括但不限于腺癌、蕈样(息肉状)、溃疡、表浅扩散性、广泛扩散性、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤；

[0573] ●结肠癌；

[0574] ●直肠癌；

[0575] ●肝癌，包括但不限于肝细胞癌和肝胚细胞瘤；

[0576] ●胆囊癌，包括但不限于腺癌；

[0577] ●胆管癌，包括但不限于乳头状、结节性和弥散性胆管癌；

[0578] ●肺癌，包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌)、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌；

[0579] ●睾丸癌，包括但不限于生殖细胞瘤、精原细胞瘤、未分化型、经典(典型)、精母细胞、非精原细胞瘤、胚性癌、畸胎瘤和绒膜癌(卵黄囊瘤)；

[0580] ●前列腺癌，包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤；

[0581] ●阴茎癌；

[0582] ●口腔癌，包括但不限于鳞状细胞癌；

[0583] ●基底细胞癌；

[0584] ●唾液腺癌，包括但不限于腺癌、粘液表皮样癌和腺样囊性癌；

[0585] ●咽喉癌，包括但不限于鳞状细胞癌和疣；

[0586] ●皮肤癌，包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、表浅扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、恶性雀斑样黑素瘤和肢端雀斑样黑素瘤；

[0587] ●肾癌，包括但不限于肾细胞癌、腺癌；

[0588] ●肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或子宫)；

[0589] ●韦尔姆斯氏瘤(Wilms'tumor)；

[0590] ●膀胱癌，包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤；和其它癌症，包括但不限于粘液肉瘤、骨源性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、成血管细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌。

[0591] 见Fishman等，1985，Medicine，第2版，J.B.Lippincott Co.，Philadelphia和Murphy等，1997，Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis，Treatment，and Recovery，Viking Penguin，Penguin Books U.S.A.，Inc.，United States of America。

[0592] 应了解，本发明的治疗方法在人类医学和兽医领域有用。因此，待治疗的个体可为哺乳动物，优选为人或其它动物。对于兽医用，个体包括但不限于家畜，包括牛、绵羊、猪、马和山羊；宠物，例如狗和猫；奇特和/或动物园动物；实验动物，包括小鼠、大鼠、兔子、豚鼠和仓鼠；和家禽，例如鸡、火鸡、鸭和鹅。

[0593] 在另一实施方案中，本文所述化合物用于治疗癌症，例如急性骨髓性白血病、胸腺癌、脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、眼癌、视网膜母细胞瘤、眼内黑色素瘤、口腔癌和口咽癌、膀胱癌、胃癌、胃部癌、胰腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、头颈癌、肾脏癌、肾癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌、食道癌、睾丸癌、妇科癌症、甲状腺癌、CNS、PNS、AIDS相关的癌症(例如，淋巴瘤和卡波西肉瘤)或病毒诱导的癌症。在一些实施方案中，所述方法涉及治疗非癌症过度增生性病症，例如皮肤良性增生(例如，牛皮鲜)、再狭窄或前列腺病症(例如，良性前列腺肥大(BPH))。

[0594] 本发明还涉及用于治疗哺乳动物和血管生成或血管发生有关的疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述方法用于治疗选自以下的疾病：肿瘤血管发生、慢性炎症性疾病例如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎症性肠病，皮肤病例如牛皮癣、湿疹和硬皮病，糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、年龄相关性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑素瘤、卡波西肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌和表皮样癌。

[0595] 可根据本发明的方法，用本发明的化合物治疗的患者包括(例如)已经诊断为患有以下疾病的患者：牛皮癣；再狭窄；动脉粥样硬化；BPH；乳腺癌，例如乳腺中导管组织中的导管癌、髓样癌、胶样癌、小管癌和炎性乳腺癌；卵巢癌，包括卵巢上皮瘤，例如卵巢中的腺癌和从卵巢移至腹腔的腺癌；子宫癌；宫颈癌，例如子宫颈上皮中的腺癌，包括鳞状细胞癌和腺癌；前列腺癌，例如选自以下的前列腺癌：腺癌或移至骨中的腺癌；胰腺癌，例如胰管组织中的上皮癌和胰管中的腺癌；膀胱癌，例如膀胱中的移行细胞癌、尿路上皮癌(移行细胞癌)、顺膀胱排列的尿路上皮细胞中的肿瘤、鳞状细胞癌、腺癌和小细胞癌；白血病，例如急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、脊髓发育不良、骨髓增生性疾病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肥大细胞增多症、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、多发性骨髓瘤(MM)和骨髓增生异

常综合征(MDS);骨癌;肺癌,例如分为鳞状细胞癌、腺癌和大细胞未分化癌的非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌;皮肤癌,例如基底细胞癌、黑素瘤、鳞状细胞癌和光化性角化病,光化性角化病是有时发展为鳞状细胞癌的皮肤病状;眼视网膜母细胞瘤;皮肤或眼内(眼)黑素瘤;原发性肝癌(在肝脏中开始的癌症);肾癌;甲状腺癌,例如乳头状、滤泡状、髓样和未分化甲状腺癌;AIDS相关淋巴瘤,例如弥散性大B细胞淋巴瘤、B免疫母细胞性淋巴瘤和小无裂细胞淋巴瘤;卡波西肉瘤;病毒诱导的癌症,包括乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和肝细胞癌;人嗜淋巴细胞1型病毒(HTLV-I)和成人T细胞白血病/淋巴瘤;和人乳头瘤病毒(HPV)和宫颈癌;中枢神经系统(CNS)癌症,例如原发性脑瘤,包括神经胶质瘤(星细胞瘤、间变型星形细胞瘤或多形性成胶质细胞瘤)、少突神经胶质瘤、室鼓膜瘤、脑脊膜瘤、淋巴瘤、神经鞘瘤和成神经管细胞瘤;外周神经系统(PNS)癌症,例如听神经瘤和恶性外周神经鞘瘤(MPNST)(包括神经纤维瘤和神经鞘瘤)、恶性纤维细胞瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性脑脊膜瘤、恶性间皮瘤和恶性苗勒管混合瘤;口腔和口咽癌,例如下咽癌、喉癌、鼻咽癌和口咽癌;胃癌,例如淋巴瘤、胃间质瘤和类癌瘤;睾丸癌,例如生殖细胞瘤(GCT)(包括精原细胞瘤和非精原细胞瘤)和性腺间质肿瘤(包括睾丸间质细胞瘤和睾丸支持细胞瘤);胸腺癌,例如胸腺瘤、胸腺上皮癌、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、类癌或类癌瘤;直肠癌;和结肠癌。

[0596] 本发明还涉及治疗哺乳动物糖尿病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。

[0597] 另外,本文所述的化合物可用于治疗痤疮。

[0598] 另外,本文所述的化合物可用于治疗动脉硬化,包括动脉粥样硬化。动脉硬化是描述介质或大动脉的任何硬化的通用术语。动脉粥样硬化是特别由于粥样斑块引起的大动脉硬化。

[0599] 进一步地,本文所述的化合物可用于治疗肾小球性肾炎。肾小球性肾炎是特征在于肾小球发炎的原发性或继发性自身免疫性肾病。肾小球性肾炎可能无症状,或与血尿和/或蛋白尿一起存在。有许多公认的类型,分为急性、亚急性或慢性肾小球性肾炎。病因为感染(细菌、病毒或寄生性病原体)、自身免疫性或副肿瘤性。

[0600] 另外,本文所述的化合物可用于治疗滑囊炎、狼疮、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、爱迪生氏病、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、乳糜泄、克罗恩氏病、糖尿病(1型)、古德帕斯彻氏综合征、格雷夫斯氏病、格林-巴利综合征(GBS)、桥本病、炎症性肠病、红斑狼疮、重症肌无力、眼阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、萎缩性甲状腺炎、骨关节炎、葡萄膜视网膜炎、天疱疮、多关节炎、原发性胆汁性肝硬变、莱特尔氏综合征、大动脉炎、颞动脉炎、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、韦格纳氏肉芽肿、全身脱毛、查加斯[1]病、慢性疲劳综合征、家族性自主神经机能异常、子宫内膜异位、化脓性汗腺炎、间质性膀胱炎、神经性肌强直、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎、白癜风、外阴痛、阑尾炎、动脉炎、关节炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、子宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、绒毛膜羊膜炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髁炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、齿龈炎、肝炎、汗腺炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、局限性肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、

窦炎、口炎、滑膜炎、腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎或外阴炎。

[0601] 本发明还涉及治疗哺乳动物心血管疾病的方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明化合物。心血管病状的实例包括但不限于动脉粥样硬化、再狭窄、血管闭塞和颈动脉阻塞性疾病。

[0602] 另一方面，本发明提供了破坏白细胞功能或破坏破骨细胞功能的方法。所述方法包括使白细胞或破骨细胞与功能破坏量的本发明化合物接触。

[0603] 在本发明的另一方面，提供了通过向受试者眼部施用主题化合物或药物组合物中的一种或多种来治疗眼科疾病的方法。

[0604] 本发明进一步提供了通过使激酶与足以调节激酶活性的量的本发明化合物接触而调节激酶活性的方法。调节可抑制或活化激酶活性。在一些实施方案中，本发明提供了通过使激酶与足以抑制激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使溶液与足以抑制所述溶液中激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述溶液中的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使细胞与足以抑制所述细胞中激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述细胞中的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使组织与足以抑制所述组织中激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述组织中的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使生物体与足以抑制所述生物体中激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述生物体中的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使动物与足以抑制所述动物体内激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述动物体内的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使哺乳动物与足以抑制所述哺乳动物体内激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述哺乳动物体内的激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了通过使人与足以抑制所述人体内激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述人体内的激酶活性的方法。在一些实施方案中，使激酶与本发明化合物接触后的激酶活性％比在没有所述接触步骤时的激酶活性低1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、95或99％。

[0605] 在一些实施方案中，激酶为蛋白激酶，更特别的是非受体或受体酪氨酸蛋白激酶。在一些实施方案中，激酶选自包括突变体在内(若有)的C-met；AbI、VEGFR、Ephrin受体B4(EphB4)；TEK受体酪氨酸激酶(HE2)；FMS相关酪氨酸激酶3(FLT-3)；血小板源性生长因子受体(PDGFR)；RET；ATM；ATR；hSmg-1；Hck；Src；表皮生长因子受体(EGFR)；KIT；胰岛素受体(IR)和IGFR。

[0606] 本发明进一步提供了通过使c-met激酶与足以调节c-met激酶活性的量的本发明化合物接触而调节c-met激酶活性的方法。调节可抑制或活化c-met激酶活性。在一些实施方案中，本发明提供了通过使c-met激酶与足以抑制c-met激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制c-met激酶活性的方法。在一些实施方案中，本发明提供了抑制c-met激酶活性的方法。此类抑制可在溶液、表达一种或多种c-met激酶的细胞、包含表达一种或多种c-met激酶的细胞的组织或表达一种或多种c-met激酶的生物体中发生。在一些实施方案中，本发明提供了通过使动物(包括哺乳动物，例如人)与足以抑制所述动物体内c-met激酶活性的量的本发明化合物接触而抑制所述动物体内c-met激酶活性的方法。

[0607] 组合治疗

[0608] 本发明还提供了组合治疗的方法，其中已知调节其它途径的试剂，或相同途径的其它组分，或甚至靶酶的交集与本发明的化合物组合使用。一方面，此类疗法包括但不限于主题化合物与化疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合，以提供协同或附加治疗效果。

[0609] 对于自身免疫性疾病的治疗，主题化合物或药物组合物可与常用处方药组合使用，包括但不限于Enbrel®、Remicade®、Humira®、Avonex®和Rebif®。对于呼吸道疾病的治疗，主题化合物或药物组合物可与常用处方药组合施用，包括但不限于Xolair®、Advair®、Singulair®和Spiriva®。

[0610] 本发明的化合物可连同作用以缓解炎症性病状，例如脑脊髓炎、哮喘和本文所述其它疾病的其它试剂一起配制或施用。这些试剂包括非类固醇抗炎药物(NSAID)，例如乙酰水杨酸；异丁苯丙酸(ibuprofen)；萘普生(naproxen)；消炎痛(indomethacin)；萘丁美酮(nabumetone)；托美丁(tolmetin)等。皮质类固醇用于减轻炎症和抑制免疫系统的活性。最常用的这类处方药为强的松(Prednisone)。氯喹(Aralen)或羟化氯喹(Plaquenil)在一些患有狼疮的个体中也非常有用。它们是常开处方用于皮肤和关节狼疮症状。硫唑嘌呤(Imuran)和环磷酰胺(Cytoxan)抑制炎症并且趋向于抑制免疫系统。其它试剂，例如甲氨蝶呤和环孢菌素用于控制狼疮症状。采用抗凝血剂防止血液迅速凝结。抗凝血剂的范围从剂量非常的防止血小板粘附的阿司匹林到肝素/香豆定。

[0611] 另一方面，本发明还涉及用于抑制哺乳动物体内细胞生长异常的药物组合物，所述药物组合物包含与一定量的抗癌剂(例如化疗剂)组合的一定量的本发明化合物。目前在本领域中已知许多化疗剂并且可与本发明的化合物组合使用。

[0612] 在一些实施方案中，化疗剂选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、插层抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应修饰剂、抗激素、血管发生抑制剂和抗雄激素。非限制性实例为化疗剂、细胞毒素剂和非肽类小分子，例如格列卫(Gleevec)(甲磺酸伊马替尼)、万珂(Velcade)(硼替佐米)、易瑞沙(Iressa)(吉非替尼)、扑瑞赛(Sprycel)(达沙替尼)和阿霉素(Adriamycin)以及许多化疗剂。化疗剂的非限制性实例包括烷化剂，例如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺(CYTOXAN™)；烷基磺酸盐，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan)；氮杂环丙烷，例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、meturedopa和uredopa；乙烯亚胺和甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺、三亚乙基蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三甲基三甲基三聚氰胺；氮芥，例如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、cholophosphamide、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、氮芥(mechlorethamine)、盐酸氧氮芥、美法仑(melphalan)、新氮芥(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、鸟嘧啶氮芥(uracil mustard)；硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲霉素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，例如阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、偶氮丝氨酸(azaserine)、博来霉素(bleomycins)、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡柔比星(carabicin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、Casodex™、色霉素(chromomycins)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉

素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、亚德里亚霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、马赛罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycins)、霉酚酸、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素((pκ)tfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷;雄激素,例如卡鲁睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺,例如氨鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充物,例如亚叶酸;醋葡醛内酯;丙醛氧基磷酰糖苷;氨基乙酰丙酸;安吖啶;bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);defofamine;地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);elfomithine;依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidamine);米托胍腙;米托蒽醌;莫哌达醇(mopidamol);硝基可润(nitracrine);喷司他丁(pentostatin);苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);鬼臼酸;2-乙基酰肼;甲基苄肼;PSK.R™-;雷佐生(razoxane);西佐喃(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2″-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿拉伯糖苷(“Ara-C”);环磷酰胺;噻替派(thiotepa);紫杉烷,例如紫杉醇(TAXOL™,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,NJ.)和多西他赛(TAXOTERE™,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France);视黄酸;埃斯培拉霉素(esperamicins);卡培他滨(capecitabine);和以上任一种的药学上可接受的盐、酸或衍生物。还包括作为适合化疗细胞调节剂的抗激素剂,其作用以调节或抑制激素对肿瘤的作用,例如抗雌激素,包括(例如)它莫西芬(tamoxifen)(Nolvadex™)、雷洛昔芬(raloxifene)、抑制芳香酶的4(5)-咪唑、4-羟基它莫西芬、曲沃昔芬(trioxifene)、盐酸雷洛昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene)(Fareston);和抗雄激素,例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)(Casodex)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin)(Zoladex);苯丁酸氮芥;吉西他滨(gemcitabine);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂类似物,例如顺铂和卡铂;长春花碱;铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;温诺平(navelbine);诺消灵(novantrone);替尼泊苷(teniposide);道诺霉素(daunomycin);氨蝶呤(aminopterin);希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);喜树碱-11(CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO)、17α-乙炔雌二醇、己烯雌酚(Diethylstilbestrol)、睾酮(Testosterone)、强的松(Prednisone)、氟羟甲基睾酮(Fluoxymesteron)、醋酸甲地孕酮(Megestrolacetate)、甲基强的松龙(Methylprednisolone)、甲睾酮(Methyl-testosterone)、波尼松龙(Prednisolone)、去炎

松(Triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮(Hydroxyprogesterone)、氨基导眠灵(Aminoglutethimide)、醋酸甲羟孕酮(Medroxyprogesteroneacetate)、基质金属蛋白酶抑制剂、EGFR抑制剂、Pan Her抑制剂、VEGF抑制剂，包括抗VEGF抗体(例如阿瓦斯汀(Avastin))和小分子(例如ZD6474和SU6668、瓦他拉尼(vatalanib)、BAY-43-9006、SU11248、CP-547632和CEP-7055)。也可利用抗Her2抗体(例如来自Genentech的赫塞汀)。适合的EGFR抑制剂包括吉非替尼(gefitinib)、埃罗替尼(erlotinib)和西妥昔单抗(cetuximab)。Pan Her抑制剂包括卡那替尼(canertinib)、EKB-569和GW-572016。更多适合的抗癌剂包括但不限于Src抑制剂、MEK-1激酶抑制剂、MAPK激酶抑制剂、PI3激酶抑制剂和PDGF抑制剂，例如伊马替尼(imatinib)。还包括抗血管生成剂和抗血管剂，其通过阻碍血流入实体瘤中，剥夺癌细胞的营养致使癌细胞静止。也致使雄激素依赖性癌无增殖性的睾丸切除法也可利用。还包括IGF1R抑制剂、非受体和受体酪氨酸激酶的抑制剂和整联蛋白信号抑制剂。另外的抗癌剂包括微管稳定剂7-O-甲基硫代甲基紫杉醇(美国专利No.5,646,176中公开)、4-去乙酰基-4-甲基碳酸酯紫杉醇、3'-叔丁基-3'-N-叔丁氧基羰基-4-去乙酰基-3'-去苯基-3'-N-去苯甲酰基-4-O-甲氧基羰基-紫杉醇(2000年11月14日提交的美国序列第09/712,352号中公开)、C-4甲基碳酸酯紫杉醇、埃博霉素(epothilone)A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、脱氧埃博霉素A、脱氧埃博霉素B、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-7-11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-3-[1-甲基-2-(2-甲基-4-噻唑基)乙烯基]-4-氮杂-17氧杂二环[14.1.0]十七烷-5,9-二酮(WO 99/02514中公开)、[1S-[1R*,3R*(E),7R*,10S*,11R*,12R*,16S*]]-3-[2-[2-(氨基甲基)-4-噻唑基]-1-甲基乙烯基]-7,11-二羟基-8,8,10,12,16-五甲基-4-17-二氧杂二环[14.1.0]-十七烷-5,-9-二酮(如美国专利No.6,262,094中公开)及其衍生物；和微管破坏剂。同样适合的为CDK抑制剂、抗增殖细胞周期抑制剂、epidophyllotoxin；抗肿瘤酶；生物反应修饰剂；生长抑制剂；抗激素治疗剂；甲酰四氢叶酸；替加氟；和造血生长因子。

[0613] 另外的细胞毒素试剂包括六甲蜜胺、依达曲沙(idatrexate)、L-天冬酰胺酶、喜树碱(camptothecin)、拓扑替康(topotecan)、吡啶苯并吲哚衍生物、干扰素和白细胞间素。需要时，本发明的化合物或药物组合物可与常用处方抗癌药物组合使用，例如Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®和Velcade®。

[0614] 本发明进一步涉及与放射疗法组合使用所述化合物或药物组合物抑制哺乳动物细胞生长异常或治疗过度增生性病症的方法。施用放射疗法的技术在本领域中已知，并且这些技术可用于本文所述的组合疗法中。可如本文所述确定这种组合疗法中本发明化合物的施用。

[0615] 放射治疗可通过若干方法之一或方法的组合施用，包括但不限于外放射治疗、内放射治疗、植入放射、立体定位放射手术、全身放射治疗、放射治疗和永久或临时间质内近距放射治疗。术语“近距放射治疗”，如本文所使用，指通过插入体内肿瘤或其它增生性组织疾病部位或附近的空间受限的放射性物质递送的放射治疗。术语旨在包括但不限于暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。用作本发明的细胞调节剂的适合放射源包括固体和液体。仅非限制性实

例而言，放射源可为放射性核素，例如作为固体源的1-125、1-131、Yb-169、Ir-192，作为固体源的1-125或发射光子、β粒子、γ辐射或其它治疗性射线的放射性核素。放射性物质也可以是由任5种放射性核素溶液(例如1-125或1-131的溶液)制成的流体，或也可使用含有固体放射性核素小颗粒(例如Au-198、Y-90)的适合流体浆料生产放射性流体。而且，可使放射性核素含在凝胶或放射性微球体中。

[0616] 不受任何理论限制，本发明的化合物可致使异常细胞对用为了杀伤和/或抑制此类细胞生长的放射治疗更敏感。因此，本发明进一步涉及使哺乳动物体内的异常细胞对用放射治疗敏感的方法，所述方法包括向哺乳动物施用一定量的本发明化合物，所述量对使异常细胞对用放射治疗敏感有效。

[0617] 本发明的化合物或药物组合物可与一定量的选自抗血管发生剂、信号转导抑制剂和抗增殖剂的一种或多种物质组合使用。

[0618] 抗血管发生剂，例如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-H(环氧合酶11)抑制剂可连同本发明的化合物和本文所述的药物组合物一起使用。有用的COX-II抑制剂的实例包括CELEBREX™(塞来考昔)、伐地昔布和罗非昔布。WO 96/33172(1996年10月24日公布)、WO 96/27583(1996年3月7日公布)、欧洲专利申请No.97304971.1(1997年7月8日提交)、欧洲专利申请No.99308617.2(1999年10月29日提交)、WO 98/07697(1998年2月26日公布)、WO 98/03516(1998年1月29日公布)、WO 98/34918(1998年8月13日公布)、WO 98/34915(1998年8月13日公布)、WO 98/33768(1998年8月6日公布)、WO 98/30566(1998年7月16日公布)、欧洲专利公布606,046(1994年7月13日公布)、欧洲专利公布931,788(1999年7月28日公布)、WO 90/05719(1990年5月31日公布)、WO 99/52910(1999年10月21日公布)、WO 99/52889(1999年10月21日公布)、WO 99/29667(1999年6月17日公布)、PCT国际申请No.PCT/IB98/01113(1998年7月21日提交)，欧洲专利申请No.99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请No.9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请No.60/148,464(1999年8月12日提交)、美国专利5,863,949(1999年1月26日发布)、美国专利5,861,510(1999年1月19日发布)和欧洲专利公布780,386(1997年6月25日公布)中描述了有用的基质金属蛋白酶抑制剂的实例，其全部通过引用整体并入本文。优选的MMP-2和MMP-9抑制剂为具有很少或没有抑制MMP-I的活性的抑制剂。更优选，相对于其它基质金属蛋白酶(即，MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13)，选择性抑制MMP-2和/或AMP-9的抑制剂。用于本发明的MMP抑制剂的一些特定实例为AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[0619] 本发明还涉及治疗哺乳动物心血管疾病的方法和药物组合物，所述药物组合物包含一定量的本发明化合物或其同位素标记的衍生物，和一定量的一种或多种用于治疗心血管疾病的治疗剂。

[0620] 用于心血管疾病应用的实例为抗血栓形成剂(例如，前列环素和水杨酸盐)、血栓溶解剂(例如，链激酶、尿激酶、组织纤溶酶原激活剂(TPA)和茴酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物(APSAC))、抗血小板剂(例如，乙酰水杨酸(ASA)和氯吡格雷(clopidrogel))、血管舒张剂(例如，硝酸盐)、钙通道阻滞剂、抗增殖剂(例如，秋水仙碱)和烷化剂、插层剂、生长调节因子(例如白细胞间素)、转化生长因子β和血小板源性生长因子的同源物、针对生长因子的单克隆抗体、抗炎剂、类固醇和非类固醇试剂和可调节血管紧张性、功能、动脉硬化和干

预后对血管或器官损伤的愈合反应的其它试剂。抗生素也可包括在本发明包括的组合或包衣内。而且，包衣可用于在血管壁内病灶性实现治疗剂递送。通过将活性剂并入可膨胀型聚合物中，一旦聚合物膨胀，就将释放活性剂。

[0621] 对组合疗法有用的其它示例性治疗剂包括但不限于上述试剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕酮、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇及其合成类似物；合成并作用于肾上腺皮质激素的抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂和内分泌胰腺药物、影响钙化和骨更新的试剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺激素、维生素D、降钙素、维生素(例如水溶性维生素、维生素B复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E)、生长因子、细胞因子、趋化因子、毒蕈碱性受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶试剂；作用于神经肌接点和/或自主神经节的试剂；儿茶酚胺、拟交感神经药物和肾上腺素受体激动剂或拮抗剂；和5-羟色胺(5-HT，血清素)受体激动剂和拮抗剂。

[0622] 治疗剂还包括用于疼痛和炎症的试剂，例如组胺和组胺拮抗剂、缓激肽和缓激肽拮抗剂、5-羟色胺(血清素)、由膜磷脂、类二十烷酸、前列腺素、凝血氧烷、白细胞三烯选择性水解的产物生物转化生成的脂类物质、阿司匹林、非类固醇抗炎剂、止痛剂-退热剂、抑制前列腺素和凝血氧烷合成的试剂、可诱导环氧合酶的选择性抑制剂、可诱导环氧合酶-2的选择性抑制剂、自体有效物质、旁分泌激素、生长激素抑制素、胃泌素、介导涉及体液和细胞免疫反应的相互作用的细胞因子、脂类衍生的自体有效物质、类二十烷酸、β-肾上腺素能激动剂、异丙托品、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻滞剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻滞剂、膜稳定剂和白细胞三烯抑制剂。

[0623] 本文考虑的另外的治疗剂包括利尿剂、加压素、影响肾脏保水的试剂、凝乳酶、血管紧张素、用于治疗心肌缺血的试剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、β-肾上腺素受体拮抗剂、用于治疗血胆固醇过多的试剂和用于治疗血脂异常的试剂。

[0624] 考虑的其它治疗剂包括用于控制胃酸度的药物、用于治疗消化性溃疡的试剂、用于治疗胃食管返流性疾病的试剂、促进剂、止呕剂、用于肠易激综合征的试剂、用于痢疾的试剂、用于便秘的试剂、用于炎症性肠病的试剂、用于胆道疾病的试剂、用于胰腺疾病的试剂。用于治疗原生动物感染的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第虫病由、毛滴虫病、锥体虫病和/或利什曼病的药物和/或用于蠕虫病化疗的药物。其它治疗剂包括抗菌剂、磺胺药物、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑喹诺酮和用于尿路感染的试剂、青霉素、头孢菌素和其它β-内酰胺抗生素、包含氨基糖苷的试剂、蛋白质合成抑制剂、用于肺结核、鸟分枝杆菌复合体性疾病和麻风化疗的药物、抗真菌剂、抗病毒剂(包括非逆转录病毒剂和抗逆转录病毒剂)。

[0625] 可与主题化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抑制剂(西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗)、抗CD20抗体(利妥昔单抗、托西莫单抗)和其它抗体(例如阿仑单抗、贝伐珠单抗和吉妥珠单抗)。

[0626] 而且，通过本文的方法考虑了用于免疫调节的治疗剂，例如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫免疫刺激剂。另外，作用于血液和造血器官的治疗剂，造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝血剂、血栓溶解剂和抗血小板药物。

[0627] 可与主题化合物组合的更多治疗剂可在Goodman和Gilman的"The Pharmacological Basis of Therapeutics"(第10版，由Hardman、Limbird和Gilman编辑)或Physician's Desk Reference中找到，二者均通过引用整体并入本文。

[0628] 根据治疗病状的不同，本文所述的化合物可与本文公开的试剂或其它适合试剂组合使用。因此，在一些实施方案中，本发明的化合物将与如上所述的其它试剂一起共同施用。当用于组合疗法中时，本文所述的化合物可与第二试剂一起同时或单独施用。这种组合施用可包括于同时施用呈相同剂型的两种试剂，呈单独剂型同时施用和单独施用。即，本文所述化合物和上述任何试剂可一起配制成相同剂型并且同时施用。可选地，本发明的化合物和上述任何试剂可同时施用，其中两种试剂存在于单独的制剂中。在另一替代实施方案中，可施用本发明的化合物，紧接着施用上述试剂中的任一种，或反之亦然。在单独施用方法中，本发明的化合物和上述任何试剂可间隔几分钟或间隔几小时或间隔几天施用。

[0629] 根据本发明所述的方法包括与一种或多种增强抑制剂活性或补充其在治疗中的活性或用途的其它试剂一起施用c-met激酶选择性抑制剂。另外的此类因子和/或试剂，当与c-met激酶选择性抑制剂一起施用时，可产生增强效应或甚至协同效应，或将副作用减到最少。

[0630] 在一个实施方案中，本发明的方法可包括在施用c-met激酶抑制剂之前、期间或之后施用包含本发明的c-met激酶选择性抑制剂和特殊细胞因子、淋巴因子、其它造血因子、血栓溶解或抗血栓形成因子或抗炎剂的制剂。本领域的普通技术人员可容易地确定特殊细胞因子、淋巴因子、造血因子、血栓溶解或抗血栓形成因子和/或抗炎剂是否增强或补充c-met激酶抑制剂在治疗中的活性或用途。

[0631] 更具体地讲，并且不受限制，本发明的方法可包括与TNF、IL-1、IL-2、IL-3、IL4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IFN、G-CSF、Meg-CSF、GM-CSF、血小板生成素、干细胞因子和促红细胞生成素中的一种或多种一起施用c-met激酶选择性抑制剂。根据本发明所述的组合物也可包括其它已知的血管生成素例如Ang-2、Ang4和Ang-Y，生长因子例如骨形态发生蛋白-1、骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-3、骨形态发生蛋白-4、骨形态发生蛋白-5、骨形态发生蛋白-6、骨形态发生蛋白-7、骨形态发生蛋白-8、骨形态发生蛋白-9、骨形态发生蛋白-10、骨形态发生蛋白-11、骨形态发生蛋白-12、骨形态发生蛋白-13、骨形态发生蛋白-14、骨形态发生蛋白-15、骨形态发生蛋白受体IA、骨形态发生蛋白受体IB、脑源性神经营养因子、睫状神经营养因子、睫状神经营养因子a、细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子1、细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子2α、细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子2β、β内皮细胞生长因子、内皮缩血管肽1、表皮生长因子、上皮源性的中性粒细胞趋化因子、成纤维细胞生长因子4、成纤维细胞生长因子5、成纤维细胞生长因子6、成纤维细胞生长因子7、成纤维细胞生长因子8、成纤维细胞生长因子8b、成纤维细胞生长因子8c、成纤维细胞生长因子9、成纤维细胞生长因子10、酸性成纤维细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胶质细胞源性神经营养因子受体a1、胶质细胞源性神经营养因子受体a2、生长相关蛋白、生长相关蛋白a、生长相关蛋白β、生长相关蛋白γ、肝素结合性表皮生长因子、肝细胞生长因子、肝细胞生长因子受体、胰岛素样生长因子I、胰岛素样生长因子受体、胰岛素样生长因子II、胰岛素样生长因子结合蛋白、角化细胞生长因子、白血病抑制因子、白血病抑制因子受体α、神经生长因子、神经生长因子受体、神经营养因子-3、神经营养因子-4、胎盘生长因子、胎盘生长因子2、血小板源性内皮细胞生长因子、血小板源性生长因子、血小板源性生长因子A链、血小板源性生长因子AA、血小板源性生长因子AB、血小板源性生长因子B链、血小板源性生长因子BB、血小板源性生长因

子受体a、血小板源性生长因子受体β、前B细胞生长刺激因子、干细胞因子、干细胞因子受体、转化生长因子α、转化生长因子β、转化生长因子β1、转化生长因子β1.2、转化生长因子β2、转化生长因子β3、转化生长因子β5、潜在转化生长因子β1、转化生长因子β结合蛋白I、转化生长因子β结合蛋白II、转化生长因子β结合蛋白III、I型肿瘤坏死因子受体、II型肿瘤坏死因子受体、尿激酶型纤溶酶原激活剂受体及其嵌合蛋白和生物或免疫活性片段。

[0632] 本文所述的下列一般方法提供了生产和使用本发明化合物的方式和过程并且为说明性而非限制性。也可设计提供的方法的进一步修改和另外的新方法以便实现和服务于本发明的目的。因此，应了解，可存在其它实施方案属于说明书对此定义的本发明精神和范围。

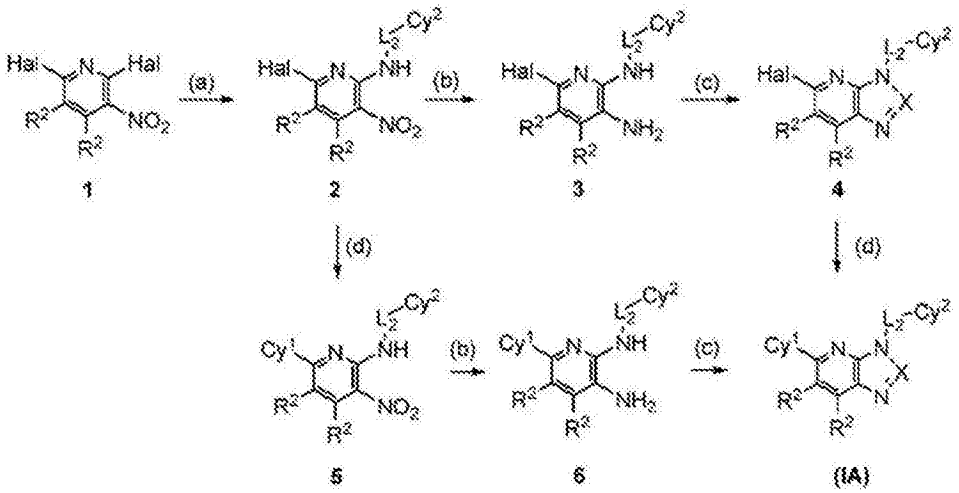
[0633] 本发明的代表性化合物包括以上说明的表1的化合物及其药学上可接受的盐。本发明还包括在说明书的实施例和其它地方讨论的中间产物化合物及其盐。不得将本发明视为限于这些化合物。

[0634] 本发明化合物制备的一般方法

[0635] 可通过以下方法制备本发明的化合物。除非另外指出，变量(例如Cy^1、R^2、L_2、X和Cy^2)，当用于下式中时，可理解为表示以上关于式(I)所述的那些基团。

[0636] 方案1：该方案提供了制备式(IA)的化合物的方法，其中L_2为$-CR^aR^b-$，X为CR^1或N并且其它变量例如Cy^1、R^2和Cy^2和以上关于式(I)所述的相同。

[0637] 方案1

[0638] 

[0639] (a) $Cy^2-L_2-NH_2$；碱；(b)还原；(c) HNO_2[对于X＝N而言]，R^1COOH，△[对于X＝CR^1而言]；(d) $Cy^1-B(OR)_2$，碱，过渡金属催化剂。

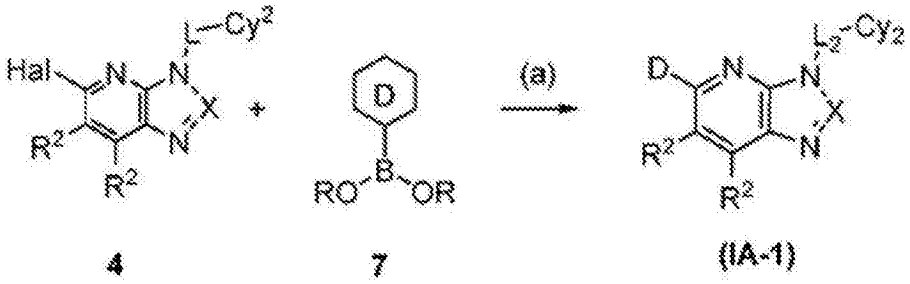
[0640] 在适合的碱，例如碳酸钠或碳酸钾存在下，其中Hal表示卤素而R^2和以上关于式(I)所述相同的式(1)化合物可与式$Cy^2-L_2-NH_2$的化合物偶联，以产生其中L_2为$-CR^aR^b-$的式(2)化合物。然后可通过用金属(例如铁)或金属卤化物(例如二氯化锡)和酸(例如乙酸、盐酸或氯化铵)还原使式(2)化合物转化为式(3)化合物。然后可使用通过使碱金属亚硝酸盐(例如亚硝酸钠)与酸(例如乙酸或盐酸)反应原位生成的亚硝酸使式(3)化合物环化为其中X＝N的式(4)化合物。也可通过在其中R^1为H或C_1-C_4烷基的R^1COOH存在下用微波加热或照射使式(3)化合物环化形成其中X＝CR^1的式(4)化合物。在过渡金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和适合碱(例如碳酸钾)存在下，式(4)化合物可与式$Cy^1-B(OR)_2$(其中R＝H)的硼

酸或其酯(其中R=烷基)偶联,以产生所需的式(IA)化合物,其中L_2为$-CR^aR^b-$,X为CR^1或N并且其它变量例如Cy^1、R^2和Cy^2和以上关于式(I)所述的相同。

[0641] 可选地,在催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和适合碱(例如碳酸钾)存在下,式(2)化合物可与式$Cy^1-B(OR)_2$(其中R=H)的硼酸或其酯(其中R=烷基)偶联,以产生式(5)化合物。然后可通过用金属(例如铁)或金属卤化物(例如二氯化锡)和酸(例如乙酸、盐酸或氯化铵)还原使式(5)化合物转化为式(6)化合物。然后可使用通过使碱金属亚硝酸盐(例如亚硝酸钠)与酸(例如乙酸或盐酸)反应原位生成的亚硝酸使式(6)化合物环化为其中X=N的式(IA)化合物。也可通过在其中R^1为H或C_1-C_4烷基的R^1COOH存在下用微波加热或照射使式(6)化合物环化为其中$X=CR^1$的式(IA)化合物。

[0642] 方案2:该方案提供了制备式(IA-1)的化合物的方法,其中D为经取代或未经取代的单环芳基或经取代或未经取代的单环杂芳基并且其它变量例如L_2、R^2、X和Cy^2和以上关于式(IA-1)所述的相同:

[0643] 方案2

[0644] 

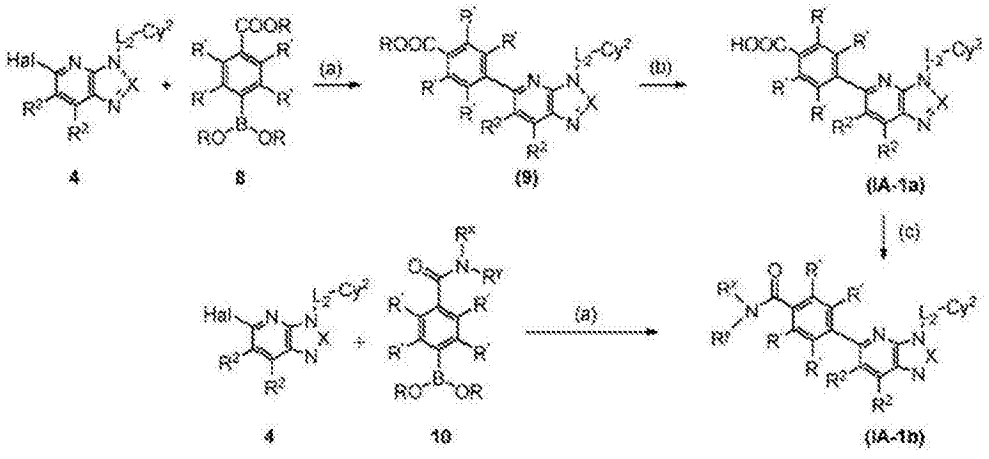
[0645] (a)碱、过渡金属催化剂

[0646] 在过渡金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和适合碱(例如碳酸钾)存在下,式(4)化合物可与式7(其中R=H)的硼酸或其酯(其中R=烷基)偶联,以产生式(IA-1)的化合物。

[0647] 方案2A和2B提供了包括式(IA-1)化合物的一些实施方案的非限制性具体阐述。

[0648] 方案2A:该方案提供了制备其中D为经取代的苯基的式(IA-1)的化合物的方法。具体地讲,苯基环被式$COOR^x$(称为式(IA-1a)的化合物)或$CONR^xR^y$(称为式(IA-1b)的化合物)的基团取代,其中R^x和R^y与本文所述的相同。任选地,苯基环进一步经一个或多个R'取代,其中每个R'独立地为氢、卤素或经取代或未经取代的烷基。

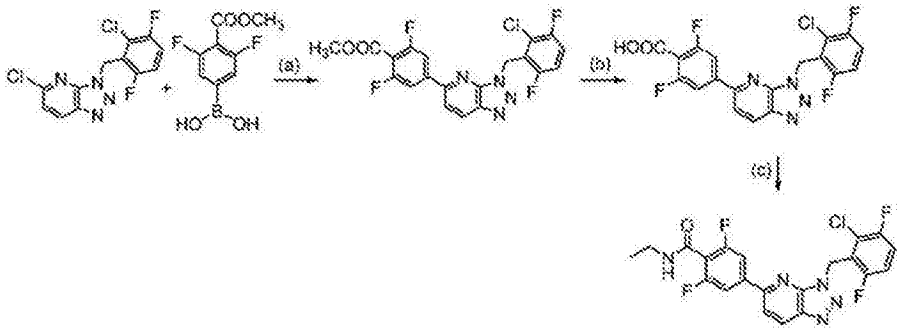
[0649] 方案2A

[0650] 

[0651] (a)碱、过渡金属催化剂;(b)水解;(c)酰胺与R^xR^yNH偶联

[0652] 在过渡金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和适合碱(例如碳酸钾)存在下,式(4)化合物可与式8(其中R=H)的硼酸或其酯(其中R=烷基)偶联,以产生式(9)化合物。在碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂)存在下,可使式(9)化合物水解以产生式(1A-1a)的化合物。可通过在酰胺偶联试剂,例如N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC.HCl)、(苯并三唑-1-基)氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(BOP)或本领域已知的任何其它酰胺偶联试剂存在下,使式(IA-1a)的化合物与式R^xR^yNH的胺反应使其转化为式(IA-1b)的化合物。可选地,可通过使式(IA-1a)的化合物与卤化剂(例如亚硫酰氯)反应并且随后在适合碱(例如三烷基胺)存在下使所生成的酸性卤化物与式R^xR^yNH的胺反应实现转化。也可通过使式4化合物与式10(其中R=H)的硼酸或其酯(其中R=烷基)反应获得式(IA-1b)的化合物。

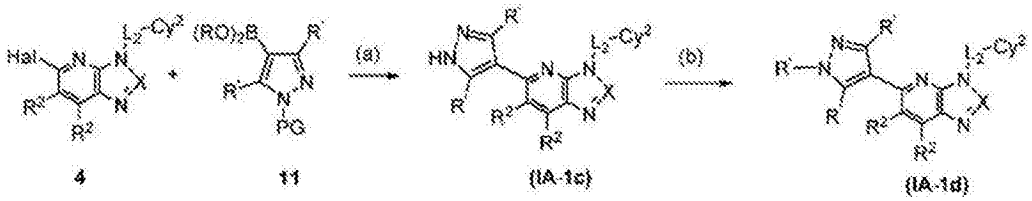
[0653] 方案2A的示例性实施例

[0654] 

[0655] (a)碱、过渡金属催化剂;(b)水解;(c)酰胺与$EtNH_2$偶联

[0656] 方案2B:该方案提供了制备式(IA-1)的化合物的方法,其中D为吡唑(称为式(IA-1c)的化合物)或经取代的吡唑(称为式(IA-1d)的化合物)。具体地讲,吡唑环被经取代或未经取代的烷基取代。任选地,所述吡唑环进一步经一个或多个R'取代,其中R'独立地为氢、卤素或经取代或未经取代的烷基。

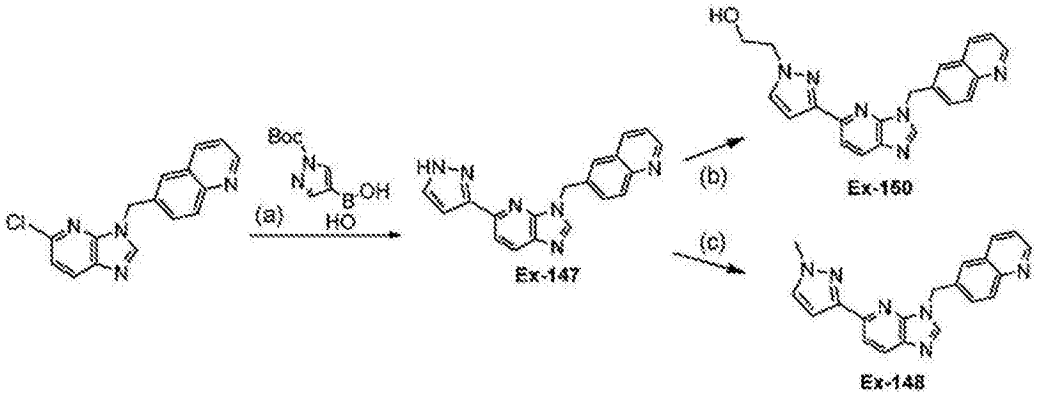
[0657] 方案2B

[0658] 

[0659] (a)碱、过渡金属催化剂;(b)碱、R'-X

[0660] 在过渡金属催化剂(例如四(三苯基膦)钯(0))和适合碱(例如碳酸钾)存在下,式(4)化合物可与式11(其中R=H)的硼酸或其酯(其中R=烷基)偶联,以产生式(IA-1c)的化合物。可在适合碱(例如金属氢化物)存在下,用其中R'为经取代或未经取代的烷基的式R'X的卤代烷使式(IA-1c)的化合物烷基化,以产生式(IA-1d)的化合物。

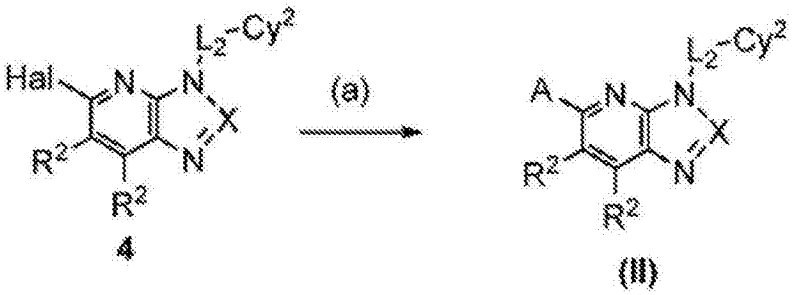
[0661] 方案2B的示例性实施例

[0662] 

[0663] (a)碱、钯催化剂;(b)i.PgO-CH_2CH_2-Cl、碱ii.去保护;(c)CH_3I、碱

[0664] 方案3:该方案提供了制备式(II)和(IIA)的化合物的方法,其中A为-OR^c或R^cR-N-,L_2为-CR^aR^b-,X为CR^1或N并且其它变量例如R^2和Cy^2与以上关于式(II)和(IIA)所述的相同。

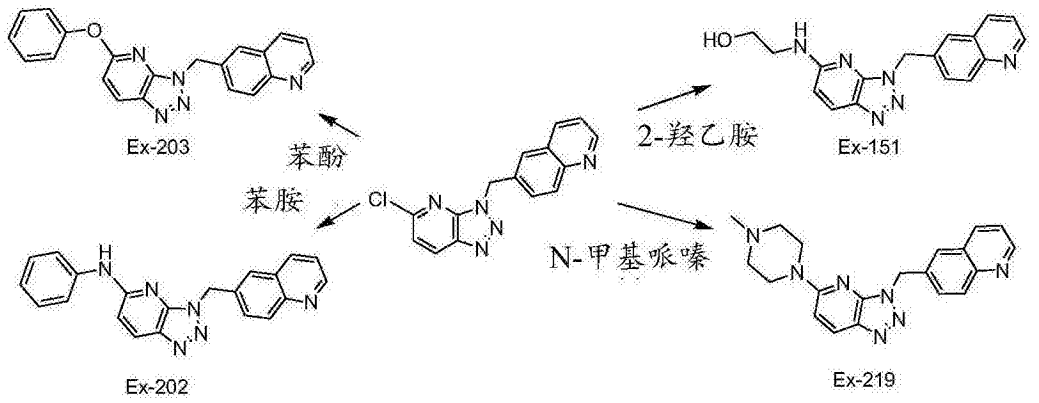
[0665] 方案3

[0666] 

[0667] (a)AH碱或碱、过渡金属催化剂、膦配体

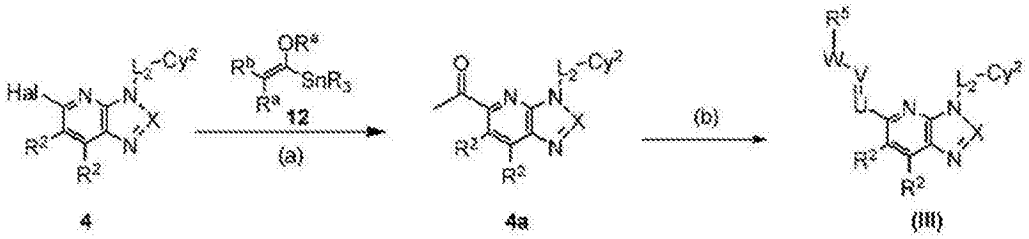
[0668] 可在碱例如碱金属氟化物、碱金属碳酸盐或碱金属醇盐存在下,使式(4)化合物与其中A为-OR^c或R^cR-N的式AH的亲核化合物反应,以产生式(II)化合物。任选地,可在过渡金属催化剂(例如醋酸钯)和膦配体(例如三苯基膦)存在下进行该反应。

[0669] 方案3的示例性实施例

[0670] 

[0671] 方案4:该方案提供了制备式(III)化合物的方法,其中L_2为-CR^aR^b-,X为CR^1或N,U为C-CR^3,V为N,W为O或NR^4并且其它变量例如R^5、R^2和Cy^2与以上关于式(III)所述的相同。

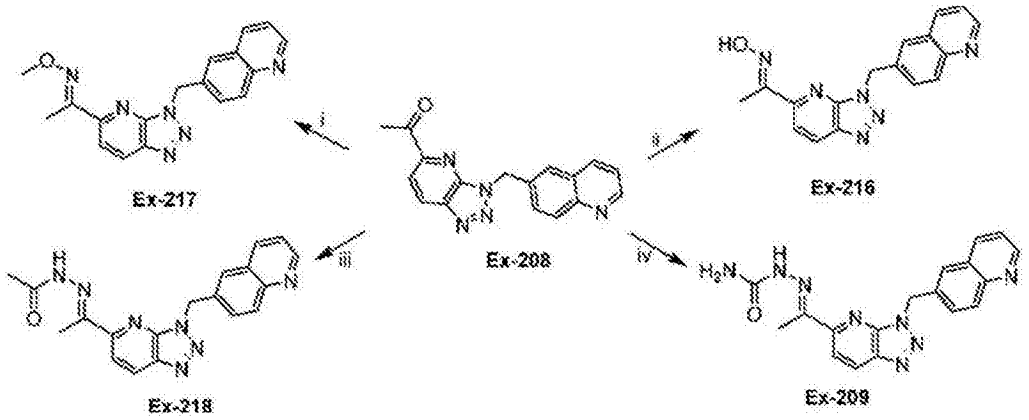
[0672] 方案4

[0673] 

[0674] (a)过渡金属催化剂;(b)R^5-W-NH_2

[0675] 在过渡金属催化剂(例如三(二亚苄基丙酮)钯(0))存在下且任选地在配体(例如三苯基膦)存在下,使式(4)的化合物与其中R^a和R^b(任选地R^a和R^b也可为烷基或芳基)的式12的化合物反应,以产生式(4a)的化合物。式(4a)的化合物可与其中R^5如本文以上定义并且W为O、S或NR^4的式R^5-W-NH_2或$R^5{}_2NCO$的化合物反应,以产生式(III)的所需化合物。

[0676] 方案4的示例性实施例

[0677] 

[0678] i.甲氧胺盐酸盐;ii.羟胺盐酸盐;iii.乙酰肼;iv.氨基脲

[0679] 如本领域的技术人员所知,具有某些修改的相似方法可用于使用适合的中间产物和试剂合成式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)和(IV)的化合物,其中将所有变量理解为表示以上关于式(I)、(IA)、(IA-1)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)和(IV)所述的那些基团。

[0680] 实验

[0681] 除非另外提及,后处理(work-up)意味着使反应混合物分布于括号内所示的水相和有机相之间,将有机层分离并经Na_2SO_4干燥并蒸发溶剂以产生残留物。除非另作说明,纯化意味着使用硅胶作为固定相和具有适合极性的石油醚(沸点为60-80℃)和乙酸乙酯或二氯甲烷和甲醇的混合物作为流动相进行柱色谱法。RT指环境温度(25-28℃)。

[0682] 中间产物1:喹啉-6-基甲胺

[0683] 第1步:喹啉-6-羧酸:在135℃下,向4-氨基苯甲酸(175g,1.28mol)、4-硝基苯酚(88.75g,0.64mol)和硫酸(1.2L)的混合物中滴加丙三醇(234.8g,2.55mol)。48h后,将反应混合物冷却至0℃并且用10%氢氧化钠溶液将pH调节至3-5。通过过滤收集所生成的沉淀并且用水洗涤并在真空下干燥以获得呈黑色固体的标题化合物(125g,56%)。

[0684] 第2步:喹啉-6-羧酸甲酯:在0℃下,向喹啉-6-羧酸(183g,1.06mol)于甲醇(1L)中的溶液滴加亚硫酰氯(150.7g,1.2mol),然后在65℃下搅拌12h。浓缩反应混合物并且加入残留二氯甲烷和碳酸钠水溶液中。用硫酸钠干燥有机层并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(150g,75%)。

[0685] 第3步:喹啉-6-甲酰胺:向喹啉-6-羧酸甲酯(148g,0.79mol)于甲醇(600ml)中的溶液添加氨水(800ml),然后在45℃下搅拌12h。浓缩反应混合物以获得呈暗红色固体的标题化合物(120g,88%)。

[0686] 第4步:喹啉-6-甲腈:在10℃以下,向喹啉-6-甲酰胺(177g,1.03mol)于氯仿(1.5L)和三乙胺(520.15g,5.15mol)中的溶液滴加三氟乙酸酐(540.34g,2.57mol)。1.5h后,用碳酸氢钠溶液将pH调节至7并且用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机层并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(96g,59%)。

[0687] 第5步:喹啉-6-基甲胺:向喹啉-6-甲腈(96g,0.62mol)于甲醇中的饱和氨水(1L)中的溶液添加雷尼镍(Raney-Ni)(10g)并且在1个H_2大气压、环境温度下搅拌混合物16h。过滤反应混合物并且在真空下浓缩滤液以获得呈褐色油状物的标题化合物(80g,82%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.83(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.29(d,J=8.3Hz,1H),7.95(d,J=8.6Hz,1H),7.85(s,1H),7.75(dd J=8.7,1.8Hz,1H),7.49(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),3.90(s,2H)。

[0688] 中间产物2:2-(喹啉-6-基)丙-2-胺

[0689] 第1步:2-(喹啉-6-基)丙-2-醇:向由镁(0.454g,18.69mmol)和碘代甲烷(1.16ml,18.69mmol)制备的甲基碘化镁于乙醚(15ml)中的冰冷溶液添加乙醚(5ml)中的甲基喹啉-6-羧酸酯(0.50g,2.67mmol)并且升温至室温。12h后,反应混合物冷却至0℃,用6N稀HCl淬灭并且用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩,并且用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法以获得呈黄色液体的标题化合物(0.42g,84%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.83(dd J=4.2,1.7Hz,1H),8.34(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),8.00(d,J=1.9Hz,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),7.88(dd,J=8.9,2.0Hz,1H),7.50(q,J=4.1Hz,1H),5.23(s,1H),1.51(s,6H)。

[0690] 第2步:6-(2-叠氮基丙-2-基)喹啉:相继将2-(喹啉-6-基)丙-2-醇(0.50g,2.67mmol)和叠氮化钠(1.73g,26.70mmol)加入冰冷三氟乙酸(20ml)中并升温至室温。12h后,反应混合物冷却至0℃,用水淬灭并用氢氧化钠溶液碱化并且用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈褐色液体的标题化合物(0.340g,60%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.90(dd J=4.1,1.6Hz,1H),8.41(d,J=7.6Hz,1H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),8.04(d,J=9.0Hz,1H),7.88(dd,J=8.1,2.2Hz,1H),7.56(q,J=4.2Hz,1H),1.71(s,6H)。

[0691] 第3步:2-(喹啉-6-基)丙-2-胺:向6-(2-叠氮基丙-2-基)喹啉(0.100g,2.67mmol)于乙醇(3ml)中的溶液添加钯碳(10mg,10%w/w)并且使用氢气球在氢气中搅拌。6h后,通过硅藻土过滤反应物料,用甲醇洗涤并浓缩以获得呈褐色液体的标题化合物(0.079g,90%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.82(dd J=4.2,1.6Hz,1H),8.31(d,J=8.9Hz,1H),8.02(d,J=1.9Hz,1H),7.99(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),7.93(d,J=8.9Hz,1H),7.49(q,J=4.2Hz,1H),2.06(s,2H),1.46(s,6H)。

[0692] 中间产物3:(7-氟喹啉-6-基)甲胺

[0693] 第1步:6-溴-7-氟喹啉:向4-溴-2-氟苯胺(10g,52.62mmol)、硫酸亚铁(3.33g,11.97mmol)和丙三醇(15.78ml)的混合物中缓慢添加浓硫酸(9.15ml)并将反应混合物加热至140℃。12h后,反应混合物冷却至0℃并且用10%氢氧化钠溶液将pH调节至10-12。通过硅

藻土过滤反应混合物，用乙酸乙酯洗涤并分层。用盐水溶液洗涤有机层，并且在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物，以获得呈白色固体的标题化合物(4.9g，44％)。^{1}H-NMR(δppm，$CDCl_3$，400MHz):8.96(dd，J＝4.3，2.7Hz，1H)，8.15(m，2H)，7.81(d，J＝9.5Hz，1H)，7.42(dd，J＝8.3，4.3Hz，1H)。

[0694] 第2步:7-氟喹啉-6-甲腈:向6-溴-7-氟喹啉(4.90g，22.12mmol)于二甲基乙酰胺(38ml)中的溶液添加亚铁氰化钾(2.65g，4.86mmol)和碳酸钠(2.34g，22.12mmol)。用氮气吹扫系统15min。在氮气中添加醋酸钯(0.248g，1.10mmol)并加热至120℃。3h后，通过硅藻土过滤反应混合物，用乙酸乙酯洗涤。用盐水溶液洗涤有机层，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物，以获得呈白色固体的标题化合物(3.2g，86％)。^{1}H-NMR(δppm，$CDCl_3$，400MHz):9.05(dd，J＝4.1，2.9Hz，1H)，8.25(m，2H)，7.90(d，J＝10.0Hz，1H)，7.53(dd，J＝8.3，4.3Hz，1H)。

[0695] 第3步:(7-氟喹啉-6-基)甲胺:向7-氟喹啉-6-甲腈(1.00g，5.813mmol)中添加用氨水饱和的甲醇(13.5ml)和雷尼镍(1.27g)并且在50-60psi下氢化4h。过滤反应混合物并浓缩以获得呈褐色油状物的标题化合物(0.80g，78％)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):8.85(d，J＝2.3Hz，1H)，8.35(d，J＝8.0Hz，1H)，8.06(d，J＝9.5Hz，1H)，7.68(d，J＝11.8Hz，1H)，7.49(t，J＝3.8Hz，1H)，3.92(s，2H)，1.90(br s，2H)。

[0696] 中间产物4:6-氯-3-硝基-N-(喹啉-6-基甲基)吡啶-2-胺:在环境温度下向2，6-二氯-3-硝基吡啶(1.62g，8.42mmol)于乙醇(30ml)中的溶液添加碳酸钠(2.34g，22.12mmol)并冷却至0℃，接着添加在乙醇(20ml)中的中间产物1(2g，12.64mmol)，在环境温度下搅拌混合物12h。将反应混合物倒入25ml水中并用乙酸乙酯萃取，用盐水溶液洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用二氯甲烷:甲醇进行柱色谱法纯化粗产物，以获得呈黄色固体的标题化合物(2.0g，50％)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):δ9.35(t，J＝6.0Hz，1H)，8.85(dd，J＝4.0，1.4Hz，1H)，8.46(d，J＝8.5Hz，1H)，8.31(d，J＝7.8Hz，1H)，7.98(d J＝8.7Hz，1H)，7.88(s，1H)，7.79(dd，J＝8.7，1.6Hz，1H)，7.50(dd，J＝8.3，4.2Hz，1H)，6.80(d，J＝8.6Hz，1H)，4.92(d，J＝6.1Hz，2H)。

[0697] 中间产物5:6-氯-N-(4-氟苄基)-3-硝基吡啶-2-胺:通过使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2，6-二氯-3-硝基吡啶(2.05g，10.65mmol)、4-氟苄胺(2.0g，15.98mmol)、乙醇(50ml)和碳酸钠(2.94g，27.80mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(2.1g，70％)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):δ9.21(t，J＝5.9Hz，1H)，8.43(d，J＝8.6Hz，1H)，7.43(m，2H)，7.15(m，2H)，6.79(d，J＝8.6Hz，1H)，4.68(d，J＝6.1Hz，2H)。

[0698] 中间产物6:6-氯-N-(2-氯-3，6-二氟苄基)-3-硝基吡啶-2-胺:通过使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2，6-二氯-3-硝基吡啶(0.724g，3.75mmol)、2-氯-3，6-二氟苄胺(1.0g，5.63mmol)、乙醇(25ml)和碳酸钠(2.94g，27.80mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(1.14g，61％)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):δ8.94(t，J＝5.5Hz，1H)，8.41(d，J＝8.6Hz，1H)，7.44(dt，J＝9.0，4.7Hz，1H)，7.34(dt，J＝9.3，4.3Hz，1H)，6.81(d，J＝8.6Hz，1H)，4.86(d，J＝5.5Hz，2H)。

[0699] 中间产物7:6-氯-3-硝基-N-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)吡啶-2-胺:通过使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2，6-二氯-3-硝基吡啶(1.55g，8.05mmol)、中间产物2(1.0g，5.36mmol)、乙醇(35ml)和碳酸钠(2.34g，22.12mmol)获得呈黄色固体的标题化合物

(0.860g,47%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.84(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.76(s,1H),8.42(d,J=8.6Hz,1H),8.33(d,J=7.3Hz,1H),8.00(d,J=1.9Hz,1H),7.91(d,J=8.9Hz,1H),7.85(dd,J=8.9,2.1Hz,1H),7.49(q,J=4.2Hz,1H),6.70(d,J=8.6Hz,1H),1.89(s,6H)。

[0700] 中间产物8:6-氯-N-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3-硝基吡啶-2-胺:通过使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2,6-二氯-3-硝基吡啶(1.31g,6.81mmol)、中间产物3(0.80g,4.54mmol)、乙醇(15ml)和碳酸钠(0.838g,7.90mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(0.750g,50%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.27(t,J=5.7Hz,1H),8.87(d,J=2.8Hz,1H),8.49(d,J=8.5Hz,1H),8.34(d,J=8.0Hz,1H),7.96(d,J=8.4Hz,1H),7.78(d,J=7.7Hz,1H),7.49(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.83(d,J=8.6Hz,1H),4.95(d,J=5.9Hz,2H)。

[0701] 中间产物9:6-氯-N2-(喹啉-6-基甲基)吡啶-2,3-二胺:在环境温度下向中间产物4(0.180g,0.571mmol)中添加二氯化锡(0.258g,1.143mmol)和浓HCl(3ml)并搅拌1h。1h后添加二氯化锡(0.258g,1.143mmol)和浓HCl(2ml)并保持1h。将反应混合物倒入冰水中并且用碳酸氢钠溶液将pH调节至约(近似)8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.150g,92%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.85(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.32(d,J=7.9Hz,1H),7.98(d,J=8.7Hz,1H),7.86(s,1H),7.76(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.51(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.73(d,J=7.8Hz,1H),6.59(t,J=5.6Hz,1H),6.38(d,J=7.7Hz,1H),4.92(s,2H),4.70(s,2H)。

[0702] 中间产物10:6-氯-N2-(4-氟苄基)吡啶-2,3-二胺:通过使用与对中间产物9所述的工序相似的工序由中间产物5(1.5g,5.33mmol)、二氯化锡(4.09g,18.13mmol)和浓HCl(11.5ml)获得呈黄色固体的标题化合物(1.3g,99%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ7.38(m,2H),7.15(m,2H),6.71(d,J=7.8Hz,1H),6.43(t,J=5.9Hz,1H),6.37(d,J=7.8Hz,1H),4.87(s,2H),4.47(d,J=5.6Hz,2H)。

[0703] 中间产物11:6-氯-N2-(2-氯-3,6-二氟苄基)吡啶-2,3-二胺:向中间产物6(1.0g,2.99mmol)于甲醇(10ml)中的溶液添加铁粉(2.0g,35.81mmol)并且在环境温度下添加浓HCl(1.5ml)并回流5h。通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。向残留物中添加冰水并且用碳酸氢钠溶液将pH调解至约8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.67g,74%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ7.47(dt,J=9.0,4.8Hz,1H),7.34(dt,J=9.1,4.3Hz,1H),6.69(d,J=7.7Hz,1H),6.40(d,J=7.7Hz,1H),6.13(t,J=4.4Hz,1H),4.89(s,2H),4.55(d J=3.5Hz,2H)。

[0704] 中间产物12:6-氯-N2-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)吡啶-2,3-二胺:在环境温度下向中间产物7(2.0g,5.83mmol)和铁粉(1.6g,29.17mmol)的混合物中添加乙酸(30ml)并搅拌12h。用碳酸氢钠溶液碱化反应混合物,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(1.42g,77%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.80(d,J=2.7Hz,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),7.92(s,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=8.8Hz,1H),7.46(q,J=4.2Hz,1H),6.66(d,J=7.7Hz,1H),6.20(d,J=7.7Hz,1H),6.04(s,1H),5.02(s,2H),1.79(s,6H)。

[0705] 中间产物13:6-氯-N2-((7-氟喹啉-6-基)甲基)吡啶-2,3-二胺:通过使用与对中

间产物9所述的工序相似的工序由中间产物8(0.750g,2.25mmol)、二氯化锡(2.28g,10.14mmol)和浓HCl(13ml)获得呈黄色固体的标题化合物(0.550g,74%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.87(d,J=3.0Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),7.97(d,J=8.3Hz,1H),7.77(d,J=11.6Hz,1H),7.50(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.74(d,J=8.5Hz,1H),6.54(t,J=5.0Hz,1H),6.39(d,J=7.8Hz,1H),4.94(s,2H),4.72(d,J=5.3Hz,2H)。

[0706] 中间产物14:6-((5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0707] 将中间产物9(0.220g,0.772mmol)溶于乙酸(1.3ml)中并冷却至5℃。缓慢添加0.35ml水中的亚硝酸钠(0.063g,0.927mmol),接着添加硫酸(0.09ml)。使反应混合物升温至环境温度并搅拌30min。将反应混合物倒入冰水中并且用碳酸氢钠溶液将pH调节至约8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.220g,96%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.88(s,1H),8.69(d,J=8.6Hz,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.01(d,J=8.6Hz,1H),7.90(s,1H),7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.61(d,J=8.5Hz,1H),7.53(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),6.12(s,2H)。

[0708] 中间产物15:5-氯-3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶:通过使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物10(1.3g,5.17mmol)、乙酸(9ml)、亚硝酸钠(0.428g,6.20mmol)、水(2.4ml)和硫酸(0.58ml)获得呈褐色固体的标题化合物(1.0g,76%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.66(d,J=8.7Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),7.43(m,2H),7.20(m,2H),5.90(s,2H)。

[0709] 中间产物16:5-氯-3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶:通过使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物11(0.65g,2.13mmol)、乙酸(4ml)、亚硝酸钠(0.177g,2.56mmol)、水(0.93ml)和硫酸(0.58ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.66g,98%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.66(d,J=8.7Hz,1H),7.61(d,J=8.8Hz,1H),7.60(dt,J=9.0,4.9Hz,1H),7.45(dt,J=9.2,4.2Hz,1H),5.98(s,2H)。

[0710] 中间产物17:6-(2-(5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)丙-2-基)喹啉:通过使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物12(1.20g,3.83mmol)、乙酸(7.2ml)、亚硝酸钠(0.317g,4.604mmol)、水(2.8ml)和硫酸(0.5ml)获得呈褐色固体的标题化合物(1.1g,91%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.88(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),8.29(d,J=8.6Hz,1H),8.12(d,J=7.8Hz,1H),8.10(d,J=8.9Hz,1H),7.70(d,J=2.1Hz,1H),7.48(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),7.41(q,J=4.2Hz,1H),7.25(m,1H),2.44(s,6H)。质量:323.76(M^+)。

[0711] 中间产物18:6-((5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-7-氟喹啉:通过使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物13(0.540g,1.78mmol)、乙酸(3.1ml)、亚硝酸钠(0.148g,2.13mmol)、水(0.8ml)和硫酸(0.2ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.345g,62%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.91(d,J=2.9Hz,1H),8.36(d,J=8.6Hz,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.80(d,J=11.0Hz,1H),7.70(d,J=7.8Hz,1H),7.40(m,2H),6.11(s,2H)。

[0712] 中间产物19:2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇

[0713] 第1步:1-(4-溴-2-氟苯基)乙醇:向由镁(1.7g,73.88mmol)和碘代甲烷(4.58ml,

73.88mmol)制备的甲基碘化镁于乙醚(50ml)中的冰冷溶液添加4-溴-2-氟苯甲醛(5g,24.62mmol)于乙醚(10ml)中的溶液。使混合物升温并且在环境温度下搅拌12h,并冷却至0℃,用6N稀HCl淬灭并且用乙酸乙酯萃取。在硫酸钠上干燥有机层并减压浓缩以获得呈红色液体的标题化合物(5g,94%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ7.40(t,J=8.2Hz,1H),7.30(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.21(dd,J=9.9,1.9Hz,1H),5.17(q,J=6.4Hz,1H),1.49(d,J=6.5Hz,3H)。

[0714] 第2步:1-(4-溴-2-氟苯基)乙酮:在室温下向中间产物19(第1步)(5.0g,22.82mmol)于DMF(25ml)中的溶液添加重铬酸吡啶盐(12.8g,34.23mmol)。12h后,用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯稀释并且通过硅藻土过滤。用盐水溶液洗涤有机层并且在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈红色液体的标题化合物(4.1g,84%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ7.76(t,J=8.3Hz,1H),7.73(dd,J=10.8,1.8Hz,1H),7.55(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),2.55(s,3H)。

[0715] 第3步:2-(4-溴-2-氟苯基)丙-2-醇:遵循与第1步中所述工序相似的工序由镁(0.33g,73.88mmol)、碘代甲烷(0.856ml,13.69mmol)、乙醚(10ml)和来自第2步的乙醚(10ml)中的中间产物(1g,4.56mmol)获得粗产物。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化产生呈黄色液体的标题化合物(0.5g,产率47%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ7.48(t,J=8.6Hz,1H),7.27(m,1H),7.21(dd,J=11.3,1.9Hz,1H),2.04(s,1H),1.60(s,6H)。

[0716] 第4步:2-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙-2-醇:向来自第3步的中间产物(0.4800g,2.05mmol)于二噁烷(16ml)中的溶液添加醋酸钾(0.404g,4.11mmol)和双(频哪醇合)二硼(0.575g,2.26mmol),并且为溶液脱气30min。在氮气中添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(0.084g,0.102mmol)并加热至80℃。12h后,通过硅藻土过滤反应混合物并浓缩。通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化粗产物,以获得呈无色油状物的标题化合物(0.450g,61%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ7.55(s,1H),7.54(d,J=4.8Hz,1H),7.46(d,J=12.6Hz,1H),2.13(d,J=3.5Hz,1H),1.63(d,J=5.5Hz,6H),1.33(s,12H)。

[0717] 中间产物20:2-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[0718] 第1步:4-溴-2-氟-1-异丙氧基苯:向4-溴-3-氟苯酚(10g,52.35mmol)于THF(100ml)中的溶液添加异丙醇(4.8ml,62.62mmol)和三苯基膦(20.6g,78.52mmol)并加热至45℃,接着添加偶氮二羧酸二异丙酯(15.4ml,78.52mmol)。使混合物回流1h,浓缩并通过用乙酸乙酯:石油醚进行柱色谱法纯化残留物以获得呈无色液体的标题化合物(13.1g,99%),所述标题化合物用于下一步骤中,无需纯化。

[0719] 第2步:2-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷:使用第4步中对中间产物19所述的工序由第1步的产物(12.5gg,53.60mmol)、双(频哪醇合)二硼(15g,58.96mmol)、醋酸钾(10.52g,107.2mmol)、二噁烷(125ml)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(4.4g,5.36mmol)获得呈黄色油状物的标题化合物(13.9g,99%),所述标题化合物用于下一步骤中,无需纯化。

[0720] 中间产物21:2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺:使用第4步中对中间产物19所述的工序由4-溴-2-甲基苯甲酰胺(0.700g,3.27mmol)、双

(频哪醇合)二硼(0.913g,3.59mmol)、醋酸钾(0.96g,9.81mmol)、二噁烷(12ml)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(0.080g,0.098mmol)获得呈褐色固体的标题化合物(0.600g,70%),所述标题化合物用于下一步骤中,无需纯化。

[0721] 中间产物22:2-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

[0722] 使用第4步中对中间产物19所述的工序由5-溴-2-氯苯甲酰胺(0.800g,3.83mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.07g,4.21mmol)、醋酸钾(1.12g,11.49mmol)、二噁烷(10.5ml)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(0.083g,0.102mmol)获得呈褐色固体的标题化合物(0.75g,69%),所述标题化合物用于下一步骤中,无需纯化。

[0723] 中间产物23:3-氨基-N,N-二甲基丙酰胺三氟乙酸盐

[0724] 向N-boc-3-氨基丙酸(0.150g,0.793mmol)于DMF(1.5ml)的溶液中添加N-乙基二异丙胺(0.205g,1.58mmol)和HATU(0.301g,0.793mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加二甲胺盐酸盐(0.065g,0.793mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中添加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯。向获得的产物中添加三氟乙酸(1ml),搅拌2h并浓缩以获得呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.090g,40%)。

[0725] 中间产物24:2-氨基-N,N-二甲基乙酰胺三氟乙酸盐

[0726] 通过使用在中间产物23下面描述的工序由N-boc-甘氨酸(0.150g,0.856mmol)、DMF(1.5ml)、N-乙基二异丙胺(0.221g,1.70mmol)、HATU(0.325g,0.856mmol)和二甲胺盐酸盐(0.069g,0.856mmol)获得2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯(0.120g,69%)。将产物溶于二氯甲烷(1ml)中,添加三氟乙酸(0.5ml),搅拌2h并浓缩以产生呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.100g,46%)。

[0727] 中间产物25:2-氨基-1-(吡咯烷-1-基)乙酮三氟乙酸盐:

[0728] 通过使用在中间产物23下面描述的工序由N-boc-甘氨酸(0.150g,0.856mmol)、DMF(1.5ml),N-乙基二异丙胺(0.110g,0.856mmol)、HATU(0.325g,0.856mmol)和吡咯烷(0.061g,0.856mmol)制备2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(0.120g,61%)。将产物溶于二氯甲烷(1ml)中,添加三氟乙酸(0.5ml),搅拌2h并浓缩以产生呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.100g,41%)。

[0729] 中间产物26:3-氨基-1-(吡咯烷-1-基)丙-1-酮三氟乙酸盐:通过使用在中间产物23下面描述的工序由N-boc-3-氨基丙酸(0.150g,0.793mmol)、DMF(1.5ml)、N-乙基二异丙胺(0.205g,1.58mmol)、HATU(0.301g,0.793mmol)和吡咯烷(0.056g,0.793mmol)制备2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯(0.080g,40%)。向产物中添加三氟乙酸(1ml),搅拌2h并浓缩以产生呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.080g,40%)。

[0730] 中间产物27:3-氨基-1-(哌啶-1-基)丙-1-酮三氟乙酸盐:

[0731] 通过使用在中间产物23下面描述的工序由N-boc-3-氨基丙酸(0.250g,1.32mmol)、DMF(2.5ml)、N-乙基二异丙胺(0.171g,1.32mmol)、HATU(0.503g,1.32mmol)和哌啶(0.225g,2.64mmol)制备2-氧代-2-(哌啶-1-基)丙基氨基甲酸叔丁酯。向产物中添加三氟乙酸(1ml),搅拌2h并浓缩以产生呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.120g,34%)。

[0732] 中间产物28:3-氨基-1-吗啉丙-1-酮三氟乙酸盐

[0733] 通过使用在中间产物23下面描述的工序由N-boc-3-氨基丙酸(0.250g,

1.32mmol)、DMF(2.5ml)、N-乙基二异丙胺(0.171g,1.32mmol)和HATU(0.503g,1.32mmol)和吗啉(0.230g,2.64mmol)制备3-吗啉-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯。向产物中添加三氟乙酸(1ml),搅拌2h并浓缩以产生呈三氟乙酸盐的标题化合物(0.120g,33%)。

[0734] 中间产物29:6-((5-氯-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0735] 将中间产物9(0.200g,0.702mmol)溶于甲酸(1.0ml)中并加热至100℃并且搅拌12h。将反应混合物倒入冰水中并用碳酸氢钠溶液将pH调节至7-8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.200g,产率97%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.88(dd,J=4.0,1.3Hz,1H),8.70(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H),8.19(d,J=8.3Hz,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.73(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,2.2Hz,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),5.69(s,2H)。

[0736] 中间产物30:6-氯-3-硝基-N-(1-(喹啉-6-基)乙基)吡啶-2-胺:通过使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2,6-二氯-3-硝基吡啶(0.924g,4.78mmol)、1-(喹啉-6-基)乙胺(1.25.g,7.25mmol)、乙醇(7ml)和碳酸钠(1.32g,12.54mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(0.785g,50%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.86(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.78(d,J=7.5Hz,1H),8.44(d,J=8.6Hz,1H),8.33(dd,J=8.3,1.0Hz,1H),7.99(m,2H),7.89(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.51(q,J=4.2Hz,1H),6.80(d,J=7.5Hz,1H),5.57(quintet,J=7.1Hz,1H).1.69(d,J=7.0Hz,3H)。

[0737] 中间产物31:6-(1H-吡唑-4-基)-N2-(1-(喹啉-6-基)乙基)吡啶-2,3-二胺:

[0738] 向中间产物30(0.20g,0.608mmol)和1-叔丁氧基羰基-1H-吡唑-4-硼酸频哪醇酯(0.229g,0.778mmol)于二噁烷(4ml)中的溶液添加碳酸钾(0.279g,2.02mmol)和水(0.8ml)并且脱气30min。在环境温度下于氮气中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.055g,0.047mmol)并且使反应混合物回流12h。使溶剂完全蒸发并且向残留物中加水并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈黄色固体的粗吡唑化合物(0.219g)。在环境温度下向该中间产物于浓HCl(3ml)中的溶液添加二氯化锡(0.750g,18.13mmol)并搅拌5h。将反应混合物倒入冰水中并且用碳酸氢钠溶液将pH调节至7-8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并且浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.194g,97%),所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0739] 中间产物32:6-氯-N-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0740] 第1步:2-(5,7-二氟喹啉-6-基)乙酸:在150℃下加热4-氨基-2,6-二氟苯乙酸(3.2g,17.1mmol)、硫酸亚铁(1.04g,3.76mmol)、硝基苯(1.05ml,10.26mmol)和浓H_2SO_4于丙三醇(5.2ml)中的混合物16h。使混合物冷却至环境温度,添加甲醇(28ml),接着添加6NNaOH水溶液(28ml)并且在110℃下加热3h。冷却至环境温度后,用浓HCl将混合物酸化至pH 3.0。过滤形成的沉淀,用水洗涤并在真空下干燥。用甲醇使沉淀回流,在热条件下过滤并且蒸发滤液以产生呈褐色固体的标题化合物(1g,25%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ12.72(bs,1H),8.98(d,J=3.1Hz,1H);8.47(d,J=8.4,1H);7.71(d,J=9.7,1H);7.62(dd,J=8.4,4.1,2H);3.85(s,2H)。

[0741] 第2步:(5,7-二氟喹啉-6-基)甲胺:将二苯基磷酰基叠氮化物(0.5ml,2.32mmol)、三乙胺(0.34ml,2.43mmol)和叔丁醇(1.3ml,13.78mmol)添加到来自第1步的产物(0.5g,2.24mmol)于二噁烷(6.5ml)中的溶液中并且在110℃下加热4h。将混合物冷却至环境温度

并分布于乙酸乙酯和10％含水柠檬酸之间。分离有机层，在Na_2SO_4上干燥并浓缩以留下褐色残留物，将残留物溶于二噁烷(5ml)和二氯甲烷(1.5ml)中并且用HCl饱和的醚(10ml)处理，并且在环境温度下搅拌整夜。完全移除溶剂后，向残留物中添加含水$NaHCO_3$并萃取至乙酸乙酯中，在Na_2SO_4上干燥有机层并移除溶剂。通过柱色谱法纯化残留物产生呈含有约35mol％1,3-双((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)脲的混合物的标题化合物，所述标题化合物原样用于下一步骤中。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.95(d,J＝3.8Hz,2H);8.45(dd,J＝7.5,5.2,2H);7.65(d,J＝10.9,2H);7.59(dd,J＝8.29,4.2,2H);6.50(t,J＝5.6,1H),4.44(d,J＝5.6,2H);3.90(s,2H)。

[0742] 第3步:6-氯-N-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3-硝基吡啶-2-胺:使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2,6-二氯-3-硝基吡啶(1.40g,7.73mmol)、(5,7-二氟喹啉-6-基)甲胺(1.00g,5.15mmol)、乙醇(10ml)和碳酸钠(0.97g,9.22mmol)获得呈黄色固体(0.050g,5％)的标题化合物。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ9.09(t,J＝5.1Hz,1H),8.96(d,J＝3.7Hz,1H),8.49(d,J＝8.4Hz,1H),8.41(d,J＝8.5Hz,1H),7.68(d,J＝11.0Hz,1H),7.61(dd,J＝8.4,4.2Hz,1H),6.79(d,J＝8.5Hz,1H),4.97(d,J＝5.5Hz,2H)。

[0743] 中间产物33:6-氯-N2-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)吡啶-2,3-二胺:

[0744] 使用与对中间产物9所述的工序相似的工序由中间产物32(0.12g,0.342mmol)、二氯化锡(0.347g,1.54mmol)和浓HCl(2ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.080g,73％)，所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0745] 中间产物34:6-((5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)-5,7-二氟喹啉:使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物33(0.080g,0.249mmol)、乙酸(0.4ml)、亚硝酸钠(0.020g,0.299mmol)、水(0.2ml)和硫酸(0.1ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.068g,83％)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.98(d,J＝2.7Hz,1H),8.43(d,J＝8.2Hz,1H),8.32(d,J＝8.6Hz,1H),7.65(d,J＝10.4Hz,1H),7.48(dd,J＝8.5,4.3Hz,1H),6.10(s,2H),7.39(d,J＝8.6Hz,1H)。

[0746] 中间产物35:2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺:

[0747] 使用第4步中对中间产物19所述的工序相似的工序由4-溴-2-氯苯甲酰胺(0.500g,2.13mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.595g,2.34mmol)、醋酸钾(0.627g,6.39mmol)、二噁烷(3.6ml)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(0.052g,0.063mmol)获得呈褐色固体的标题化合物(0.75g,69％)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ7.91(s,1H),7.89(m,1H),7.61(m,2H),7.44(d,J＝7.6Hz,1H),1.14(s,12H)。

[0748] 中间产物36:N-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-6-氯-3-硝基吡啶-2-胺:

[0749] 使用与对中间产物4所述的工序相似的工序由2,6-二氯-3-硝基吡啶(4.75g,24.66mmol)、苯并[d]噻唑-6-基甲胺(2.70g,16.44mmol)、乙醇(50ml)和碳酸钠(3.03g,28.60mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(0.460g,9％)，所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0750] 中间产物37:N2-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-6-氯吡啶-2,3-二胺:使用与对中间产物9所述的工序相似的工序由中间产物36(0.450g,1.40mmol)、二氯化锡(1.42g,6.31mmol)和浓HCl(7.5ml)获得呈黄色固体的标题化合物(0.360g,88％)，所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0751] 中间产物38:6-((5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)苯并[d]噻唑:使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物37(0.350g,0.249mmol)、乙酸(1.75ml)、亚硝酸钠(0.099g,1.44mmol)、水(0.8ml)和硫酸(0.4ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.068g,83%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.99(s,1H),8.32(d,J=8.5Hz,1H),8.11(d,J=8.4Hz,1H),8.07(s,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.36(d,J=8.5Hz,1H),6.00(s,2H)。

[0752] 中间产物39:6-氯-N2-(1-(喹啉-6-基)乙基)吡啶-2,3-二胺:使用与对中间产物9所述的工序相似的工序由中间产物30(0.900g,2.72mmol)、二氯化锡(2.77g,12.28mmol)和浓HCl(1.5ml)获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.600g,74%),所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0753] 中间产物40:6-(1-(5-氯-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)乙基)喹啉:使用与对中间产物14所述的工序相似的工序由中间产物39(0.575g,1.91mmol)、乙酸(3.5ml)、亚硝酸钠(0.159g,2.30mmol)、水(1ml)和硫酸(0.3ml)获得呈褐色固体的标题化合物(0.500g,84%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.90(dd,J=4.0,2.7Hz,1H),8.31(d,J=8.6Hz,1H),8.15(d,J=8.2Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),7.93(s,1H),),7.89(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.42(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),7.34(d,J=8.6Hz,1H),6.50(q,J=7.1Hz,1H),2.29(d,J=7.2Hz,3H)。

[0754] 中间产物41:4-溴-2-(三氟甲基)苯甲酰胺:将亚硫酰氯(10ml)添加到4-溴-3-(三氟甲基)苯甲酸(1.0g,3.71mmol,如Hattori等,在Bioorg.Med.Chem.2007,15,2198中所述制备)中,并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且将残留物冷却至0℃。添加25%含水氨水(7ml)并搅拌15min。用碳酸氢钠溶液洗涤形成的沉淀并真空干燥以获得呈褐色固体的标题化合物(0.500g,50%),所述标题化合物原样用于下一步骤中。

[0755] 中间产物42:4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺:使用与第4步中对中间产物19所述的工序相似的工序由中间产物41(0.500g,1.86mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.705g,2.77mmol)、醋酸钾(0.743g,7.57mmol)、二噁烷(4.6ml)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II).CH_2Cl_2(0.061g,0.067mmol)获得呈褐色固体的标题化合物(0.30g,50%),所述标题化合物用于下一步骤中,无需纯化。

实施例

[0756] 实施例1

[0757] 6-((5-(4-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0758] 向中间产物14(0.120g,0.405mmol)和4-甲氧基苯基硼酸(0.078g,0.519mmol)于二噁烷(2.4ml)中的溶液添加碳酸钾(0.186g,1.35mmol)和水(0.5ml)并且脱气30min。在环境温度下于氮气中添加四(三苯基膦)钯(0)(0.037g,0.032mmol)并且使反应混合物回流12h。完全蒸发溶剂并且向残留物中加水,并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.084g,56%)。熔点:144-146℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.6Hz,1H),8.58(d,J=8.7Hz,1H),8.37(d,J=8.1Hz,1H),8.22(d,J=8.9Hz,2H),8.06(d,J=8.7Hz,1H),8.02(m,2H),7.83(dd,J=8.8,1.5Hz,1H),7.55(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,2H),

6.18(s,2H),3.83(s,3H)。MS(m/z):367.95(M^+)。

[0759] 实施例2

[0760] 6-((5-(3-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0761] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.120g,0.405mmol),3-甲氧基苯基硼酸(0.078g,0.519mmol)、碳酸钾(0.186g,1.35mmol)、二噁烷(2.4ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.037g,0.032mmol)制备标题化合物。黄色固体(0.080g,53%)。熔点:133-135℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.0,1.1Hz,1H),8.64(d,J=8.9Hz,1H),8.36(d,J=8.4Hz,1H),8.13(d,J=8.7Hz,1H),8.02(s,1H),7.99(d,J=10.2Hz,1H),7.83(m,2H),7.74(s,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.47(t,J=8.0Hz,1H),7.10(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),6.21(s,2H),3.83(s,3H)。MS(m/z):368.02(M^+)。

[0762] 实施例3

[0763] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛:

[0764] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.140g,0.473mmol)、3-甲酰基苯基硼酸(0.098g,0.605mmol)、碳酸钾(0.217g,1.57mmol)、二噁烷(2.8ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.043g,0.032mmol)制备标题化合物,以定量产生标题化合物。

[0765] 实施例4

[0766] (3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0767] 将硼氢化钠(0.018g,0.493mmol)添加到实施例3(0.180g,0.493mmol)于甲醇(4ml)中的溶液中,冷却至0℃并搅拌1h。向混合物中添加冰冷水,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.044g,24%)。熔点:191-193℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.63(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.21(d,J=8.3Hz,2H),8.12(d,J=8.8Hz,1H),8.02(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.83(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(m,3H),6.20(s,2H),5.30(t,J=5.7Hz,1H),4.58(d,J=5.4Hz,2H)。MS(m/z):368.37(M^++1)。

[0768] 实施例5

[0769] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

[0770] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.140g,0.473mmol)、4-甲酰基苯基硼酸(0.098g,0.605mmol)、碳酸钾(0.217g,1.57mmol)、二噁烷(2.8ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.043g,0.037mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.100g,58%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):10.10(s,1H),8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.74(d,J=8.7Hz,1H),8.48(d,J=8.3Hz,2H),8.39(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),8.08(d,J=8.5Hz,2H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.84(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.51(q,J=4.3Hz,1H),6.23(s,2H)。

[0771] 实施例6

[0772] (4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0773] 向冷却至0℃的实施例5(0.180g,0.493mmol)于甲醇(4ml)中的溶液添加硼氢化钠(0.018g,0.493mmol)并搅拌1h。通过添加冰冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物,以获得呈黄色固

体的标题化合物(0.070g,39%)。熔点:187-189℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.63(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.22(d,J=8.3Hz,2H),8.12(d,J=8.7Hz,1H),8.02(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.83(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),6.20(s,2H),5.32(t,J=5.7Hz,1H),4.58(d,J=5.7Hz,2H)。MS(m/z):367.88(M^+)。

[0774] 实施例7

[0775] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0776] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.130g,0.439mmol)、4-甲氧基羰基苯基硼酸(0.100g,0.562mmol)、碳酸钾(0.202g,1.46mmol)、二噁烷(2.6ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.040g,0.035mmol)制备标题化合物。灰白色固体(0.100g,57%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.39(m,3H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.12(d,J=8.6Hz,2H),8.02(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.84(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.23(s,2H),3.89(s,3H)。

[0777] 实施例8

[0778] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0779] 向实施例7(0.095g,0.240mmol)于甲醇(1.4ml)中的溶液添加水(0.36ml)中的氢氧化锂(0.028g,1.20mmol)并且在环境温度下搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至(近似)7.5并且过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.070g,76%)。熔点:245-247℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.18(s,1H),8.88(dd,J=4.1,1.7Hz,1H),8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.39(d,J=1.1Hz,1H),8.36(d,J=8.5Hz,2H),8.21(d,J=8.7Hz,1H),8.10(d,J=8.5Hz,2H),8.03(d,J=9.2Hz,2H),7.84(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.22(s,2H)。MS(m/z):381.88(M^+)。

[0780] 实施例9

[0781] N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0782] 用亚硫酰氯(2ml)使实施例8(0.050g,0.131mmol)回流3h。蒸发亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃,并且添加50%甲胺醇(1ml)并搅拌15min。将形成的沉淀溶于二氯甲烷中,用碳酸氢钠溶液洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.020g,39%)。熔点:220-222℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.57(q,J=4.5Hz,1H),8.38(d,J=1.6Hz,2H),8.33(d,J=8.5Hz,2H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.03(m,4H),7.84(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.22(s,2H),2.81(d,J=4.5Hz,3H)。MS(m/z):394.97(M^+)。

[0783] 实施例10

[0784] 4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲醛

[0785] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物15(0.100g,0.380mmol)、4-甲酰基苯基硼酸(0.073g,0.487mmol)、碳酸钾(0.175g,1.26mmol)、二噁烷(2.3ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.035g,0.030mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.095g,68%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):10.11(s,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.48(d,J=8.3Hz,2H),8.24(d,J=8.7Hz,1H),8.10(d,J=8.4Hz,2H),7.55(m,2H),7.22(m,2H),6.01(s,2H)。

[0786] 实施例11

[0787] (4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0788] 向冷却至0℃的实施例10(0.095g,0.259mmol)于甲醇(2ml)中的溶液添加硼氢化钠(0.010g,0.259mmol)并搅拌1h。通过添加冰冷水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物,以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.040g,46%)。熔点:210-213℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.61(d,J=8.7Hz,1H),8.22(d,J=8.3Hz,2H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),7.53(m,4H),7.21(m,2H),5.98(s,2H),5.32(t,J=5.8Hz,1H),4.59(d,J=5.7Hz,2H)。MS(m/z):335.05(M^++1)。

[0789] 实施例12

[0790] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0791] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.300g,1.01mmol)、3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(0.257g,1.29mmol)、碳酸钾(0.466g,13.37mmol)、二噁烷(6ml)、水(1.2ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.093g,0.081mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.300g,71%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.8Hz,1H),8.74(d,J=8.7Hz,1H),8.38(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),8.27(d,J=8.8Hz,1H),8.24(s,1H),8.22(m,1H),8.07-8.00(m,3H),7.83(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.63(m,1H),6.24(s,2H),3.89(s,3H)。

[0792] 实施例13

[0793] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[0794] 向实施例12(0.230g,0.556mmol)于甲醇(3.5ml)中的溶液添加水(0.9ml)中的氢氧化锂(0.132g,5.56mmol)并且在环境温度下搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至7-7.5并且过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.130g,61%)。熔点:254-257℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.43(s,1H),8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.73(d,J=8.8Hz,1H),8.38(d,J=7.5Hz,1H),8.25(d,J=8.8Hz,1H),8.19(m,2H),8.04(m,3H),7.83(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.23(s,2H)。MS(m/z):400.01(M^++1)。

[0795] 实施例14

[0796] 2-氟-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0797] 向实施例13(0.045g,0.112mmol)添加亚硫酰氯(3ml)并回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃。添加乙醇中的甲胺(50%溶液,3ml)并搅拌15min。将形成的沉淀溶于二氯甲烷中,用碳酸氢钠溶液洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.015g,32%)。熔点:212-214℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.37(m,2H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.18(m,2H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.83(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.80(t,J=8.1Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.23(s,2H),2.80(d,J=4.6Hz,3H)。MS(m/z):412.96(M^+)。

[0798] 实施例15

[0799] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0800] 向实施例13(0.045g,0.112mmol)添加亚硫酰氯(3ml)并回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃。添加氨水(25%溶液,3ml)并搅拌15min。将形成的沉淀溶于二氯甲烷中,用碳酸氢钠溶液洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.025g,56%)。熔点:198-200℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.38(dd,J=8.5,1.0Hz,1H),8.23(d,J=8.7Hz,1H),8.17(m,2H),8.04(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.84(m,3H),7.74(br s,1H),7.54(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.23(s,2H)。MS(m/z):398.89(M^+)。

[0801] 实施例16

[0802] (2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇

[0803] 向冷却至0℃的实施例12(0.130g,0.314mmol)于THF(1.3ml)中的溶液添加DIBAL-H(25%于甲苯中,0.84ml,1.25mmol)并且在环境温度下搅拌3h。将反应混合物倒入冰冷水中并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.030g,25%)。熔点:202-204℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.67(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=8.7Hz,1H),8.12(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),8.04(m,3H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),5.41(t,J=5.8Hz,1H),4.62(d,J=5.6Hz,2H)。MS(m/z):386.01(M^++1)。

[0804] 实施例17

[0805] 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟苯甲酸甲酯:

[0806] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物16(0.300g,0.951mmol)、3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(0.241g,1.21mmol)、磷酸钾(0.606g,2.856mmol)、甲苯(10ml)和四(三苯基膦)钯0)(0.088g,0.076mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.380g,92%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),8.17(s,1H),8.15(d,J=7.2Hz,1H),8.06(t,J=8.0Hz,1H),7.53(dt,J=8.9,5.2Hz,1H),7.46(dt,J=9.1,4.2Hz,1H),6.13(s,2H),3.89(s,3H)。

[0807] 实施例18

[0808] 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟苯甲酸

[0809] 向实施例17(0.300g,0.725mmol)在乙醇(1ml)中的溶液添加THF(2ml)、水(1ml)中的氢氧化钠(0.150g,3.75mmol)并且在环境温度下搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至7-7.5并且过滤沉底的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且真空干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.120g,41%)。熔点:211-213℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.65(d,J=8.8Hz,1H),8.18(d,J=8.8Hz,1H),8.02(m,2H),7.83(t,J=7.4Hz,1H),7.60(dt,J=9.1,4.8Hz,1H),7.46(dt,J=9.0,4.0Hz,1H),6.11(s,2H)。MS(m/z):418,70(M^+)。

[0810] 实施例19

[0811] 4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺

[0812] 向实施例18(0.100g,0.250mmol)添加亚硫酰氯(2ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃。添加乙醇中的甲胺(50%溶液,3ml)并搅拌15min。过

滤形成的沉淀并且用石油醚洗涤以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.030g,27%)。熔点:213-215℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.36(br s,1H),8.22(d,J=8.8Hz,1H),8.12(d,J=7.4Hz,1H),8.10(d,J=11.2Hz,1H),7.80(t,J=7.8Hz,1H),7.61(dt,J=8.8,4.7Hz,1H),7.45(dt,J=9.2,4.3Hz,1H),6.13(s,2H),2.80(d,J=4.3Hz,3H)。MS(m/z):431.80(M^+)。

[0813] 实施例20

[0814] N-(2-羟乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0815] 向实施例8(0.090g,0.235mmol)添加亚硫酰氯(3ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃。添加乙醇胺(5ml)并搅拌1h。过滤形成的沉淀并且用石油醚洗涤以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.022g,22%)。熔点:>260℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.9Hz,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.57(t,J=5.4Hz,1H),8.38(d,J=8.7Hz,1H),8.34(d,J=8.3Hz,2H),8.21(d,J=8.7Hz,1H),8.03(m,4H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),4.76(t,J=5.3Hz,1H),3.53(q,J=6.0Hz,2H),3.36(t,J=6.04.3Hz,2H)。

[0816] 实施例21

[0817] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0818] 向实施例8(0.050g,0.131mmol)添加亚硫酰氯(1ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且使残留物冷却至0℃。添加氨水(25%溶液,3ml)并搅拌15min。过滤形成的沉淀,用石油醚洗涤并干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.020g,40%)。熔点:229-231℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.5Hz,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.38(dd,J=7.4Hz,1H),8.33(d,J=8.3Hz,2H),8.21(d,J=8.9Hz,1H),8.09(s,1H),8.04-8.00(m,4H),7.84(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),7.48(s,1H),6.22(s,2H)。MS(m/z):380.90(M^++1)。

[0819] 实施例22

[0820] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸锂

[0821] 向甲醇中的实施例8(0.010g,0.026mmol)添加氢氧化锂(1.09mg)并且在环境温度下搅拌12h。完全浓缩反应混合物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.010g,98%)。熔点:>280℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.7Hz,1H),8.61(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.1Hz,1H),8.13(m,3H),8.03(s,1H),8.02(d,J=8.9Hz,1H),7.97(d,J=8.1Hz,2H),7.83(d,J=7.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.20(s,2H)。

[0822] 实施例23

[0823] 6-((5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0824] 向中间产物14(0.120g,0.405mmol)和3-三氟甲氧基苯基硼酸(0.107g,0.519mmol)于二噁烷(2.4ml)中的溶液添加碳酸钾(0.186g,1.35mmol)和水(0.5ml)并脱气30min。在环境温度下于氮气中添加四三苯基膦钯(0)(0.037g,0.032mmol)并且使反应混合物回流12h。完全蒸发溶剂并且向残留物中加水并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰色固体的标题化合物

(0.090g,53%)。熔点:140-142℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.35(d,J=7.9Hz,1H),8.29(d,J=8.0Hz,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.19(s,1H),8.03(s,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.71(t,J=8.1Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,2H),6.22(s,2H)。MS(m/z):421.92(M^+)。

[0825] 实施例24

[0826] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯酚

[0827] 在0℃下向实施例2(0.110g,0.299mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液添加BBr_3(1M于二氯甲烷中,0.82ml)并且使反应混合物升温至环境温度并搅拌1h。用1.5N HCl溶液淬灭反应混合物并且用二氯甲烷萃取。在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.030g,28%)。熔点:255-257℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.70(s,1H),8.88(dd,J=4.1,2.6Hz,1H),8.62(d,J=8.7Hz,1H),8.37(d,J=8.0Hz,1H),8.04(m,3H),7.83(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.64(s,1H),7.64(d,J=8.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.35(t,J=7.9Hz,1H),6.92(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),6.19(s,2H)。MS(m/z):354.02(M^+)。

[0828] 实施例25

[0829] 6-((5-(3-(二氟甲氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0830] 向中间产物14(0.100g,0.405mmol)和3-二氟甲氧基苯基硼酸(0.081g,0.438mmol)于二噁烷(3ml)中的溶液添加碳酸钾(0.155g,1.12mmol)和水(0.5ml)并脱气30min。在环境温度下于氮气中添加四三苯基膦钯(0)(0.031g,0.032mmol)并且使反应混合物回流12h。完全蒸发溶剂并且向残留物中加水并用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.046g,29%)。熔点:122-125℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.36(d,J=8.5Hz,1H),8.18(d,J=8.8Hz,1H),8.13(d,J=7.9Hz,1H),8.03(m,3H),7.84(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),7.63(t,J=8.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.36(s,1H),7.34(dd,J=8.1,2.2Hz,1H),6.22(s,2H)。MS(m/z):403.79(M^+)。

[0831] 实施例26

[0832] (4-甲基哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

[0833] 向实施例8(0.100g,0.262mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.042g,0.314mmol)、EDC-HCl(0.125g,0.655mmol)和三乙胺(0.1ml,0.786mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加4-甲基哌嗪(0.023g,0.235mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.020g,17%)。熔点:156-158℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.36(d,J=7.6Hz,1H),8.31(d,J=8.3Hz,2H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.02(dd,J=5.1,3.6Hz,2H),7.83(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.52(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.21(s,2H),3.63(s,2H),3.30(s,2H),2.36(s,4H),2.19(s,3H)。

[0834] 实施例27

[0835] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0836] 向实施例8(0.200g,0.524mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.084g,0.629mmol)、EDC-HCl(0.250g,1.31mmol)和三乙胺(0.2ml,1.57mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加2-N,N-二甲基乙胺(0.046g,0.524mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.100g,42%)。熔点:122-125℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.5Hz,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.54(t,J=5.4Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.33(d,J=8.3Hz,2H),8.20(d,J=8.7Hz,1H),8.03-7.98(m,4H),7.84(dd,J=8.7,1.7Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.41(q,J=6.6Hz,2H),2.47(m,2H),2.20(s,6H)。

[0837] 实施例28

[0838] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酰胺

[0839] 向实施例8(0.200g,0.524mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.084g,0.629mmol)、EDC-HCl(0.250g,1.31mmol)和三乙胺(0.2ml,1.57mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加4-氨基四氢吡喃(0.106g,1.04mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.050g,20%)。熔点:202-205℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.44(d,J=7.5Hz,1H),8.38(d,J=7.7Hz,1H),8.33(d,J=8.5Hz,2H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.99(m,4H),7.85(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),4.04(m,1H),3.89(d,J=9.7Hz,2H),3.39(t,J=10.0Hz,2H),1.78(d,J=10.5Hz,2H),1.63(m,2H)。

[0840] 实施例29

[0841] 4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0842] 向实施例8(0.200g,0.524mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.084g,0.629mmol)、EDC-HCl(0.250g,1.31mmol)和三乙胺(0.2ml,1.57mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加1-Boc-4-氨基哌啶(0.210g,1.04mmol)并搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.125g,42%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.40(d,J=7.8Hz,1H),8.38(d,J=8.5Hz,1H),8.33(d,J=8.5Hz,2H),8.20(d,J=8.7Hz,1H),8.03-7.99(m,4H),7.84(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.22(s,2H),3.99(m,3H),2.87(m,2H),(d,J=9.9Hz,2H),1.45-1.37(m,11H)。

[0843] 实施例30

[0844] N-(哌啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0845] 在0℃下向实施例29(0.125g,0.222mmol)于THF(1ml)中的溶液添加用HCl饱和的醚(1.5ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.105g,95%).熔点:220-224℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.14(d,J=3..6Hz,1H),8.90(m,3H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.67(d,J=7.4Hz,1H),8.33(d,J=8.5Hz,2H),8.28(m,3H),8.11(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),8.05(d,J=8.5Hz,2H),7.89(dd,J=8.3,4.8Hz,1H),6.29(s,2H),4.11(m,1H),3.59(m,1H),3.34(m,1H),3.01(m,2H),1.99(m,2H),1.85(m,2H)。

[0846] 实施例31

[0847] N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0848] 向实施例13(0.150g,0.375mmol)于DMF(1.5ml)中的溶液添加HOBT(0.068g,0.454mmol)、EDC-HCl(0.180g,0.941mmol)和三乙胺(0.15ml,1.09mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加2-N,N-二甲基乙胺(0.123g,1.39mmol)并搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.029g,17%)。熔点:122-125℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.8Hz,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.29(br s,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.18(m,2H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.84(m,2H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.23(s,2H),3.39(m,4H),2.49(s,6H)。

[0849] 实施例32

[0850] (S)-(2-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

[0851] 向实施例8(0.100g,0.262mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.042g,0.314mmol)、EDC-HCl(0.125g,0.655mmol)和三乙胺(0.3ml,2.35mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加(s)-1-(吡咯烷-2-基甲基)吡咯烷(0.120g,0.783mmol)并搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的游离碱(0.060g)。将游离碱溶于THF(5ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(2ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.040g,27%)。熔点:120-122℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):10.00(s,1H),9.09(s,1H),8.77(m,1H),8.72(d,J=8.7Hz,1H),8.33(d,J=8.2Hz,2H),8.22(m,3H),8.04(d,J=9.0Hz,1H),7.80(m,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),6.28(s,2H),3.75-3.30(m,9H),2.18-1.90(m,8H)。

[0852] 实施例33

[0853] (4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮

[0854] 向实施例8(0.150g,0.393mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.063g,0.471mmol)、EDC-HCl(0.187g,0.983mmol)和三乙胺(0.16ml,1.17mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加(2-(哌嗪-1-基)乙醇(0.046g,0.353mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进

行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.025g,13%)。熔点:158-160℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.7Hz,1H),8.67(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=7.8Hz,1H),8.31(d,J=8.2Hz,2H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),8.02(t,J=4.2Hz,2H),7.83(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.52(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.21(s,2H),4.44(t,J=5.3Hz,1H),3.62(m,2H),3.51(q,J=6.0Hz,2H),2.42(m,8H)。

[0855] 实施例34

[0856] (R)-(3-羟基吡咯烷-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮盐酸盐

[0857] 向实施例8(0.150g,0.393mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.063g,0.471mmol)、EDC-HCl(0.187g,0.983mmol)和三乙胺(0.16ml,1.17mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加(R)-吡咯烷-3-醇(0.030g,0.353mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的酰胺(0.015g)。将酰胺溶于THF(2ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(2ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.017g,10%)。熔点:120-122℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(d,J=2.9Hz,1H),8.68(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.30(d,J=8.2Hz,2H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),8.02(d,J=8.3Hz,2H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.69(m,2H),7.52(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.21(s,2H),3.61(m,3H),3.44(m,1H),1.95-1.80(m,4H)。

[0858] 实施例35

[0859] N-(2-(哌啶-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0860] 向实施例8(0.120g,0.314mmol)于DMF(0.7ml)中的溶液添加N-乙基二异丙胺(0.041g,0.314mmol)和HATU(0.119g,0.314mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加(2-(哌啶-1-基)乙胺(0.040g,0.314mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.080g,52%)。熔点:104-107℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.70(d,J=8.7Hz,1H),8.62(bs,1H),8.38(m,3H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.98(m,4H),7.84(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.48(bs,2H),2.48(m,6H),1.54(m,6H)。

[0861] 实施例36

[0862] N-(2-吗啉乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0863] 按照对实施例35所述的工序,使用2-吗啉乙胺(0.040g,0.314mmol)代替(2-(哌啶-1-基)乙胺制备标题化合物。黄色固体(0.070g,45%)。熔点:146-149℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.70(d,J=8.7Hz,1H),8.54(t,J=4.5Hz,1H),8.38(d,J=8.5Hz,1H),8.34(d,J=8.5Hz,2H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.98(m,4H),7.84(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.57(t,J=4.4Hz,4H),3.41(m,2H),2.46(m,6H)。

[0864] 实施例37

[0865] N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0866] 按照对实施例35所述的工序，使用2-(吡咯烷-1-基)乙胺(0.036g,0.314mmol)代替(2-(哌啶-1-基)乙胺制备标题化合物。黄色固体(0.065g,43%)。熔点:135-137℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.70(d,J=8.7Hz,1H),8.58(m,1H),8.38(d,J=7.5Hz,1H),8.34(d,J=8.4Hz,2H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.03(d,J=3.5Hz,2H),8.00(d,J=8.3Hz,2H),7.84(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.41(d,J=5.4Hz,2H),2.49(m,6H),1.68(s,4H)。

[0867] 实施例38

[0868] (4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲酮:

[0869] 向实施例8(0.100g,0.262mmol)于1:1DMF/二氯甲烷混合物(1.0ml)中的溶液添加BOP(0.121g,0.275mmol)和三乙胺(0.1ml,0.786mmol)并搅拌30min。在环境温度下添加4-(吡咯烷-1-基)哌啶(0.044g,0.288mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取，在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.017g,12%)。熔点:125-127℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.1Hz,1H),8.33(d,J=8.2Hz,2H),8.19(d,J=8.8Hz,1H),8.03(d,J=8.9Hz,1H),8.00(s,1H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.57(d,J=8.2Hz,2H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.49-3.10(m,9H),2.07-1.53(m,8H)。

[0870] 实施例39

[0871] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0872] 按照对实施例35所述的工序，使用3-N,N-二甲基氨基丙胺(0.026g,0.262mmol)代替(2-(哌啶-1-基)乙胺制备标题化合物。黄色固体(0.035g,29%)。熔点:132-135℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.70(d,J=8.8Hz,1H),8.66(t,J=5.8Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.03-7.97(m,4H),7.84(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.30(m,2H),2.30(t,J=7.0Hz,2H),2.14(s,6H),1.68(t,J=7.0Hz,2H)。

[0873] 实施例40

[0874] N,N-二(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐:

[0875] 向实施例8(0.150g,0.393mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加HOBT(0.063g,0.471mmol)、EDC-HCl(0.187g,0.983mmol)和三乙胺(0.16ml,1.17mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加二(2-甲氧基乙基)胺(0.104g,0.786mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取，在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的酰胺(0.04g)。将酰胺溶于THF(2ml)中，在0℃下添加用HCl饱和的醚(2ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉底并且在真空下干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.035g,17%)。熔点:126-129℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,

400MHz):9.07(m,1H),8.74(m,1H),8.70(d,J=8.7Hz,1H),8.29(d,J=8.3Hz,2H),8.19(m,3H),8.02(m,1H),7.78(m,1H),7.53(d,J=8.2Hz,2H),6.27(s,2H),3.64(bs,2H),3.58(br.s,2H),3.41(br.s,4H),3.30(s,3H),3.16(s,3H)。

[0876] 实施例41

[0877] (2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)甲醇盐酸盐:

[0878] 将实施例16(0.050g,0.129mmol)溶于THF(3ml)和甲醇(3ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(3ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.040g,74%)。熔点:190-192℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.14(d,J=3.6Hz,1H),8.88(d,J=8.1Hz,1H),8.68(d,J=8.7Hz,1H),8.24(s,1H),8.24(d,J=8.6Hz,1H),8.18(d,J=8.8Hz,1H),8.11(m,2H),8.03(dd,J=11.7,1.5Hz,1H),7.87(dd,J=8.1,4.8Hz,1H),7.65(t,J=7.9Hz,1H),6.29(s,2H),5.86(s,1H),4.61(s,2H)。

[0879] 实施例42

[0880] 6-((5-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0881] 在0℃下将氢化钠(0.010g,0.259mmol)添加到实施例16(0.100g,0.259mmol)于DMF(1ml)中的溶液中并搅拌30min。添加碘代甲烷(0.073g,0.518mmol)并且使反应混合物升温至环境温度。12h后,将反应混合物倒入冰冷水中并且用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.033g,32%)。熔点:200-201℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.68(d,J=8.8Hz,1H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.18(d,J=8.8Hz,1H),8.11-8.00(m,4H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),4.53(s,2H),3.33(s,3H)。

[0882] 实施例43

[0883] N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0884] 向实施例13(0.100g,0.250mmol)于DMF(0.7ml)中的溶液添加N-乙基二异丙胺(0.064g,0.50mmol)和HATU(0.095g,0.250mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加乙胺盐酸盐(0.020g,0.250mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.070g,66%)。熔点:207-209℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.41(m,1H),8.37(d,J=7.6Hz,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.17(m,2H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.84(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.77(t,J=7.9Hz,1H),7.54(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.23(s,2H),3.29(m,2H),1.4(t,J=7.2Hz,3H)。

[0885] 实施例44

[0886] 2-氟-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0887] 按照对实施例43所述的工序,使用(2-(哌啶-1-基)乙胺(0.028g,0.250mmol)代替

乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.015g,12%)。熔点:183-186℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.89(dd,J=4.0,1.5Hz,1H),8.74(d,J=8.7Hz,1H),8.59(m,1H),8.37(d,J=7.7Hz,1H),8.25-8.19(m,3H),8.03(s,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.90(t,J=8.0Hz,1H),7.84(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.54(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.24(s,2H),3.62(m,4H),3.06-2.89(m,4H),1.89-1.86(m,4H)。

[0888] 实施例45

[0889] N-环己基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0890] 按照对实施例43所述的工序,使用环己胺(0.025g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.050g,41%)。熔点:172-175℃。MS(m/z):481.21(M^++1)。

[0891] 实施例46

[0892] N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0893] 按照对实施例43所述的工序,使用环己胺(0.014g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.015g,14%)。熔点:193-195℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.71(d,J=8.7Hz,1H),8.48(d,J=3.8Hz,1H),8.37(d,J=7.3Hz,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.16(m,2H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.83(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.72(t,J=8.0Hz,1H),7.54(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.23(s,2H),2.87(m,1H),0.70(m,2H),0.57(m,2H)。

[0894] 实施例47

[0895] 2-氟-N-(吡啶-4-基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0896] 按照对实施例43所述的工序,使用4-氨基吡啶(0.023g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.050g,42%)。熔点:217-219℃。MS(m/z):476.17(M^++1)。

[0897] 实施例48

[0898] N-苄基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0899] 按照对实施例43所述的工序,使用苄胺(0.023g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.040g,32%)。熔点:163-165℃。MS(m/z):489.19(M^++1)。

[0900] 实施例49

[0901] 2-氟-N,N-二甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0902] 按照对实施例43所述的工序,使用二甲胺盐酸盐(0.020g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。淡褐色固体(0.020g,18%)。熔点:163-165℃。MS(m/z):426.96(M^++1)。

[0903] 实施例50

[0904] 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸甲酯:

[0905] 向甲醇(4ml)中的甘氨酸(0.100g,1.133mmol)添加亚硫酰氯(0.9ml)并使其回流

1h。移除溶剂并将残留物溶于DMF(2ml)中。在环境温度下向该溶液中添加实施例13(0.150g,0.375mmol)、N-乙基二异丙胺(0.097g,0.751mmol)和HATU(0.0142g,0.375mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.055g,31%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):δ8.92(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.48(d,J=8.6Hz,1H),8.27(t,J=8.4Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),8.00(m,3H),7.88(m,2H),7.43(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),7.36(m,1H),6.16(s,2H),4.32(d,J=4.7Hz,2H),3.83(s,3H)。

[0906] 实施例51

[0907] 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰氨基)乙酸

[0908] 在环境温度下向实施例50(0.055g,0.113mmol)于甲醇(0.5ml)中的溶液添加水(0.5ml)中的氢氧化锂(0.045g,1.05mmol)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至约7并且过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并在真空下干燥以获得呈淡绿色固体的标题化合物(0.050g,96%)。熔点:252-254℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):12.70(s,1H),9.01(d,J=3.9Hz,1H),8.73(d,J=8.7Hz,1H),8.64(m,2H),8.25(d,J=8.8Hz,1H),8.20(m,4H),7.97(d,J=8.9Hz,1H),7.86(t,J=8.1Hz,1H),7.71(dd,J=7.8,4.2Hz,1H),6.27(s,2H),3.96(d,J=5.8Hz,2H)。MS(m/z):456.85(M^+)。

[0909] 实施例52

[0910] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

[0911] 按照对实施例43所述的工序,使用3-氨基-1,2,4-三唑(0.021g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.010g,9%)。熔点:265-267℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.70(s,1H),12.10(s,1H),8.87(m,1H),8.74(d,J=8.5Hz,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.27-8.22(m,3H),8.05(m,2H),7.89-7.79(m,3H),7.54(q,J=4.2Hz,1H),6.25(s,2H)。MS(m/z):465.95(M^+)。

[0912] 实施例53

[0913] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[0914] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.250g,0.845mmol)、3-甲氧基羰基苯基硼酸(0.190g,1.056mmol)、醋酸钾(0.276g,2.81mmol)、二噁烷(5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.078g,0.067mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.190g,56%)。

[0915] 实施例54

[0916] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸:

[0917] 在环境温度下向实施例53(0.190g,0.480mmol)于甲醇(2.7ml)中的溶液添加水(0.75ml)中的氢氧化锂(0.201g,4.80mmol)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至7-7.5并且过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并在真空下干燥以获得呈褐色固体的标题化合物(0.070g,38%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.39(s,1H),8.87(d,J=2.6Hz,1H),8.77(s,1H),8.68(d,J=8.7Hz,1H),8.39(m,2H),8.16(d,J=8.7Hz,1H),8.07(m,3H),7.85(dd,J=8.7,1.5Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.22(s,

2H)。

[0918] 实施例55

[0919] N-甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0920] 向实施例54(0.070g,0.183mmol)添加亚硫酰氯(3ml)并使其回流3h。减压移除过量的亚硫酰氯并将残留物冷却至0℃。添加乙醇中的甲胺(50%溶液,5ml)并搅拌15min。用碳酸氢钠溶液洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.050g,69%)。熔点:215-217℃。MS(m/z):359.04(M^++1)。

[0921] 实施例56

[0922] 6-((5-(3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0923] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-氟苯基硼酸(0.059g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。黄色固体(0.040g,30%)。熔点:145-147℃。MS(m/z):356.05(M^++1)。

[0924] 实施例57

[0925] 3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基氨基)丙酸甲酯

[0926] 向甲醇(4ml)中的2-氨基丙酸(0.100g,1.122mmol)添加亚硫酰氯(0.9ml)并使其回流1h。移除溶剂并且将残留物溶于DMF(2ml)中。在环境温度下向该溶液中添加实施例13(0.150g,0.375mmol),N-乙基二异丙胺(0.097g,0.751mmol)和HATU(0.0142g,0.375mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.078g,44%)。

[0927] 实施例58

[0928] 3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基氨基)丙酸

[0929] 在环境温度下向实施例57(0.080g,0.165mmol)于甲醇(0.8ml)中的溶液添加水(0.8ml)中的氢氧化锂(0.064g,1.54mmol)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至约7.5并过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈浅绿色固体的标题化合物(0.075g,68%)。熔点:132-135℃。

[0930] 实施例59

[0931] 2-氟-N-甲氧基-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐:

[0932] 按照对实施例43所述的工序,使用N,O-二甲羟胺盐酸盐(0.025g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.055g,46%)。熔点:201-202℃。MS(m/z):443.20(M^++1-HCl)。

[0933] 实施例60

[0934] N-叔丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0935] 按照对实施例43所述的工序,使用叔丁胺(0.018g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制

备标题化合物。黄色固体(0.050g,44%)。熔点:210-212℃。MS(m/z):455.10(M^++1)。

[0936] 实施例61

[0937] N-烯丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0938] 按照对实施例43所述的工序,使用丙烯胺(0.018g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.033g,29%)。熔点:162-164℃。MS(m/z):438.93(M^+)。

[0939] 实施例62

[0940] 2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0941] 按照对实施例43所述的工序,使用甲氧基胺盐酸盐(0.0208g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。黄色固体(0.055g,51%)。熔点:197-199℃。MS(m/z):429.06(M^+)。

[0942] 实施例63

[0943] N-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙酰胺:

[0944] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、4-乙酰胺基苯基硼酸(0.076g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。褐色固体(0.090g,67%)。熔点:220-223℃。MS(m/z):394.83(M^+1)。

[0945] 实施例64

[0946] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺:

[0947] 向实施例63(0.060g,0.152mmol)于乙醇(1ml)中的溶液添加浓HCl(0.5ml)并使其回流2h。冷却反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.030g,42%)。熔点:190-193℃。MS(m/z):353.18(M^++1)。

[0948] 实施例65

[0949] 6-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0950] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3,4-二甲氧基苯基硼酸(0.076g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。褐色固体(0.090g,67%)。熔点:149-152℃。MS(m/z):397.77(M^+)。

[0951] 实施例66

[0952] 6-((5-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0953] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-氟-4-甲氧基苯基硼酸(0.074g,0.439mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。浅绿色褐色固体(0.060g,46%)。熔点:187-190℃。MS(m/z):385.873(M^+)。

[0954] 实施例67

[0955] 6-((5-(4-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[0956] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、4-氟苯基硼酸

(0.059g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。黄色固体(0.060g,50%)。熔点:153-156℃。MS(m/z):355.98(M^+)。

[0957] 实施例68

[0958] 6-((5-(2-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0959] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-氟苯基硼酸(0.059g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。黄色固体(0.050g,41%)。熔点:164-166℃。MS(m/z):355.84(M^+)。

[0960] 实施例69

[0961] N-(3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)乙酰胺:

[0962] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、4-乙酰胺基苯基硼酸(0.078g,0.439mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。浅绿色固体(0.065g,49%)。熔点:198-201℃。MS(m/z):395.11(M^++1)。

[0963] 实施例70

[0964] 6-((5-(3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0965] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-三氟乙氧基苯基硼酸(0.096g,0.439mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中20min制备标题化合物。灰白色固体(0.040g,42.7%)。熔点:151-154℃。MS(m/z):435.97(M^+)。

[0966] 实施例71

[0967] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺

[0968] 向实施例69(0.045g,0.152mmol)于乙醇(1ml)中的溶液添加浓HCl(0.5ml)并使其回流2h。冷却反应混合物,用碳酸氢钠溶液碱化,用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩以获得呈褐色固体的标题化合物(0.028g,70%)。熔点:187-189℃。MS(m/z):352.90(M^+)。

[0969] 实施例72

[0970] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0971] 按照对实施例43所述的工序,使用3-N,N-二甲基氨基丙胺(0.026g,0.262mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.063g,54%)。熔点:148-150℃。MS(m/z):483.92(M^+)。

[0972] 实施例73

[0973] N-乙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐:

[0974] 将实施例43(0.050g,0.117mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化

合物(0.052g,95%)。熔点:236-238℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.07(m,1H),8.73(m,2H),8.41(m,1H),8.24(d,J=8.8Hz,1H),8.19-8.13(m,4H),8.02(d,J=7.4Hz,1H),7.80(m,,2H),6.29(s,2H),3.23(m,2H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。

[0975] 实施例74

[0976] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[0977] 将实施例15(0.040g,0.100mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.043g,96%)。熔点:165-1688℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ9.10(m,1H),8.79(m,1H),8.73(d,J=8.8Hz,1H),8.24-8.13(m,4H),8.05(d,J=8.7Hz,1H),7.83(m,3H),7.74(s,1H),6.29(s,2H)。

[0978] 实施例75

[0979] 6-((5-(3-氟-4-异丙氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0980] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-氟-4-异丙氧基苯基硼酸频哪醇酯(0.113g,0.439mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。褐色固体(0.095g,68%)。熔点:128-130℃。MS(m/z):413.92(M^+)。

[0981] 实施例76

[0982] N-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0983] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物23(0.075g,0.326mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.075g,60%)。熔点:163-165℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.91(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.46(d,J=8.7Hz,1H),8.21(d,J=7.9Hz,1H),8.17(d,J=9.3Hz,1H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.97-7.83(m,5H),7.78(m,1H),7.43(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.15(s,2H),3.84(q,J=5.4Hz,1H),2.68(t,J=5.5Hz,2H),3.01(s,3H),2.98(s,3H).MS(m/z):498.41(M^++1)。

[0984] 实施例77

[0985] N-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[0986] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物24(0.050g,0.280mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.085g,70%)。熔点:177-179℃。MS(m/z):483.85(M^+)。

[0987] 实施例78

[0988] 2-氟-N-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[0989] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物25(0.096g,0.396mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.085g,66%)。熔点:175-177℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.91(dd,J=4.1,1.5Hz,1H),8.47(d,J=8.6Hz,1H),8.22(d,J=8.0Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.98(m,4H),7.87(dd,J=8.7,3.2Hz,2H),7.43

(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.15(s,2H),4.25(d,J=3.5Hz,2H),3.58(t,J=5.9Hz,2H),3.48(t,J=5.8Hz,2H),2.06(q,J=6.9Hz,2H),1.94(q,J=6.8Hz,2H).MS(m/z):509.96(M^+)。

[0990] 实施例79

[0991] 6-((5-(4-(环丙基甲氧基)-3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0992] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-(4-(环丙基甲氧基)-3-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.123g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。灰白色固体(0.040g,28%)。熔点:160-162℃。MS(m/z):425.89(M^+)。

[0993] 实施例80

[0994] 6-((5-(3-氟-4-异丁氧基苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[0995] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、4-异丁氧基-3-氟苯基硼酸频哪醇酯(0.122g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。淡褐色固体(0.065g,45%)。熔点:115-157℃。MS(m/z):428.13(M^++1)。

[0996] 实施例81

[0997] 3-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺:

[0998] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-(2-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺(0.137g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。淡褐色固体(0.055g,45%)。熔点:102-105℃。MS(m/z):457.18(M^++1)。

[0999] 实施例82

[1000] 2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯:

[1001] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物17(0.600g,1.841mmol)、3-氟-4-甲氧基羰基苯基硼酸(0.459g,2.30mmol)、醋酸钾(0.585g,5.965mmol)、二噁烷(12ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.170g,0.147mmol)制备标题化合物。灰白色固体(0.705g,87%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.90(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),8.44(d,J=8.7Hz,1H),8.18(d,J=7.8Hz,1H),8.00(d,J=9.0Hz,1H),7.92(m,2H),7.75(d,J=8.7Hz,1H),7.69-7.60(m,3H),7.41(m,1H),3.93(s,3H),2.50(s,6H)。

[1002] 实施例83

[1003] 2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[1004] 在环境温度下向实施例82(0.700g,1.60mmol)于甲醇(3.7ml)中的溶液添加水(3.7ml)中的氢氧化锂(0.626g,14.94mmol)和THF(14ml)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH

调节至7-7.5并过滤沉淀的固体，用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.485g,71%)。MS(m/z):472.99(M^+)。

[1005] 实施例84

[1006] 2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1007] 向实施例83(0.050g,0.116mmol)中添加亚硫酰氯(1ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且将残留物冷却至0℃。添加氨水(25%溶液,3ml)并搅拌15min。用碳酸氢钠溶液洗涤形成的沉淀并真空干燥以获得呈褐色固体的标题化合物(0.025g,50%)。熔点:127-130℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(d,J=2.5Hz,1H),8.67(d,J=8.9Hz,1H),8.42(d,J=7.9Hz,1H),8.11(d,J=8.9Hz,1H),8.09(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=8.3Hz,1H),7.71-7.61(m,4H),7.75(m,2H),2.48(s,6H)。

[1008] 实施例85

[1009] 6-((5-(3-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉：

[1010] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-(3-氟-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.109g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。淡褐色固体(0.055g,35%)。熔点:165-167℃。MS(m/z):455.85(M^+)。

[1011] 实施例86

[1012] 6-((5-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉：

[1013] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-(3-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.125g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。浅黄色固体(0.060g,41%)。熔点:122-124℃。MS(m/z):430.02(M^++1)。

[1014] 实施例87

[1015] 2-氟-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺：

[1016] 按照对实施例43所述的工序，使用丙胺(0.015g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.070g,63%)。熔点:157-159℃。MS(m/z):440.87(M^+)。

[1017] 实施例88

[1018] 6-((5-(4-(环丙基氨甲酰基)-3-氟苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物：

[1019] 在环境温度下向实施例46(0.080g,0.182mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液添加间氯过氧苯甲酸(0.044g,0.255mmol)并搅拌12h。用亚硫酸钠溶液淬灭反应混合物，用饱和碳酸钾溶液洗涤并浓缩。使用甲醇:二氯甲烷用色谱法分离粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.025g,30%)。熔点:89-92℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,

1.6Hz,1H),8.75(d,J=9.0Hz,1H),8.51(m,2H),8.28(t,J=8.1Hz,1H),7.98-7.86(m,5H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),7.32(dd,J=8.5,6.1Hz,1H),6.89(d,J=11.8Hz,1H),6.15(s,2H),2.99(m,1H),0.94(m,2H),0.69(m,2H)。

[1020] 实施例89

[1021] N-环丙基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1022] 将实施例46(0.045g,0.102mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.046g,95%)。熔点:105-107℃。MS(m/z):439.12(M^++1-HCl)。

[1023] 实施例90

[1024] N-(环丙基甲基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1025] 按照对实施例43所述的工序,使用环丙基甲胺(0.018g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.085g,75%)。熔点:120-122℃。MS(m/z):452.91(M^+)。

[1026] 实施例91

[1027] N-丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1028] 按照对实施例43所述的工序,使用正丁胺(0.019g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.064g,56%)。熔点:100-102℃。MS(m/z):455.08(M^+)。

[1029] 实施例92

[1030] 2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1031] 按照对实施例43所述的工序,使用糠胺(0.024g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。褐色固体(0.060g,50%)。熔点:144-147℃。MS(m/z):479.02(M^+)。

[1032] 实施例93

[1033] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺:

[1034] 按照对实施例43所述的工序,使用2,2,2,-三氟乙胺(0.024g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅黄色固体(0.060g,50%)。熔点:194-196℃。MS(m/z):481.12(M^+)。

[1035] 实施例94

[1036] 2-氟-N-(2-甲氧基乙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1037] 按照对实施例43所述的工序,使用2-甲氧基乙胺(0.019g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.060g,52%)。熔点:162-164℃。MS(m/z):456.83(M^+)。

[1038] 实施例95

[1039] N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯磺酰胺:

[1040] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.102g,0.338mmol)、4-(N-异丙基

环酰胺基)苯硼酸(0.102g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,t100℃)中30min制备标题化合物。绿色固体(0.050g,30%)。熔点:154-156℃。MS(m/z):458.79(M^+)。

[1041] 实施例96

[1042] N,N-二甲基-3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯胺

[1043] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.102g,0.338mmol)、3-(二甲基氨基)苯硼酸(0.072g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。绿色固体(0.040g,31%)。熔点:124-126℃。MS(m/z):380.88(M^+)。

[1044] 实施例97

[1045] 2-氟-N-异丁基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1046] 按照对实施例43所述的工序,使用异丁胺(0.018g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.050g,44%)。熔点:158-160℃。MS(m/z):455.01(M^++1)。

[1047] 实施例98

[1048] N-环戊基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1049] 按照对实施例43所述的工序,使用环戊胺(0.021g,0.250mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.040g,34%)。熔点:166-168℃。MS(m/z):467.12(M^++1)。

[1050] 实施例99

[1051] 2-氟-N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1052] 按照对实施例43所述的工序,使用异丙胺(0.029g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.060g,54%)。熔点:177-179℃。MS(m/z):440.87(M^+)。

[1053] 实施例100

[1054] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯

[1055] 甲酸甲酯:

[1056] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(1.00g,3.07mmol)、3-氯-4-甲氧基羰基苯硼酸(0.825g,3.84mmol)、醋酸钾(0.976g,9.945mmol)、二噁烷(20ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.284g,0.246mmol)制备标题化合物。红褐色固体(1.00g,71%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.92(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.48(d,J=8.6Hz,1H),8.24(d,J=1.3Hz,1H),8.17(d,J=8.3Hz,1H),8.10(d,J=11.8Hz,1H),8.04(m,3H),7.87(m,2H),7.43(q,J=4.2Hz,1H),6.15(s,2H),3.98(s,3H)。

[1057] 实施例101

[1058] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸:

[1059] 在环境温度下向实施例100(1.00g,2.18mmol)于甲醇(5ml)中的溶液添加水(5ml)中的氢氧化锂(0.856g,20.40mmol)和THF(19ml)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至7-7.5并且过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.900g,93%)。

[1060] 实施例102

[1061] 2-氯-N-丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺：

[1062] 按照对实施例43所述的工序，用实施例101(0.100g,0.240mmol)代替实施例13并使用丙胺(0.028g,0.480mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。褐色固体(0.043g,39%)。熔点：128-130℃。MS(m/z)：456.83(M^++1)。

[1063] 实施例103

[1064] 2-氟-N-甲基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺：

[1065] 向实施例83(0.100g,0.234mmol)中添加亚硫酰氯(3ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并且将残留物冷却至0℃。添加乙醇中的甲胺(50%溶液,5ml)并搅拌15min。过滤形成的沉淀，用碳酸氢钠溶液洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.028g,27%)。熔点：171-173℃。MS(m/z)：440.94(M^+)。

[1066] 实施例104

[1067] N-环丁基-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺：

[1068] 按照对实施例43所述的工序，使用环丁胺(0.035g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.050g,44%)。熔点：171-174℃。MS(m/z)：452.91(M^+)。

[1069] 实施例105

[1070] 2-氟-N-丙基-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺：

[1071] 按照对实施例43所述的工序，用实施例83(0.100g,0.234mmol)代替实施例13并使用丙胺(0.027g,0.468mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.050g,47%)。熔点：162-164℃。MS(m/z)：468.94(M^+)。

[1072] 实施例106

[1073] N-环丙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1074] 按照对实施例43所述的工序，用实施例83(0.080g,0.187mmol)代替实施例13并使用环丙胺(0.021g,0.374mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.015g,17%)。熔点：156-159℃。MS(m/z)：466.98(M^+)。

[1075] 实施例107

[1076] N-乙基-2-氟-4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1077] 按照对实施例43所述的工序，用实施例83(0.080g,0.187mmol)和乙胺盐酸盐(0.015g,0.187mmol)代替实施例13制备标题化合物。浅绿色固体(0.015g,17%)。熔点：132-135℃。MS(m/z)：454.94(M^+)。

[1078] 实施例108

[1079] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1080] 向实施例101(0.100g,0.240mmol)中添加亚硫酰氯(3ml)并使其回流3h。减压移除

过量亚硫酰氯并使残留物冷却至0℃。添加25％氨水(4ml)并搅拌15min。用碳酸氢钠溶液洗涤形成的沉淀并真空干燥以获得呈褐色固体的标题化合物(0.060g,60％)。熔点:212-215℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J＝4.1,2.6Hz,1H),8.70(d,J＝8.7Hz,1H),8.37(d,J＝8.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.24(d,J＝8.1Hz,1H),8.21(d,J＝8.8Hz,1H),8.04(m,3H),7.83(dd,J＝8.7,1.6Hz,1H),7.69(s,1H),7.61(d,J＝8.0Hz,1H),7.53(dd,J＝8.3,4.2Hz,1H),6.23(s,2H)。MS(m/z):415.11(M^+)。

[1081] 实施例109

[1082] 2-氯-N-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1083] 向实施例101(0.100g,0.240mmol)中添加亚硫酰氯(3ml)并使其回流3h。减压移除过量亚硫酰氯并使残留物冷却至0℃。添加乙醇中的甲胺(50％溶液,4ml)并搅拌15min。过滤形成的沉淀,用碳酸氢钠溶液和乙醚洗涤并真空干燥以获得呈淡色固体的标题化合物(0.060g,58％)。熔点:227-230℃。MS(m/z):429.04(M^++1)。

[1084] 实施例110

[1085] 2-氟-N-甲氧基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐:

[1086] 将实施例62(0.040g,0.093mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.030g,69％)。熔点:145-147℃。MS(m/z):429.46(M^++1-HCl)。

[1087] 实施例111

[1088] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(噻唑-2-基)苯甲酰胺:

[1089] 按照对实施例43所述的工序,使用2-氨基噻唑(0.050g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。淡褐色固体(0.016g,13％)。熔点:204-206℃。MS(m/z):481.89(M^+)。

[1090] 实施例112

[1091] N-(3-氨基丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1092] 向实施例13(0.150g,0.375mmol)于DMF(1ml)中的溶液添加N-乙基二异丙胺(0.048g,0.375mmol)和HATU(0.143g,0.375mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加N-boc-1,3-二氨基丙烷(0.130g,0.751mmol)并且搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得N-boc-保护的酰胺(0.200g)。将酰胺溶于二氯甲烷(1ml)中并且在环境温度下添加三氟乙酸(0.5ml)并搅拌1h。用碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物,用二氯甲烷萃取,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.160g,93％)。熔点:292-294℃。MS(m/z):456.270(M^++1)。

[1093] 实施例113

[1094] 2-氯-N-环丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1095] 按照对实施例43所述的工序,用实施例101(0.100g,0.240mmol)代替实施例13并

且使用环丙胺(0.028g,0.480mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.047g,43%)。熔点:197-199℃。MS(m/z):455.08(M^++1)。

[1096] 实施例114

[1097] 2-氟-N-(3-氧代-3-(吡咯烷-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1098] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物26(0.080g,0.312mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.075g,57%)。熔点:151-153℃。MS(m/z):524.24(M^++1)。

[1099] 实施例115

[1100] 2-氟-N-羟基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1101] 按照对实施例43所述的工序,使用羟胺盐酸盐(0.035g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.010g,9%)。熔点:180-182℃。MS(m/z):415.31(M^++1)。

[1102] 实施例116

[1103] N-异丙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1104] 按照对实施例43所述的工序,使用实施例8(0.100g,0.262mmol)和异丙胺(0.031g,0.524mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.080g,72%)。熔点:181-183℃。MS(m/z):423.37(M^++1)。

[1105] 实施例117

[1106] 2-氟-N-(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1107] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物27(0.135g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.025g,19%)。熔点:109-111℃。MS(m/z):538.03(M^+)。

[1108] 实施例118

[1109] 1-乙基-3-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)脲

[1110] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.102g,0.338mmol)、4-(3-乙基脲)苯硼酸(0.123g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波炉(100W,100℃)中30min制备标题化合物。褐色固体(0.060g,42%)。熔点:193-196℃。MS(m/z):424.28(M^++1)。

[1111] 实施例119

[1112] 2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1113] 按照对实施例43所述的工序,用实施例101(0.100g,0.240mmol)和乙胺盐酸盐代替实施例13制备标题化合物。灰白色固体(0.050g,47%)。熔点:187-190℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.4Hz,1H),8.70(d,J=8.7Hz,1H),8.51(d,J=5.4Hz,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.31(s,1H),8.25(d,J=8.0Hz,1H),8.21(d,J=8.0Hz,1H),8.04(s,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.82(d,J=8.7Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.23(s,2H),3.30(m,2H),1.14(t,J=7.2Hz,3H)。MS(m/z):443.04

(M^+)。

[1114] 实施例120

[1115] 2-氟-N-(3-吗啉-3-氧代丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1116] 按照对实施例43所述的工序,使用中间产物28(0.136g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅黄色固体(0.025g,19%)。熔点:212-215℃。MS(m/z):540.13(M^++1)。

[1117] 实施例121

[1118] N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1119] 在0℃下向实施例72(0.040g,0.082mmol)于THF(1ml)中的溶液添加用HCl饱和的醚(1ml),并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.040g,88%)。熔点:137-140℃。MS(m/z):483.54(M^+-2HCl)。

[1120] 实施例122

[1121] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺

[1122] 按照对实施例43所述的工序,用实施例101(0.100g,0.240mmol)代替实施例13并使用3-氨基-1,2,4-三唑(0.040g,0.480mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。浅绿色固体(0.015g,13%)。熔点:286-288℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=3.7Hz,1H),8.74(d,J=8.7Hz,1H),8.40-8.32(m,3H),8.26(d,J=8.7Hz,1H),8.05(s,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.87-7.82(m,4H),7.54(s,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.24(s,2H)。MS(m/z):482.03(M^+)。

[1123] 实施例123

[1124] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1125] 将实施例108(0.150g,0.360mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.060g,46%)。熔点:273-275℃。

[1126] 实施例124

[1127] 2-氟-N-(3-(哌啶-1-基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1128] 按照对实施例43所述的工序,使用3-(哌啶-1-基)丙-1-胺(0.086g,0.500mmol)代替乙胺盐酸盐制备标题化合物。灰白色固体(0.040g,30%)。熔点:135-137℃。MS(m/z):524.52(M^++1)。

[1129] 实施例125

[1130] N-(3-氨基丙基)-2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐:

[1131] 将实施例112(0.130g,0.287mmol)溶于THF(2ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.090g,64%)。熔点:290-293℃。

[1132] 实施例126

[1133] 2-氯-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺二盐酸盐

[1134] 按照对实施例43所述的工序,用实施例101(0.150g,0.360mmol)代替实施例13并且使用3-N,N-二甲基氨基丙胺(0.072g,0.720mmol)代替乙胺盐酸盐,并且用HCl饱和的醚(2ml)形成盐酸盐制备标题化合物。浅黄色固体(0.045g,22%)。熔点:185-187℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):10.11(br.s,1H),9.06(d,J=4.4Hz,1H),8.73(d,J=8.8Hz,1H),8.71(m,2H),8.33(s,1H),8.27(m,2H),8.17(m,2H),8.00(d,J=8.7Hz,1H),7.79(dd,J=8.1,4.1Hz,1H),7.64(d,J=8.0Hz,1H),6.28(s,2H).3.34(q,J=6.5Hz,2H),3.13(m,2H),2.76(s,3H),2.75(s,3H),1.93(m,2H)。

[1135] 实施例127

[1136] 2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-N-(1H-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1137] 将实施例52(0.026g,0.055mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(0.5ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.024g,87%)。熔点:274-276℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):δ11.74(br s,1H),9.06(d,J=4.1Hz,1H),8.79(m,2H),8.79(m,2H),8.35-8.12(m,6H),8.02(m,2H),7.87(m,1H),7.78(dd,J=8.0,4.7Hz,1H),6.30(s,2H)。

[1138] 实施例128

[1139] 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1140] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(1.15g,3.91mmol)、3,5-二氟-4-甲氧基羰基苯硼酸(根据Krzysztof Durka等,在Eur.J.Org.Chem.2009,4325-4332中制备,1.10g,5.09mmol)、醋酸钾(1.276g,13.03mmol)、二噁烷(20)和四(三苯基膦)钯(0)(0.361g,0.31346mmol)制备标题化合物。褐色固体(0.620g,37%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.91(d,J=2.9Hz,1H),8.49(d,J=8.6Hz,1H),8.17(d,J=8.2Hz,1H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),7.97(s,1H),7.86(dd,J=8.8,1.4Hz,1H),7.81(d,J=8.6Hz,1H),7.74(d,J=9.1Hz,2H),7.43(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.15(s,2H),3.99(s,3H)。

[1141] 实施例129

[1142] 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸:

[1143] 在环境温度下向实施例128(0.70g,1.62mmol)于甲醇(3.8ml)中的溶液添加水(3.8ml)中的氢氧化锂(0.635g,15.13mmol)和THF(14.3ml)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至约7并过滤沉底的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.50g,74%)。

[1144] 实施例130

[1145] 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1146] 按照对实施例102所述的工序,使用实施例129(0.500g,1.19mmol)、亚硫酰氯

(10ml)和25％氨水(7ml)制备标题化合物。灰白色固体(0.400g,81％)。熔点:272-275℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J＝3.9Hz,1H),8.74(d,J＝8.8Hz,1H),8.37(d,J＝7.8Hz,1H),8.25(d,J＝8.9Hz,1H),8.20(s,1H),8.07(m,3H),8.01(d,J＝8.5Hz,1H),7.93(s,1H),7.83(d,J＝6.8Hz,1H),7.53(dd,J＝8.6,4.4Hz,1H),6.24(s,2H)。

[1147] 实施例131

[1148] 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1149] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物18(0.345g,1.091mmol)、3-氯-4-甲氧基羰基苯硼酸(0.295g,1.37mmol)、醋酸钾(0.359g,3.65mmol)、二噁烷(8ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.101g,0.087mmol)制备标题化合物。灰白色固体(0.277g,56％)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.91(d,J＝3.3Hz,1H),8.50(d,J＝8.6Hz,1H),8.23(s,1H),8.10(d,J＝8.2Hz,1H),8.03(d,J＝6.9Hz,1H),7.98(d,J＝8.1Hz,1H),7.87(m,3H),7.38(dd,J＝8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H),3.97(s,3H)。

[1150] 实施例132

[1151] 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸:

[1152] 在环境温度下向实施例131(0.185g,0.412mmol)于甲醇(2ml)中的溶液添加水(2ml)中的氢氧化锂(0.161g,3.84mmol)和THF(4ml)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至约7并过滤沉淀的固体,使用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.150g,84％)。

[1153] 实施例133

[1154] 2-氯-N-乙基-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1155] 按照对实施例43所述的工序,用实施例132(0.100g,0.230mmol)和乙胺盐酸盐代替实施例13制备标题化合物。灰白色固体(0.020g,19％)。熔点:197-199℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.92(dd,J＝4.2,2.8Hz,1H),8.70(d,J＝8.7Hz,1H),8.51(t,J＝5.4Hz,1H),8.44(d,J＝8.0Hz,1H),8.28(d,J＝1.4Hz,1H),8.22(m,3H),7.83(d,J＝11.4Hz,1H),7.56(m,2H),6.26(s,2H),3.28(m,2H),1.14(t,J＝7.2Hz,3H)。

[1156] 实施例134

[1157] 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1158] 按照对实施例102所述的工序,使用实施例132(0.050g,0.115mmol)、亚硫酰氯(2ml)和25％氨水(2ml)制备标题化合物。褐色固体(0.015g,30％)。熔点:202-204℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.92(d,J＝4.1Hz,1H),8.70(d,J＝8.6Hz,1H),8.44(d,J＝8.0Hz,1H),8.27(s,1H),8.22(m,3H),7.96(s,1H),7.83(d,J＝11.5Hz,1H),7.68(s,1H),7.60(d,J＝8.0Hz,1H),7.55(dd,J＝8.4,4.3Hz,1H),6.26(s,2H)。

[1159] 实施例135

[1160] 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1161] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物18(0.350g，1.15mmol)、3-氟-4-甲氧基羰基苯硼酸(0.276g，1.39mmol)、醋酸钾(0.365g，3.71mmol)、二噁烷(8ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.103g，0.089mmol)制备标题化合物。淡褐色固体(0.350g，70％)。熔点：213-215℃。

[1162] 实施例136

[1163] 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[1164] 在环境温度下向实施例135(0.240g，0.605mmol)于甲醇(3ml)中的溶液添加水(3ml)中的氢氧化锂(0.237g，5.64mmol)、THF(6ml)并搅拌。12h后，使用0.5N HCl将pH调节至约7并过滤沉淀的固体，用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.110g，44％)。

[1165] 实施例137

[1166] 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1167] 按照对实施例102所述的工序，使用实施例136(0.080g，0.191mmol)、亚硫酰氯(2ml)和25％氨水(2ml)制备标题化合物。淡褐色固体(0.060g，75％)。熔点：206-208℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.92(d，J＝3.2Hz，1H)，8.71(d，J＝8.7Hz，1H)，8.44(d，J＝8.4Hz，1H)，8.23(t，J＝9.2Hz，2H)，8.19(m，2H)，7.83-7.73(m，4H)，7.54(dd，J＝8.2，4.0Hz，1H)，6.26(s，2H)。

[1168] 实施例138

[1169] 3-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1170] 按照对实施例102所述的工序，使用实施例54(0.100g，0.262mmol)、亚硫酰氯(4ml)和25％氨水(4ml)制备标题化合物。褐色固体(0.040g，40％)。熔点：263-265℃。

[1171] 实施例139

[1172] 2,6-二氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1173] 将实施例130(0.040g，0.096mmol)溶于THF(1ml)中，在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈褐色固体的标题化合物(0.027g，43％)。熔点：272-275℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：9.02(d，J＝3.2Hz，1H)，8.74(d，J＝8.8Hz，1H)，8.63(d，J＝7.6Hz，1H)，8.26(d，J＝8.7Hz，1H)，8.20(d，J＝13.6Hz，2H)，8.11(m，3H)，7.96(m，2H)，7.72(dd，J＝8.3，4.6Hz，1H)，6.28(s，2H)。

[1174] 实施例140

[1175] 2-氯-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1176] 将实施例134(0.035g，0.080mmol)溶于THF(2ml)中，在0℃下添加用HCl饱和的醚(2ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.022g，59％)。熔点：269-272℃。

[1177] 实施例141

[1178] 2-氟-4-(3-((7-氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1179] 将实施例137(0.080g,0.192mmol)溶于THF(2ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(2ml)并搅拌15min。过滤形成的沉淀,用醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.070g,80%)。熔点:258-260℃。

[1180] 实施例142

[1181] 2-甲基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1182] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、中间产物21(0.109g,0.422mmol)、碳酸钾(0.155g,1.12mmol)、DMF(8ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)制备标题化合物。浅绿色固体(0.045g,34%)。熔点:235-237℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.9Hz,1H),8.66(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),8.15(d,J=8.7Hz,1H),8.07-8.00(m,4H),7.83(m,2H),7.54(m,2H),7.45(s,1H),6.21(s,2H),2.46(s,3H)。

[1183] 实施例143

[1184] 6-((5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1185] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.20g,0.676mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.254g,0.856mmol)、碳酸钾(0.310g,2.25mmol)、二噁烷(4ml)、水(0.8ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.062g,0.054mmol)获得呈黄色固体的标题化合物(0.065g,29%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.25(s,1H),8.88(dd,J=4.1,1.4Hz,1H),8.55(s,1H),8.50(d,J=8.7Hz,1H),8.38(d,J=8.1,Hz,1H),8.23(s,1H),8.01(d,J=9.0,Hz,2H),7.85(t,J=8.6,2H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.11(s,2H)。MS(m/z):328.12(M^++1)。

[1186] 实施例144

[1187] 6-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1188] 在0℃下将氢化钠(0.014g,0.596mmol)添加到实施例143(0.130g,0.397mmol)于DMF(3ml)中的溶液中并搅拌30min。向该溶液中添加碘代甲烷(0.113g,0.794mmol)并且将反应混合物升温至环境温度。3h后,将反应混合物倒入冰水中并且用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.080g,59%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.49(s,1H),8.38(d,J=7.9Hz,1H),8.18(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,2H),7.82(t,J=9.6Hz,2H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.10(s,2H),3.91(s,3H).MS(m/z)::341.98(M^++1)。

[1189] 实施例145

[1190] 6-((5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1191] 向实施例143(0.250g,0.763mmol)于DMF(10ml)中的溶液添加碳酸铯(0.496g,1.52mmol)并搅拌15min。添加2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.638g,3.04mmol)和四丁基碘化铵(0.20g,2.16mmol)并加热12h至80-85℃。通过加水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈

黄色固体的标题化合物(0.195g,56%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.51(d,J=8.8Hz,1H),8.37(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),8.22(s,1H),8.01(d,J=9.0Hz,2H),7.82(dd,J=8.7,2.7Hz,2H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.11(s,2H),4.54(t,J=2.9Hz,1H),4.37(m,2H),3.99(m,1H),3.73(m,1H),3.55(m,1H),1.63-1.30(m,6H)。

[1192] 实施例146

[1193] 2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[1194] 向实施例145(0.190g,0.417mmol)于甲醇(2ml)和水(2ml)中的溶液添加樟脑磺酸(0.968g,4.17mmol)并搅拌1h。将反应物倒入冰水中并且用碳酸氢钠溶液将pH调解至约8,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过从异丙醇中再结晶纯化粗产物以获得呈浅黄色固体的标题化合物(0.059g,38%)。熔点:179-178℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.51(d,J=8.7Hz,1H),8.49(s,1H),8.38(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),8.20(s,1H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.82(dd,J=8.7,1.7Hz,2H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.11(s,2H),4.96(t,J=5.3Hz,1H),4.22(t,J=5.5Hz,2H),3.79(dd,J=10.8,5.4Hz,2H)。MS(m/z):372.08(M^++1)。

[1195] 实施例147

[1196] 6-((5-(1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1197] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物29(0.20g,0.678mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.255g,0.868mmol)、碳酸钾(0.310g,2.24mmol)、二噁烷(4ml)、水(0.8ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.062g,0.054mmol)制备呈黄色固体的标题化合物(0.110g,49%)。熔点:214-216℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.02(s,1H),8.86(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.35(dd,J=8.2,1.1Hz,2H),8.10(s,1H),8.04-7.98(m,3H),7.85(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),5.69(s,2H)。MS(m/z):326.86(M+)。

[1198] 实施例148

[1199] 6-((5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1200] 按照对实施例144所述的工序,使用实施例147(0.080g,0.245mmol)、氢化钠(0.014g,0.367mmol)、碘代甲烷(0.069g,0.49mmol)和DMF(2ml)制备呈灰白色固体的标题化合物(0.022g,27%)。熔点:150-152℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.86(s,1H),8.56(s,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.29(s,1H),8.04(m,4H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.56(d,J=8.3Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,4.2Hz,1H),5.69(s,2H),3.88(s,3H)。MS(m/z):341.14(M^++1)。

[1201] 实施例149

[1202] 6-((5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1203] 按照对实施例145所述的工序,使用实施例147(0.250g,0.766mmol)、2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.640g,3.06mmol)、碳酸铯(0.746g,2.29mmol)、四丁基碘化铵(0.20g,0.54mmol)和DMF(10ml)制备呈黄色固体的标题化合物(0.300g,86%)。

[1204] 实施例150

[1205] 2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇：

[1206] 按照对实施例146所述的工序，使用实施例149(0.200g，0.44mmol)、樟脑磺酸(1.02g，4.40mmol)、甲醇(2ml)和水(2ml)制备标题化合物。黄色固体(0.09g，55％)。熔点：160-163℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.86(dd，J＝4.0，1.4Hz，1H)，8.55(s，1H)，8.35(d，J＝7.9Hz，1H)，8.30(s，1H)，8.05(m，4H)，7.84(dd，J＝8.7，1.7Hz，1H)，7.57(d，J＝8.3Hz，1H)，7.52(dd，J＝8.4，4.2Hz，1H)，5.69(s，2H)，4.94(t，J＝5.2Hz，1H)，4.19(t，J＝5.6Hz，2H)，3.77(t，J＝5.4Hz，2H)。MS(m/z)：370.89(M+)。

[1207] 实施例151

[1208] 2-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-5-基氨基)乙醇

[1209] 向中间产物14(0.100g，0.338mmol)和2-氨基乙醇(0.041g，0.67mmol)于乙醇(2.5ml)中的溶液添加碳酸钠(0.071g，0.676mmol)并加热回流。12h后，通过添加冰水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇：二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.060g，55％)。熔点：184-186℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.88(dd，J＝4.1，1.6Hz，1H)，8.35(dd，J＝8.3，0.9Hz，1H)，7.99(d，J＝8.7Hz，1H)，7.95(d，J＝8.9Hz，1H)，7.92(s，1H)，7.76(dd，J＝8.7，2.0Hz，1H)，7.55(t，J＝4.5Hz，1H)，7.53(dd，J＝8.3，4.2Hz，1H)，6.64(d，J＝9.1Hz，1H)，5.82(s，2H)，4.73(t，J＝5.4Hz，1H)，3.58(q，J＝5.9Hz，2H)，3.45(q，J＝5.6Hz，2H)。MS(m/z)：321.19(M^++1)。

[1210] 实施例152

[1211] 6-((5-(1H-咪唑-1-基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1212] 向中间产物14(0.100g，0.338mmol)和咪唑(0.100g，1.46mmol)于DMF(3ml)中的溶液添加氟化铯(0.056g，0.368mmol)并加热至130℃。12h后，通过添加冰水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇：二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈浅褐色固体的标题化合物(0.023g，21％)。熔点：227-230℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.88(dd，J＝4.2，1.7Hz，1H)，8.80(d，J＝8.9Hz，1H)，8.76(s，1H)，8.39(dd，J＝8.4，0.9Hz，1H)，8.14(s，1H)，8.06(d，J＝1.6Hz，1H)，8.02(d，J＝8.7Hz，1H)，7.98(d，J＝9.0Hz，1H)，7.84(dd，J＝8.7，2.0Hz，1H)，7.53(dd，J＝8.3，4.2Hz，1H)，7.18(s，1H)，6.15(s，2H)。MS(m/z)：327.91(M+)。

[1213] 实施例153

[1214] 6-((5-(1-丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1215] 向实施例143(0.100g，0.305mmol)于DMF(4ml)中的溶液添加碳酸铯(0.297g，0.913mmol)、四丁基碘化铵(0.078g，0.213mmol)和1-溴丙烷(0.150g，1.22mmol)并加热至65℃。12h后，将反应混合物倒入冰水中并且用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇：二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄绿色固体的标题化合物(0.045g，40％)。熔点：128-130℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.88(dd，J＝4.1，1.6Hz，1H)，8.53(s，1H)，8.51(d，J＝8.8Hz，1H)，8.38(dd，J＝8.4，1.8Hz，1H)，8.19(s，1H)，8.01(d，J＝8.3Hz，1H)，7.99(s，1H)，7.82(m，2H)，7.53(q，J＝4.2Hz，1H)，6.11(s，2H)，4.11

(t,J=6.9Hz,2H),1.85(m,2H),0.86(t,J=7.3Hz,3H)。MS(m/z):370.33(M^++1)。

[1216] 实施例154

[1217] 2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯

[1218] 向冷却至0℃的实施例143(0.250g,0.763mmol)于DMF(3ml)的溶液添加氢化钠(0.0365g,0.916mmol)并搅拌30min,添加溴乙酸乙酯(0.153g,0.916mmol)并升温至环境温度。12h后,将反应混合物倒入冰水中并且用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.225g,80%)。

[1219] 实施例155

[1220] 2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸:

[1221] 在环境温度下向实施例154(0.085g,0.218mmol)于甲醇(1.4ml)中的溶液添加水(0.36ml)中的氢氧化锂(0.026g,1.09mmol)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至7-7.5并过滤沉淀的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.034g,38%)。熔点:>270℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(d,J=2.7Hz,1H),8.47(d,J=8.7Hz,1H),8.39(m,2H),8.08(s,1H),8.00(s,1H),7.99(d,J=7.1Hz,1H),7.82(t,J=8.9Hz,2H),7.52(q,J=4.1Hz,1H),6.10(s,2H),4.48(s,2H)。MS(m/z):385.87(M+)。

[1222] 实施例156

[1223] 4-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1224] 向冷却至0℃的实施例143(0.100g,0.305mmol)于DMF(2ml)的溶液添加氢化钠(0.0146g,0.366mmol)并搅拌30min,添加4-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.093g,0.336mmol)并加热至80℃。12h后,将反应混合物倒入冰水中并且用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.066g,42%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.7Hz,1H),8.60(s,1H),8.52(d,J=8.7Hz,1H),8.30(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),8.01(s,1H),8.01(d,J=7.5Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,2H),7.53(q,J=4.1Hz,1H),6.11(s,2H),4.46(m,1H),4.12(m,2H),2.91(m,2H),2.06(m,2H),1.87(m,2H),1.41(s,9H)。

[1225] 实施例157

[1226] 6-((5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1227] 向冷却至0℃的实施例156(0.063g,0.123mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液添加TFA(0.356g,2.47mmol)并升温至环境温度。12h后,将反应混合物倒入冰水中并且用10%NaOH溶液将pH调节至10-11并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.021g,42%)。熔点:188-191℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.55(s,1H),8.51(d,J=8.6Hz,1H),8.38(d,J=7.8Hz,1H),8.20(s,1H),8.01(s,1H),8.01(m,2H),7.82(m,2H),7.53(q,J=4.2Hz,1H),

6.11(s,2H),4.29(m,1H),3.07(m,2H),2.63(m,2H),1.99(m,2H),1.86(m,2H)。MS(m/z):411.28(M^++1)。

[1228] 实施例158

[1229] (R)-1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡咯烷-3-醇:

[1230] 按照对实施例152所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷(0.044g,0.507mmol)、氟化铯(0.102g,0.676mmol)和DMF(3ml)制备标题化合物。褐色固体(0.040g,34%)。熔点:167-169℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.36(dd,J=8.4,1.0Hz,1H),8.11(d,J=7.9Hz,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.93(d,J=1.5Hz,1H),7.77(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(q,J=4.2Hz,1H),6.66(d,J=9.2Hz,1H),5.86(s,2H),5.01(s,1H),4.40(s,1H),3.60(m,4H),2.04-1.92(m,2H)。MS(m/z):346.95(M+)。

[1231] 实施例159

[1232] 3-(4-氟苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶

[1233] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物15(0.500g,1.90mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.716g,2.43mmol)、碳酸钾(0.874g,6.33mmol)、二噁烷(11ml)、水(2.2ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.175g,0.152mmol)制备标题化合物。黄色固体(0.270g,48%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.26(s,1H),8.55(s,1H),8.48(d,J=8.7Hz,1H),8.23(s,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.53(dd,J=8.5,6.4Hz,2H),7.18(t,J=8.9Hz,2H),5.89(s,2H)。

[1234] 实施例160

[1235] 3-(4-氟苄基)-5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶:

[1236] 按照对实施例145所述的工序,使用实施例159(0.270g,0.917mmol)、2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.766g,3.66mmol)、碳酸铯(0.894g,2.75mmol)、四丁基碘化铵(0.237g,0.624mmol)和DMF(12ml)制备标题化合物。褐色固体(0.150g,38%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.52(s,1H),8.49(d,J=8.6Hz,1H),8.21(s,1H),7.80(d,J=8.6Hz,1H),7.50(m,2H),7.20(m,2H),5.89(s,2H),4.56(t,J=3.4Hz,1H),4.38(m,2H),3.98(m,1H),3.80(m,1H),3.57(m,1H),3.38(m,1H),1.66-1.05(m,6H)。

[1237] 实施例161

[1238] 2-(4-(3-(4-氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇:

[1239] 按照对实施例145所述的工序,使用实施例160(0.150g,0.355mmol)、樟脑磺酸(0.824g,3.55mmol)、甲醇(2ml)和水(2ml)制备标题化合物。褐色固体(0.070g,58%)。熔点:204-206℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.49(s,1H),8.49(d,J=9.7Hz,1H),8.20(s,1H),7.80(d,J=8.7Hz,1H),7.51(dd,J=8.7,5.5Hz,2H),7.20(t,J=8.9Hz,2H),5.89(s,2H),4.96(t,J=5.3Hz,1H),4.23(t,J=5.5Hz,2H),3.80(q,J=5.4Hz,2H)。MS(m/z):339.25(M^++1)。

[1240] 实施例162

[1241] 6-(1-(5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)乙基)喹啉：

[1242] 按照对实施例14所述的工序，使用中间产物31(0.290g，0.877mmol)、乙酸(1.8ml)、亚硝酸钠(0.072g，1.05mmol)和水(0.4ml)制备标题化合物。褐色固体(0.250g，84%)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：13.25(s，1H)，8.87(dd，J=4.0，1.4Hz，1H)，8.48(d，J=8.7Hz，1H)，8.39(d，J=7.6Hz，1H)，8.09(d，J=1.5Hz，1H)，8.00(d，J=8.8Hz，1H)，7.88(dd，J=8.8，1.9Hz，1H)，7.82(d，J=8.7Hz，1H)，7.64-7.46(m，3H)，6.60(q，J=7.1Hz，1H)，2.22(d，J=7.1Hz，3H)。

[1243] 实施例163

[1244] 6-(1-(5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)乙基)喹啉：

[1245] 按照对实施例145所述的工序，使用实施例162(0.190g，0.556mmol)、2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.465g，2.22mmol)、碳酸铯(0.550g，1.69mmol)、四丁基碘化铵(0.143g，0.387mmol)和DMF(7ml)制备标题化合物。黄色固体(0.138g，46%)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.87(dd，J=4.1，1.6Hz，1H)，8.50(s，1H)，8.49(d，J=8.7Hz，1H)，8.38(d，J=8.1Hz，1H)，8.19(s，1H)，8.06(s，1H)，7.99(d，J=8.7Hz，1H)，7.86(d J=8.7Hz，1H)，7.78(d，J=8.7Hz，1H)，7.52(q，J=4.2Hz，1H)，6.59(q，J=7.0Hz，1H)，4.53(t，J=3.0Hz，1H)，4.48(m，2H)，3.99(m，1H)，3.78(m，1H)，3.56(m，1H)，2.23(d，J=7.2Hz，3H)，1.59-1.20(m，7H)。

[1246] 实施例164

[1247] 2-(4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇：

[1248] 按照对实施例146所述的工序，使用实施例163(0.130g，0.276mmol)、樟脑磺酸(0.643g，2.76mmol)、甲醇(2ml)和水(2ml)制备标题化合物。黄色固体(0.030g，28%)。熔点：188-191℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.87(d，J=2.6Hz，1H)，8.48(d，J=8.7Hz，1H)，8.47(s，1H)，8.39(d，J=8.1Hz，1H)，8.18(s，1H)，8.08(dd，J=0.7Hz，1H)，8.00(d，J=8.7Hz，1H)，7.87(dd，J=8.8，1.9Hz，1H)，7.79(d，J=8.7Hz，1H)，7.52(q，J=4.2Hz，1H)，6.60(q，J=6.8Hz，1H)，4.97(t，J=5.4Hz，1H)，4.21(t，J=5.4Hz，2H)，3.78(q，J=5.4Hz，2H)，2.22(d，J=7.2Hz，3H)。MS(m/z)：385.87(M+)。

[1249] 实施例165

[1250] 2-(4-(3-(2-氯-3，6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇：

[1251] 向实施例213(0.160g，0.461mmol)于DMF(7ml)中的溶液添加碳酸铯(0.449g，1.38mmol)并搅拌15min。添加2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃(0.385g，1.84mmol)和四丁基碘化铵(0.137g，0.368mmol)并加热12h至80-85℃。通过加水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩以产生粗产物(0.220g)。向以上粗产物(0.210g，0.442mmol)于甲醇(2ml)和水(2ml)中的溶液添加樟脑磺酸(1.027g，4.42mmol)并搅拌1h。将反应物倒入冰水中并且用碳酸氢钠溶液将pH调节至约8，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.045g，26%)。熔点：143-145℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz)：8.47(d，J=8.7Hz，1H)，8.43(s，1H)，8.11(s，1H)，7.79(d，

J＝8.7Hz,1H),7.61(dt,J＝9.1,4.8Hz,1H),7.45(dt,J＝9.2,4.3Hz,1H),6.01(s,2H),4.99(t,J＝5.2Hz,1H),4.22(t,J＝5.3Hz,2H),3.79(q,J＝5.2Hz,2H)。MS(m/z):390.70(M+)。

[1252] 实施例166

[1253] 4-(4-(3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯:

[1254] 按照对实施例156所述的工序,使用实施例213(0.400g,1.15mmol)、氢化钠(0.060g,1.49mmol)、4-(甲基磺酰氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.400g,1.43mmol)和DMF(2ml)制备呈黄色固体的标题化合物(0.250g,41%)。

[1255] 实施例167

[1256] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-5-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶盐酸盐:

[1257] 向冷却至0℃的实施例166(0.240g,0.453mmol)于二氯甲烷(3ml)中的溶液添加TFA(0.1ml)并升温至环境温度。2h后,将反应混合物倒入冰水中并且用10%NaOH溶液将pH调节至约11并用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。将残留物溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。过滤形成的沉淀并用醚洗涤,并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.090g,43%)。熔点:85-87℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.48(d,J＝1.5Hz,1H),8.45(s,1H),8.09(s,1H),7.79(d,J＝8.7Hz,1H),7.60(dt,J＝13.8,4.8Hz,1H),7.45(dt,J＝13.4,4.2Hz,1H),6.01(s,2H),4.29(m,1H),3.07(d,J＝12.4Hz,2H),2.63(m,2H),1.98(m,2H),1.85(m,2H)。MS(m/z):429.69(M^+-HCl)。

[1258] 实施例168

[1259] 6-((5-(3-甲基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1260] 通过按照对实施例1所述的工序,使用碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol)使3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.227g,0.634mmol)与中间产物14(0.150g,0.507mmol)进行铃木偶联,接着如157下面所述使氨基甲酸酯脱保护制备呈黄色固体的标题化合物(0.030g,15%)。熔点:136-137℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):12.90(s,1H),8.88(d,J＝3.1Hz,1H),8.66(d,J＝8.8Hz,1H),8.38(d,J＝8.5Hz,1H),8.30(s,1H),8.21(d,J＝8.6Hz,1H),8.04(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(s,1H),7.98(d,J＝8.4Hz,1H),7.85(d,J＝8.5Hz,2H),7.53(q,J＝4.2Hz,1H),6.25(s,2H),2.52(s,3H)。

[1261] 实施例169

[1262] 6-((5-(1H-吲哚-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1263] 通过按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲哚(0.154g,0.634mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol)制备标题化合物。浅绿色固体(0.025g,13%)。熔点:120-122℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):11.30(s,1H),8.88(dd,J＝4.2,1.6Hz,1H),8.56(d,J＝8.8Hz,1H),

8.45(s,1H),8.39(d,J=8.3Hz,1H),8.13(d,J=8.9Hz,1H),8.04(m,3H),7.84(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.53(m,2H),7.42(t,J=2.7Hz,1H),6.56(s,1H),6.20(s,2H)。

[1264] 实施例170

[1265] 6-((5-(1H-吲哚-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1266] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、1H-吲哚-6-基硼酸(0.102g,0.634mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol)获得呈灰白色固体的标题化合物(0.015g,8%)。熔点:143-145℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):11.38(s,1H),8.88(dd,J=4.0,1.5Hz,1H),8.58(d,J=8.8Hz,1H),8.38(d,J=8.7Hz,1H),8.31(s,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),8.04(m,2H),7.92(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),7.86(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.54(q,J=4.2Hz,1H),7.49(d,J=2.6Hz,1H),6.49(s,1H),6.20(s,2H)。

[1267] 实施例171

[1268] 6-((5-(2-氯吡啶-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1269] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、2-氯吡啶-4-硼酸(0.099g,0.634mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol)制备呈灰白色固体的标题化合物(0.020g,11%)。熔点:197-199℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.5Hz,1H),8.79(d,J=8.7Hz,1H),8.61(d,J=5.2Hz,1H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.32(d,J=8.8Hz,1H),8.30(s,1H),8.25(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.83(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.54(q,J=4.2Hz,1H),6.25(s,2H)。

[1270] 实施例172

[1271] 6-((5-(3-甲基-1H-吲唑-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1272] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3-甲基-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.227g,0.634mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol),接着按照在实施例157中所述的工序制备呈黄色固体的标题化合物(0.050g,25%)。熔点:246-249℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):12.82(s,1H),8.88(d,J=2.6Hz,1H),8.62(d,J=8.8Hz,1H),8.59(s,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.30(d,J=9.1Hz,1H),8.23(d,J=8.8Hz,1H),8.03(s,1H),8.01(d,J=9.9Hz,1H),7.84(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.53(q,J=4.2Hz,1H),6.21(s,2H),2.56(s,3H)。

[1273] 实施例173

[1274] 6-((5-(吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1275] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、吡啶-3-硼酸(0.079g,0.649mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.046g,0.04052mmol),接着按照在实施例157中所述的工序制备标题化合物。黄色固体(0.040g,24%)。熔点:208-210℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.7Hz,1H),8.77(m,3H),8.38(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),8.26(d,J=8.7Hz,1H),8.21(m,2H),8.04(d,J=1.5Hz,1H),8.02(d,J=8.7Hz,1H),7.85(dd,J=8.7,2.0Hz,1H),7.53(q,J=

4.2Hz,1H),6.24(s,2H)。

[1276] 实施例174

[1277] (S)-6-((5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1278] 通过按照实施例156下面描述的工序,使用氢化钠(0.026g,1.09mmol)和DMF(6ml),用(R)-3-(甲基磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.291g,1.09mmol)烷基化实施例143(0.300g,0.916mmol),接着使用对157所述的工序使氨基甲酸酯脱保护制备标题化合物。黄色固体(0.100g,44%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.1,1.4Hz,1H),8.59(s,1H),8.52(d,J=8.8Hz,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.22(s,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),7.82(m,2H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.11(s,2H),4.98(m,1H),3.26-2.96(m,5H),2.28-2.11(m,2H)。

[1279] 实施例175

[1280] (S)-6-((5-(1-(吡咯烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉盐酸盐:

[1281] 将实施例174(0.100g,0.25mmol)溶于THF(1ml)中,在0℃下添加用HCl饱和的醚(1ml)并搅拌15min。用醚洗涤形成的沉淀并且在真空下干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.070g,65%)。熔点:117-121℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.58(s,1H),9.45(s,1H),9.12(d,J=3.7Hz,1H),8.87(d,J=8.1Hz,1H),8.73(s,1H),8.56(d,J=8.7Hz,1H),8.30(s,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),8.21(s,1H),8.07(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.7Hz,2H),6.18(s,2H),5.27(t,J=3.3Hz,1H),3.69-3.34(m,4H),2.43-2.30(s,2H)。

[1282] 实施例176

[1283] 4-(2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)吗啉盐酸盐

[1284] 按照对实施例156所述的工序,使用实施例143(0.150g,0.458mmol)、氢化钠(0.022g,0.55mmol)、(4-(2-氯乙基)吗啉(0.115g,1.00mmol)和DMF(3ml),接着使用对175所述的工序制备标题化合物。黄色固体(0.080g,36%)。熔点:118-120℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):11.08(s,1H),9.06(d,J=3.7Hz,1H),8.74(d,J=8.3Hz,1H),8.65(s,1H),8.57(d,J=8.6Hz,1H),8.31(s,1H),8.18(d,J=8.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.78(dd,J=7.7,4.4Hz,1H),6.16(s,2H),4.72(t,J=6.6Hz,1H),3.97(br.s,2H),3.77(t,J=11.5Hz,2H),3.65(t,J=11.5Hz,2H),3.42(d,J=11.6Hz,2H),3.17(m,2H)。

[1285] 实施例177

[1286] 6-((5-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1287] 按照对实施例156所述的工序,使用实施例143(0.200g,0.610mmol)、碳酸铯(0.596g,1.83mmol)、四氢-2H-吡喃-4-基甲磺酸盐(0.220g,1.22mmol)和DMF(6ml)制备呈黄色固体的标题化合物(0.130g,52%)。熔点:182-184℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.59(s,1H),8.51(d,J=8.8Hz,1H),8.38(d,J=8.2Hz,1H),8.21(s,1H),8.01(m,2H),7.82(m,2H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.11(s,2H),4.52(m,

1H),3.99(m,2H),3.51(dt,J=11.2,3.0Hz,2H),2.02(m,4H)。

[1288] 实施例178

[1289] 6-((5-(1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物:T

[1290] 向实施例146(0.100g,0.269mmol)于乙酸(1ml)中的溶液添加过氧化氢溶液(50%,1ml)并加热至100℃。12h后,浓缩混合物,用氯仿萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。通过使用二氯甲烷:甲醇进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.015g,14%)。熔点:222-224℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.58-8.48(m,4H),8.19(s,1H),8.08(s,1H),7.93(d,J=8.5Hz,1H),7.85(dd,J=9.0,1.8Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),6.12(s,2H),4.95(t,J=5.2Hz,1H),4.22(t,J=5.5Hz,2H),3.77(q,J=5.5Hz,2H)。

[1291] 实施例179

[1292] 6-((5-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1293] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、1,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑(0.0117g,0.432mmol)、碳酸钾(0.146g,1.05mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.061g,45%)制备标题化合物。黄色固体(0.061g,45%)。熔点:159-163℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.0,1.6Hz,1H),8.69(d,J=8.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.38(d,J=8.0Hz,1H),8.30(d,J=8.8Hz,1H),8.05-8.01(m,3H),7.85(m,2H),7.54(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.24(s,2H)。

[1294] 实施例180

[1295] 5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺:

[1296] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-氨基-5-嘧啶硼酸(0.058g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。黄色固体(0.020g,16%)。熔点:244-246℃。MS(m/z):354.72(M+)。

[1297] 实施例181

[1298] 3-乙基-6-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯:

[1299] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-乙基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吲唑-1-羧酸叔丁酯(0.157g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。灰白色固体(0.070g,51%)。熔点:185-188℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.93(s,1H),8.91(dd,J=4.2,1.5Hz,1H),8.47(d,J=8.7Hz,1H),8.20(d,J=8.3Hz,1H),8.11(m,2H),7.98(s,1H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.90(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.83(d,J=8.3Hz,1H),7.41(dd,J=8.3,4.3Hz,1H),6.16(s,2H),3.10(q,J=7.6Hz,2H),1.74(s,9H),1.48(t,J=7.6Hz,3H)。

[1300] 实施例182

[1301] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)噻吩-2-甲醛

[1302] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-甲酰基噻吩-4-硼酸(0.032g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。褐色固体(0.060g,7%)。熔点:195-197℃。MS(m/z):372.08(M+)。

[1303] 实施例183

[1304] 6-((5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1305] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-甲氧基嘧啶-5-硼酸(0.065g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。黄色固体(0.060g,48%)。熔点:201-203℃。MS(m/z):369.98(M+)。

[1306] 实施例184

[1307] 6-((5-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1308] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基硼酸(0.056g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。灰白色固体(0.070g,54%)。熔点:179-181℃。MS(m/z):382.16(M^++1)。

[1309] 实施例185

[1310] 6-((5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1311] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2,3-二氢苯并呋喃-5-基硼酸(0.055g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。淡褐色固体(0.065g,50%)。熔点:131-133℃。MS(m/z):379.92(M^+)。

[1312] 实施例186

[1313] 5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-胺

[1314] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-胺(0.096g,0.439mmol)、碳酸钾(0.156g,0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.067mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。黄色固体(0.050g,42%)。熔点:194-197℃。MS(m/z):353.95(M^+)。

[1315] 实施例187

[1316] 6-((5-(1-(2-氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1317] 在0℃下将甲烷硫酰氯(0.069g,0.605mmol)添加到实施例146(0.150g,0.403mmol)和三乙胺(0.122g,1.21mmol)于二氯甲烷(3ml)中的溶液中并且升温至环境温

度。1h后，用碳酸氢钠溶液稀释并洗涤混合物，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。向残留物中添加氟化铯(0.270g，1.77mmol)和丁醇(2ml)并加热至70℃并保持12h。将反应混合物倒入水中，用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸钠上干燥并浓缩。通过使用二氯甲烷:甲醇进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.015g，10％)。熔点:168-170℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):8.88(dd，J＝4.2，1.7Hz，1H)，8.57(s，1H)，8.53(d，J＝8.7Hz，1H)，8.37(d，J＝7.4Hz，1H)，8.26(s，1H)，8.01(d，J＝8.1Hz，1H)，7.99(s，1H)，7.83(m，2H)，7.53(dd，J＝8.3，4.2Hz，1H)，6.11(s，2H)，4.88(dt，J＝47.1，4.5Hz，2H)，4.56(dt，J＝27.7，4.8Hz，2H)。MS(m/z):374.1(M^++1)。

[1318] 实施例188

[1319] (4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-5-基)噻吩-2-基)甲醇

[1320] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物14(0.100g，0.338mmol)、(4-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻吩-2-基)甲醇(0.066g，0.475mmol)、碳酸钾(0.156g，0.027mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g，0.067mmol)于微波照射(100W，100℃)下20min制备标题化合物。黄色固体(0.080g，63％)。熔点:188-191℃。MS(m/z):373.95(M+)。

[1321] 实施例189

[1322] 6-(2-(5-(1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-3-基)丙-2-基)喹啉

[1323] 按照对实施例1所述的工序，使用中间产物17(0.100g，0.307mmol)、1-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙基)-4-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(0.126g，0.394mmol)、碳酸钾(0.133g，0.963mmol)、二噁烷(2.5ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.028g，0.024mmol)制备标题化合物。黄色液体(0.065g，44％)。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):8.85(d，J＝2.8Hz，1H)，8.47(d，J＝8.7Hz，1H)，8.37(d，J＝7.9Hz，1H)，8.22(s，1H)，7.95(d，J＝1.7Hz，1H)，7.90(s，1H)，7.88(d，J＝7.3Hz，1H)，7.69(d，J＝8.7Hz，1H)，7.53(m，1H)，4.46(m，1H)，4.27(m，2H)，3.88(m，1H)，3.69(m，1H)，3.47(m，1H)，3.26(m，1H)，1.63-1.30(m，6H)。

[1324] 实施例190

[1325] 2-(4-(3-(2-(喹啉-6-基)丙-2-基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙醇

[1326] 按照对实施例146所述的工序由实施例189(0.050g，0.104mmol)、樟脑磺酸(0.121g，0.521mmol)、甲醇(0.5ml)和水(0.5ml)制备标题化合物。褐色固体(0.031g，74％)。熔点:95-98℃。^{1}H-NMR(δppm，DMSO-d_6，400MHz):8.85(d，J＝2.8Hz，1H)，8.46(d，J＝8.7Hz，1H)，8.40(d，J＝7.9Hz，1H)，8.22(s，1H)，8.00(d，J＝1.8Hz，1H)，7.91(d，J＝8.9Hz，1H)，7.85(s，1H)，7.68(d，J＝8.7Hz，1H)，7.53(m，2H)，4.87(t，J＝5.3Hz，1H)，4.11(t，J＝5.4Hz，2H)，3.70(q，J＝5.4Hz，2H)，2.46(s，6H)。

[1327] 实施例191

[1328] 6-((5-(3-乙基-1H-吲唑-6-基)-3H-[1，2，3]三唑并[4，5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1329] 向冷却至0℃的实施例181(0.050g，0.099mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液添加

TFA(0.5ml)并升温至环境温度。2h后,将反应混合物倒入冰水中并且用10%NaOH溶液将pH调节至约11,并且用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩以获得呈黄色固体的标题化合物(0.023g,61%)。熔点:211-213℃。MS(m/z):406.08(M^+)。

[1330] 实施例192

[1331] 6-(2-(5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)丙-2-基)喹啉:

[1332] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物17(0.20g,0.615mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.231g,0.788mmol)、碳酸钾(0.266g,1.92mmol)、二噁烷(5ml)、水(1ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.057g,0.049mmol)制备标题化合物。黄色固体(0.075g,34%)。熔点:218-220℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.02(s,1H),8.86(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.35(dd,J=8.2,1.1Hz,2H),8.10(s,1H),8.04-7.98(m,3H),7.85(dd,J=8.8,1.9Hz,1H),7.61(d,J=8.3Hz,1H),7.52(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),5.69(s,2H)。MS(m/z):359.89(M^+)。

[1333] 实施例193

[1334] 6-((5-(4-甲基噻吩-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1335] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、4-甲基-2-噻吩硼酸(0.061g,0.432mmol)、碳酸钾(0.146g,1.058mmol)、二噁烷(2.5ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。褐色固体(0.048g,40%)。熔点:153-156℃。MS(m/z):357.85(M+)。

[1336] 实施例194

[1337] 6-((5-(5-甲基噻吩-2-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1338] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、5-甲基-2-噻吩硼酸(0.060g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,1.12mmol)、二噁烷(2.5ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。灰白色固体(0.035g,29%)。熔点:154-156℃。MS(m/z):357.85(M+)。

[1339] 实施例195

[1340] 4-(5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)吡啶-2-基)吗啉

[1341] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、6-吗啉吡啶-3-硼酸(0.088g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,1.12mmol)、二噁烷(2.5ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。黄色固体(0.045g,31%)。熔点:183-185℃。MS(m/z):423.93(M+)。

[1342] 实施例196

[1343] 6-((5-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1344] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、2-(哌啶-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(0.122g,0.422mmol)、碳酸钾(0.156g,1.12mmol)、二噁烷(2.5ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)于微波照射(100W,100℃)下20min制备标题化合物。褐色固体(0.090g,63%)。熔点:133-135℃。MS(m/z):422.18(M^++1)。

[1345] 实施例197

[1346] 6-((5-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1347] 按照对实施例144所述的工序由实施例143(0.130g,0.397mmol)、氢化钠(0.014g,0.596mmol)、碘代乙烷(0.123g,0.794mmol)和DMF(3ml)制备标题化合物。黄色固体(0.065g,46%)。熔点:132-134℃。MS(m/z):356.03(M^++1)。

[1348] 实施例198

[1349] 6-((5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1350] 按照对实施例144所述的工序由实施例143(0.130g,0.397mmol)、氢化钠(0.014g,0.596mmol)、2-溴丙烷(0.097g,0.794mmol)和DMF(3ml)制备标题化合物。灰白色固体(0.050g,34%)。熔点:126-128℃。MS(m/z):370.24(M^++1)。

[1351] 实施例199

[1352] 6-((5-(1-异丁基-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1353] 按照对实施例144所述的工序由实施例143(0.130g,0.397mmol)、氢化钠(0.014g,0.596mmol)、1-溴-2-甲基丙烷(0.108g,0.794mmol)和DMF(3ml)制备标题化合物。浅绿色固体(0.070g,46%)。熔点:160-163℃。MS(m/z):384.10(M^++1)。

[1354] 实施例200

[1355] 1-(吡咯烷-1-基)-2-(4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酮

[1356] 向实施例155(0.056g,0.145mmol)于DMF(0.5ml)中的溶液添加N-乙基二异丙胺(0.018g,0.145mmol)和HATU(0.055g,0.145mmol)并搅拌5min。在环境温度下添加吡咯烷(0.020g,0.290mmol)并搅拌反应混合物12h。向反应混合物中加水并且用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的标题化合物(0.010g,16%)。熔点:136-138℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(dd,J=2.7Hz,1H),8.52(d,J=8.7Hz,1H),8.45(s,1H),8.37(d,J=7.7Hz,1H),8.20(s,1H),8.01(d,J=8.6Hz,1H),7.99(s,1H),7.83(m,2H),7.52(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.11(s,2H),5.11(s,2H),3.52(t,J=6.7Hz,2H),3.33(m,2H),1.93-1.77(m,4H)。

[1357] 实施例201

[1358] 6-((5-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1359] 按照对实施例144所述的工序由实施例143(0.130g,0.397mmol)、氢化钠(0.014g,0.596mmol)、2-溴乙基甲醚(0.110g,0.794mmol)和DMF(3ml)制备标题化合物。浅黄色固体(0.050g,33%)。熔点:162-164℃。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):8.90(d,J=3.5Hz,1H),8.30(d,J=8.6Hz,1H),8.13(m,4H),7.89(s,1H),7.86(d,J=8.9Hz,1H),7.54(d,J=8.7Hz,1H),7.41(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.07(s,2H),4.38(t,J=5.0Hz,2H),3.81(t,J=5.1Hz,2H),3.36(s,3H)。

[1360] 实施例202

[1361] N-苯基-3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-胺

[1362] 向中间产物14(0.10g,0.338mmol)和苯胺(0.047g,0.507mmol)于邻二甲苯(0.8ml)中的溶液添加叔丁醇钠(0.038g,0.405mmol)、三苯基膦(0.008g,0.033mmol)和醋酸钯(0.003g,0.169mmol)并脱气30min,并且加热反应混合物4h至120℃。通过硅藻土过滤反应混合物并且用乙酸乙酯洗涤,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的标题化合物(0.030g,25%)。熔点:237-239℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.72(s,1H),8.87(d,J=3.9Hz,1H),8.36(d,J=8.6Hz,1H),8.19(d,J=9.0Hz,1H),8.00(s,1H),7.98(d,J=8.1Hz,1H),7.73(m,3H),7.53(dd,J=8.0,4.2Hz,1H),7.26(m,2H),6.96(t,J=7.4Hz,1H),6.90(d,J=9.0Hz,1H),5.98(s,2H)。

[1363] 实施例203

[1364] 6-((5-苯氧基-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1365] 向中间产物14(0.10g,0.338mmol)和苯酚(0.031g,0.338mmol)于N-甲基吡咯烷酮(0.7ml)中的溶液添加叔丁醇钾(0.045g,0.405mmol)并且加热反应混合物至80℃并保持12h。用水淬灭反应混合物,用乙酸乙酯萃取,在硫酸钠上干燥并减压浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.040g,33%)。熔点:225-227℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.91(d,J=2.9Hz,1H),8.29(d,J=8.8Hz,1H),8.07(d,J=8.1Hz,1H),8.01(d,J=8.7Hz,1H),7.76(s,1H),7.67(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),7.47(m,3H),7.33(t,J=7.4Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=8.9Hz,1H),5.80(s,2H)。

[1366] 实施例204

[1367] 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1368] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物14(0.250g,0.845mmol)、4-氟-3-甲氧基羰基苯硼酸频哪醇酯(0.294g,0.422mmol)、醋酸钾(0.276g,2.81mmol)、二噁烷(4ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.050g,0.042mmol)制备标题化合物。灰白色固体(0.080g,23%)。

[1369] 实施例205

[1370] 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酸

[1371] 在环境温度下向实施例204(0.080g,0.193mmol)于甲醇(1ml)中的溶液添加水(1ml)中的氢氧化锂(0.075g,1.80mmol)和THF(2ml)并搅拌。12h后,使用0.5N HCl将pH调节至约7并过滤沉底的固体,用乙酸乙酯和石油醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.060g,78%)。所述酸用于下一步骤中,无需进一步纯化。

[1372] 实施例206

[1373] 2-氟-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1374] 向实施例205(0.060g,0.149mmol)中添加亚硫酰氯(0.8ml)并使其回流3h。移除过量亚硫酰氯;在0℃下向残留物中添加25%氨水(0.8ml)并搅拌15min。用碳酸氢钠溶液洗涤形成的沉淀并真空干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.020g,34%)。熔点:262-264℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(d,J=2.7Hz,1H),8.68(d,J=8.7Hz,1H),8.50(d,J=6.7Hz,1H),8.39(d,J=8.1Hz,2H),8.17(d,J=8.7Hz,1H),8.04(s,1H),8.02(d,J=8.6Hz,1H),7.89(s,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.78(s,1H),7.53(dd,J=8.2,3.9Hz,1H),7.49(d,J=9.7Hz,1H),6.21(s,2H)。

[1375] 实施例207

[1376] 2-氯-4-(3-((5,7-二氟喹啉-6-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1377] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物34(0.065g,0.196mmol)、中间产物35(0.070g,0.245mmol)、碳酸钾(0.090g,0.654mmol)、二噁烷(2ml)、水(0.3ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.018g,0.015mmol)于微波照射(100W,100℃)下30min制备标题化合物。褐色固体(0.020g,23%)。熔点:216-219℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.01(d,J=2.9Hz,1H),8.67(d,J=8.7Hz,1H),8.59(d,J=8.5Hz,1H),8.26(s,1H),8.20(d,J=8.6Hz,1H),8.18(s,1H),7.96(s,1H),7.77(d,J=10.9Hz,1H),7.69(s,1H),7.67(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),6.26(s,2H)。

[1378] 实施例208

[1379] 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮

[1380] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物14(0.200g,0.676mmol)、1-乙氧基乙烯基三(正丁基)锡烷(0.244g,0.676mmol)、三苯基膦(0.0284g,0.054mmol)、甲苯(3.8ml)和三(二亚苄基丙酮)钯(0)(0.028g,0.027mmol),接着进行酸水解制备标题化合物。褐色固体(0.080g,39%)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):8.92(d,J=3.0Hz,1H),8.49(d,J=8.5Hz,1H),8.15(m,3H),7.94(s,1H),7.87(d,J=8.6Hz,1H),7.43(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.15(s,2H),2.82(s,3H)。

[1381] 实施例209

[1382] 2-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)肼甲酰胺

[1383] 在环境温度下向实施例208(0.070g,0.230mmol)于乙醇(2ml)中的溶液添加醋酸钠(0.018g,0.230mmol)和氨基脲盐酸盐(0.026g,0.230mmol)并搅拌12h。浓缩反应混合物并且用重碳酸盐溶液、二氯甲烷洗涤残留物,并且在真空下干燥以获得呈黄色固体的标题化合物(0.040g,48%)。熔点:249-250℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.70(s,1H),8.88(d,J=2.8Hz,1H),8.54(d,J=8.9Hz,1H),8.45(d,J=8.9Hz,1H),8.37(d,J=8.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.81(dd,J=8.6,1.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.2,4.1Hz,1H),6.78(br s,2H),6.14(s,2H),2.35(s,3H)。

[1384] 实施例210

[1385] 4-(3-(苯并[d]噻唑-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-氯苯甲酰胺

[1386] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物38(0.150g,0.496mmol)、中间产物35(0.174g,0.620mmol)、碳酸钾(0.228g,1.65mmol)、二噁烷(3ml)、水(1ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.045g,0.039mmol)于微波照射(100W,100℃)下30min制备标题化合物。黄色固体(0.090g,43%)。熔点:238-240℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.38(s,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.32(s,1H),8.27(s,1H),8.25(d,J=8.2Hz,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.08(d,J=8.4Hz,1H),7.97(s,1H),7.69(s,1H),7.64(m,2H),6.18(s,2H)。

[1387] 实施例211

[1388] 2-(2-氟-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯基)

丙-2-醇

[1389] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、中间产物19(0.177g,0.634mmol)、碳酸钾(0.233g,1.68mmol)、二噁烷(3ml)、水(0.6ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.047g,0.040mmol)制备标题化合物。浅绿色固体(0.080g,38%)。熔点:85-89℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):9.59(s,1H),8.88(d,J=2.7Hz,1H),8.67(d,J=8.7Hz,1H),8.37(d,J=7.7Hz,1H),8.15(m,4H),7.83(m,2H),7.53(dd,J=8.1,4.0Hz,1H),6.21(s,2H),5.38(s,1H),1.51(s,6H)。

[1390] 实施例212

[1391] 2-氯-5-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺:

[1392] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、中间产物22(0.118g,0.422mmol)、碳酸钾(0.155g,1.12mmol)、DMF(8ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)获得呈灰白色固体的标题化合物(0.065g,46%)。熔点:241-244℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(dd,J=4.0,2.6Hz,1H),8.69(d,J=8.7Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.29(s,1H),8.26(dd,J=11.6,1.5Hz,1H),8.20(d,J=8.8Hz,1H),8.03(m,3H),7.83(dd,J=8.7,1.6Hz,1H),7.73(s,1H),7.67(d,J=8.3Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.22(s,2H)。

[1393] 实施例213

[1394] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶:

[1395] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物16(0.180g,0.571mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.215g,0.731mmol)、碳酸钾(0.260g,1.88mmol)、二噁烷(3.5ml)、水(0.8ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.052g,0.044mmol)制备标题化合物。黄色固体(0.165g,83%)。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):13.22(s,1H),8.48(d,J=8.7Hz,1H),8.18(s,1H),7.82(d,J=8.7Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.45(dt,J=9.2,4.2Hz,1H),6.02(s,2H)。

[1396] 实施例214

[1397] 2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1398] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物40(0.450g,1.45mmol)、中间产物35(0.511g,1.81mmol)、碳酸钾(0.668g,3.33mmol)、二噁烷(5ml)、水(1.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.134g,0.116mmol)于微波照射(100W,100℃)下45min制备标题化合物。灰白色固体(0.250g,40%)。熔点:140-143℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(dd,J=3.8,2.7Hz,1H),8.68(d,J=8.7Hz,1H),8.39(d,J=8.2Hz,1H),8.25(s,1H),8.20(m,2H),8.11(s,1H),8.00(d,J=8.9Hz,1H),7.94(s,1H),7.86(d,J=8.6Hz,1H),7.67(s,1H),7.60(d,J=8.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.4,4.2Hz,1H),6.73(q,J=6.7Hz,1H),2.25(d,J=7.0Hz,3H)。

[1399] 实施例215

[1400] 2-氯-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1401] 按照对实施例1所述的工序使用中间产物29(0.150g,0.508mmol)、中间产物35(0.179g,0.636mmol)、碳酸钾(0.234g,1.69mmol)、二噁烷(3ml)、水(1ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.047g,0.040mmol)并且于微波炉(100W,100℃)中45min制备标题化合物。灰白色固

体(0.095g,45%)。熔点:212-214℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(dd,J=4.1,2.8Hz,1H),8.73(s,1H),8.35(d,J=8.5Hz,1H),8.20(s,1H),8.18(d,J=7.6Hz,1H),8.13(d,J=8.1Hz,1H),8.01(m,3H),7.90(s,1H),7.83(d,J=8.7Hz,1H),7.62(s,1H),7.55(d,J=8.0Hz,1H),7.53(dd,J=8.6,4.5Hz,1H),5.78(s,2H)。

[1402] 实施例216

[1403] 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮肟

[1404] 在环境温度下向实施例208(0.060g,0.197mmol)于乙醇(1.3ml)中的溶液添加醋酸钠(0.016g,0.197mmol)和羟胺盐酸盐(0.013g,0.197mmol)并搅拌12h。浓缩反应混合物并且用重碳酸盐溶液、二氯甲烷洗涤残留物并且在真空下干燥以获得两种异构体的约9:1混合物。灰白色固体(0.030g,48%)。熔点:259-261℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):11.95(s,0.9H),11.28(s,0.1H),8.88(d,J=2.6Hz,1H),8.74(d,J=8.8Hz,0.1H),8.61(d,J=8.4Hz,0.1H),8.52(d,J=8.8Hz,0.9H),8.36(d,J=8.4Hz,0.9H),8.00(m,3H),7.81(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.1Hz,1H),6.24(s,0.2H),6.15(s,1.8H),2.74(s,0.3H),2.30(s,2.7H)。

[1405] 实施例217

[1406] 1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)乙酮O-甲基肟

[1407] 使用与对实施例216所述的工序相似的工序由实施例208(0.070g,0.230mmol)、乙醇(1.5ml)、醋酸钠(0.018g,0.230mmol)和甲氧基胺盐酸盐(0.019g,0.230mmol)制备呈两种异构体的约9.5:0.5混合物的标题化合物。灰白色固体(0.020g,26%)。熔点:155-157℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.6Hz,1H),8.61(d,J=8.8Hz,0.05H),8.55(d,J=8.8Hz,0.95H),8.36(d,J=8.4Hz,1H),8.02(m,3H),7.81(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.16(s,2H),4.01(s,2.85H),3.79(s,0.15H),2.32(s,2.85H),2.24(s,0.15H)。

[1408] 实施例218

[1409] N'-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)乙酰肼

[1410] 向实施例208(0.070g,0.230mmol)于乙醇(1.3ml)中的溶液添加乙酰肼(0.017g,0.230mmol)并使其回流4h。浓缩反应混合物并且用水、乙酸乙酯洗涤,并且在真空下干燥以获得呈两种异构体的约1:1混合物的标题化合物。浅黄色固体(0.035g,42%)。熔点:249-251℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):10.79(s,0.5H),10.76(s,0.5H),8.89(d,J=2.9Hz,1H),8.66(d,J=8.7Hz,0.5H),8.55(d,J=8.8Hz,0.5H),8.37(m,1.5H),8.20(d,J=9.0Hz,0.5H),8.01(m,2H),7.84(dt,J=9.0,1.8Hz,1H),7.54(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.20(s,1H),6.16(s,1H),2.39(s,3H),2.29(s,3H)。

[1411] 实施例219

[1412] 6-((5-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉:

[1413] 按照对实施例152所述的工序,使用中间产物14(0.150g,0.507mmol)、N-甲基哌嗪(0.076g,0.760mmol)、氟化铯(0.154g,1.01mmol)和DMF(4.5ml)制备标题化合物。褐色固体(0.023g,13%)。熔点:131-133℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.87(d,J=2.6Hz,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.15(d,J=9.3Hz,1H),7.99(d,J=8.6Hz,1H),7.93(s,1H),7.74

(d,J=8.5Hz,1H),7.53(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),7.05(d,J=9.4Hz,1H),5.89(s,2H),3.68(br.s,4H),2.42(br.s,4H),2.22(s,3H)。

[1414] 实施例220

[1415] N'-(1-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)亚乙基)异烟肼

[1416] 向实施例208(0.065g,0.214mmol)于乙醇(1.5ml)中的溶液添加异烟肼(0.050g,0.428mmol)并使其回流12h。浓缩反应混合物并且用水、乙酸乙酯洗涤残留物并且在真空下干燥以获得呈单一异构体和浅黄色固体的标题化合物(0.070g,77%)。熔点:239-241℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):11.24(s,1H),8.88(dd,J=4.1,2.5Hz,1H),8.77(s,2H),8.60(br s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,2H),8.02(d,J=8.8Hz,2H),7.82(d,J=7.1Hz,2H),7.71(m,1H),7.54(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.18(s,2H),2.55(s,3H)。

[1417] 实施例221

[1418] (-)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1419] 通过使用乙醇:CO_2(35:65)作为流量为70g/min的流动相在CHIRALPAK IA柱(250×30mm;5μ)上对外消旋化合物,即(±)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺(0.24g)进行制备型SFC分离来获得异构体。灰白色固体(0.095g)。e.e.96.84%。Rt:4.27min。(CHIRALPAK IA柱(250×4.6mm;5μ)使用乙醇:CO_2(40:60)作为流量为3.0ml/min的流动相)。熔点:202-203℃。$[\alpha]_D^{23}$:-427.30(c=1,$CHCl_3$)。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$+DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=3.2Hz,1H),8.43(d,J=8.6Hz,1H),8.15(d,J=6.1Hz,1H),8.14(s,1H),8.07(d,J=8.7Hz,1H),8.00(d,J=8.4Hz,1H),7.98(s,1H),7.91(m,2H),7.79(d,J=8.6Hz,1H),7.40(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),6.62(q,J=6.9Hz,1H),6.54(s,1H),6.12(s,1H),2.34(d,J=7.1Hz,3H)。

[1420] 实施例222

[1421] (+)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺

[1422] 通过使用乙醇:CO_2(35:65)作为流量为70g/min的流动相在CHIRALPAK IA柱(250×30mm;5μ)上对外消旋化合物,即(±)-2-氯-4-(3-(1-(喹啉-6-基)乙基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺(0.24g)进行制备型SFC分离来获得异构体。灰白色固体(0.035g)。e.e.96.21%。Rt:4.82min。(CHIRALPAK IA柱(250×4.6mm;5μ)使用乙醇:CO_2(40:60)作为流量为3.0ml/min的流动相)。熔点:200-202℃。^{1}H-NMR(δppm,$CDCl_3$,400MHz):8.90(d,J=2.8Hz,1H),8.46(d,J=8.6Hz,1H),8.16(m,2H),8.10(d,J=8.7Hz,1H),8.13-7.95(m,3H),7.92(d,J=7.1Hz,1H),7.81(d,J=8.7Hz,1H),7.42(dd,J=8.2,4.2Hz,1H),6.64(q,J=7.0Hz,1H),6.43(s,1H),5.87(s,1H),2.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1423] 实施例223

[1424] 4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)-2-(三氟甲基)苯甲酰胺:

[1425] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.200g,0.676mmol)、中间产物42(0.277g,0.879mmol)、碳酸钾(0.311g,2.25mmol)、二噁烷(4ml)、水(2ml)和四(三苯基膦)

钯(0)(0.062g,0.054mmol)于微波炉(100W,100℃)中45min制备标题化合物。褐色固体(0.035g,12%)。熔点:230-232℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.88(d,J=2.9Hz,1H),8.73(d,J=8.7Hz,1H),8.55(d,J=5.5Hz,1H),8.52(s,1H),8.35(d,J=8.1Hz,1H),8.28(d,J=8.8Hz,1H),8.05(m,3H),7.84(dd,J=10.2,1.4Hz,1H),7.72(d,J=8.6Hz,1H),7.70(s,1H),7.54(dd,J=8.3,4.3Hz,1H),6.24(s,2H)。

[1426] 实施例224

[1427] 6-((5-(4-氨甲酰基-3-氯苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物:

[1428] 向实施例108(0.100g,0.241mmol)于丙酮(0.6ml)中的溶液添加水(2ml)中的过硫酸氢钾(0.74g,1.20mmol)并且回流加热20h。用10%碳酸氢钠水溶液稀释混合物并且用二氯甲烷萃取,在无水硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈淡褐色固体的标题化合物(0.030g,29%)。熔点:182-183℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.71(d,J=8.8Hz,1H),8.55(d,J=6.1Hz,1H),8.52(d,J=9.1Hz,1H),8.29(s,1H),8.23(m,2H),8.12(s,1H),7.95-7.83(m,3H),7.67(s,1H),7.61(d,J=7.9Hz,1H),7.47(dd,J=8.4,6.2Hz,1H),6.24(s,2H)。

[1429] 实施例225

[1430] 2-氯-N-乙基-4-(3-(喹啉-6-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-5-基)苯甲酰胺盐酸盐

[1431] 在0℃下将HCl饱和的醚(1ml)添加到实施例119(0.020g,0.045mmol)于THF(1ml)中的溶液中,并搅拌15min。过滤形成的沉淀,用醚洗涤并且在真空下干燥以获得呈灰白色固体的标题化合物(0.012g,56%)。熔点:151-153℃。

[1432] 实施例226

[1433] 6-((5-(3-氯-4-(乙基氨甲酰基)苯基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉1-氧化物

[1434] 在环境温度下向实施例119(0.060g,0.135mmol)于二氯甲烷(1ml)中的溶液添加3-氯过氧化苯甲酸(0.46g,0.270mmol)并搅拌12h。用水稀释混合物,用二氯甲烷萃取,在硫酸钠上干燥有机层并浓缩。通过用甲醇:二氯甲烷作为洗脱液进行柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰色固体的标题化合物(0.016g,26%)。熔点:212-215℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):8.71(d,J=8.8Hz,1H),8.68(d,J=9.1Hz,1H),8.56(m,2H),8.30(d,J=1.5Hz,1H),8.24(m,2H),8.12(s,1H),7.93(d,J=8.6Hz,1H),7.86(dd,J=9.1,1.8Hz,1H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.48(dd,J=8.4,6.0Hz,1H),6.20(s,2H),3.28(m,2H),1.14(t,J=7.3Hz,3H)。

[1435] 实施例227

[1436] 6-((5-(1H-吡唑-4-基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)甲基)喹啉

[1437] 按照对实施例1所述的工序,使用中间产物14(0.100g,0.338mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯(0.088g,0.422mmol)、碳酸钾(0.155g,1.12mmol)、DMF(2ml)、水(0.5ml)和四(三苯基膦)钯(0)(0.031g,0.027mmol)于微波照射(100W,100℃)下45min制备标题化合物。褐色固体(0.025g,23%)。熔点:215-218℃。^{1}H-NMR(δppm,DMSO-d_6,400MHz):12.94(s,1H),8.88(dd,J

=4.1,1.5Hz,1H),8.47(d,J=8.7Hz,1H),8.36(d,J=7.7Hz,1H),8.13(s,1H),8.00(d,J=7.9Hz,1H),8.00(s,1H),7.79(m,2H),7.53(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),6.11(s,2H),2.56(s,3H)。

[1438] 生物学测定

[1439] 可通过许多药理学测定确认本发明化合物的药理学性质。以下阐述了可用根据本发明所述的化合物和/或其药学上可接受的盐进行的药理学测定。

[1440] 1.MET激酶测定方案

[1441] c-Met激酶活性的比色测定

[1442] 受体酪氨酸激酶c-Met是参与有助于肿瘤进展的若干细胞过程的异源二聚体跨膜糖蛋白。c-Met激酶结构域中酪氨酸残基的磷酸化对于其活性和所产生的下游效应至关重要。比色测定允许检测人重组Met激酶活化后磷酸化形式的生物素化肽。

[1443] MET激酶测定方案:

[1444] 应使用经改进的HTScan®Met激酶测定试剂盒(Cell Signalling Technology,Beverly,MA)测定c-Met激酶活性。所有培育均在室温下进行。简言之,向96孔板装有12.5μl经预稀释的目标化合物的每个孔添加12.5μl的4X反应混合剂(含有适量人Met激酶的DTT/激酶缓冲液)并培育5min。初次培育后,添加25μl/孔的2X ATP/生物素化肽并且再培育30min。通过添加50μl/孔的终止缓冲液(50mM EDTA,pH8.0)终止反应。然后将反应混合物(25μl/孔)转移到装有75μl dH_2O的经链霉亲和素涂覆的板(Perkin Elmer,Cat#4009-0010)上并培育60min。用200μl/孔的洗涤缓冲液(1×PBS,0.05%吐温-20)洗涤板。洗涤后,添加100μl/孔的磷酸-酪氨酸mAb(1:1000,在含有1%BSA的洗涤缓冲液中)并且培育60min。另一轮洗涤后,添加100μl/孔经铕标记的抗小鼠IgG(1:500,在含有1%BSA的洗涤缓冲液中)并且再培育30min。再次洗涤之后,添加100μl/孔的Delfia(R)增强液(Perkin Elmer,Cat#1244-105)并且培育45min。在340nm(激发)和615nm(发射)下用酶标仪(BMG Labtech.,Germany)测量荧光性,以计算抑制%。可使用Graphpad Prism(Graphpad software,San Diego CA)进一步分析生成的数据,以测定IC_{50}。

[1445] 结果:结果以1μM下c-Met的抑制%在表2中如下给出。

[1446] 表2

[1447]

化合物	抑制	IC 50	化合物	抑制	IC 50
实施例 2	A	+++	实施例 52	A	++++
实施例 6	A	+++	实施例 108	A	++++
实施例 8	A	+++	实施例 119	A	++++
实施例 9	A	+++	实施例 130	A	++++
实施例 13	A	+++	实施例 134	A	++++
实施例 14	A	++	实施例 137	A	++++
实施例 15	A	+++	实施例 221	A	+++
实施例 16	A	+++	实施例 222	B	+
实施例 21	B	+			
A=≥75 至 100 并且 B=≥50-<75%; ++++=≤50nm; +++=>50 至 ≤100nM; ++=>100-≤250 并且+=>251-≤1000nM。					

[1448] 对MKN-45增殖的抑制:根据以下方案使用高Met表达的人胃癌腺癌细胞系MKN-45进行细胞增殖测定:

[1449] 第1天:将细胞接种于完全生长培养基中的96孔板中。

[1450] 第2天:添加所需浓度的化合物。

[1451] 第5天:使用3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基溴化四氮唑(MTT)染料还原试验测定细胞活力。

[1452] 结果:结果以1μM(表3)、0.1μM(表3A)下MKN-45增殖的抑制%和GI_{50}值在表4中如下给出。

[1453]

表 3：抑制%

化合物	1uM	化合物	1uM	化合物	1uM	化合物	1uM
实施例 1	C	实施例 70	D	实施例 97	C	实施例 141	A
实施例 18	D	实施例 71	C	实施例 98	B	实施例 147	D
实施例 19	D	实施例 73	B	实施例 99	B	实施例 148	D
实施例 22	D	实施例 74	B	实施例 102	A	实施例 150	D
实施例 23	D	实施例 75	D	实施例 104	A	实施例 151	B
实施例 24	D	实施例 76	B	实施例 105	D	实施例 167	C
实施例 25	D	实施例 77	B	实施例 106	A	实施例 180	C
实施例 47	B	实施例 78	B	实施例 110	B	实施例 181	A
实施例 48	A	实施例 79	B	实施例 111	A	实施例 182	C
实施例 49	C	实施例 80	C	实施例 114	B	实施例 184	D
实施例 51	D	实施例 81	A	实施例 115	A	实施例 185	D
实施例 56	D	实施例 84	D	实施例 116	A	实施例 186	D
实施例 58	D	实施例 85	A	实施例 117	A	实施例 190	D
实施例 59	B	实施例 86	A	实施例 118	A	实施例 191	C
实施例 60	D	实施例 87	D	实施例 120	C	实施例 192	D
实施例 61	A	实施例 88	D	实施例 121	D	实施例 193	B

[1454]

实施例 62	A	实施例 89	D	实施例 122	D	实施例 194	B
实施例 63	B	实施例 90	A	实施例 124	B	实施例 195	B
实施例 64	C	实施例 91	B	实施例 125	D	实施例 196	D
实施例 65	D	实施例 92	D	实施例 127	A	实施例 212	C
实施例 66	C	实施例 93	C	实施例 137	B	实施例 225	B
实施例 67	13.83	实施例 94	D	实施例 138	A	实施例 226	D
实施例 68	D	实施例 95	B	实施例 139	D	实施例 227	D
实施例 69	D	实施例 96	D	实施例 140	A		
D=<25%，C=≥25-<50%，B=≥50-<75%，A=≥75 至 100%							

[1455]

表 3A

化合物	抑制	化合物	抑制	化合物	抑制
实施例 47	D	实施例 95	D	实施例 182	D
实施例 48	D	实施例 96	D	实施例 183	D
实施例 49	D	实施例 97	C	实施例 184	D
实施例 51	D	实施例 98	C	实施例 185	D
实施例 52	D	实施例 99	B	实施例 186	D
实施例 55	D	实施例 102	B	实施例 187	A
实施例 56	D	实施例 103	D	实施例 188	A
实施例 58	D	实施例 104	B	实施例 190	D
实施例 59	D	实施例 105	D	实施例 191	C
实施例 60	D	实施例 106	D	实施例 192	D
实施例 61	A	实施例 107	D	实施例 193	D
实施例 62	A	实施例 108	B	实施例 194	D
实施例 63	D	实施例 109	A	实施例 195	C
实施例 64	D	实施例 110	B	实施例 196	D
实施例 65	D	实施例 111	D	实施例 197	C

[1456]

实施例 66	D	实施例 113	A	实施例 198	D
实施例 67	D	实施例 114	B	实施例 199	D
实施例 68	D	实施例 115	D	实施例 200	D
实施例 69	D	实施例 116	D	实施例 201	D
实施例 70	D	实施例 117	B	实施例 202	D
实施例 71	D	实施例 118	D	实施例 203	D
实施例 72	D	实施例 119	A	实施例 212	A
实施例 73	A	实施例 120	A	实施例 206	B
实施例 74	B	实施例 121	A	实施例 207	A
实施例 75	D	实施例 122	D	实施例 209	A
实施例 76	A	实施例 123	B	实施例 210	A
实施例 77	B	实施例 124	A	实施例 214	A
实施例 78	B	实施例 125	D	实施例 215	D
实施例 79	D	实施例 126	A	实施例 216	D
实施例 80	D	实施例 127	A	实施例 217	B
实施例 81	B	实施例 130	A	实施例 218	D
实施例 84	D	实施例 133	A	实施例 219	D
实施例 85	D	实施例 134	B	实施例 220	D
实施例 86	D	实施例 135	D	实施例 221	B
实施例 87	A	实施例 137	A	实施例 222	C
实施例 88	D	实施例 138	C	实施例 223	A
实施例 89	A	实施例 139	B	实施例 224	C
实施例 90	B	实施例 140	A	实施例 225	A
实施例 91	C	实施例 141	A	实施例 226	D
实施例 92	D	实施例 142	A	实施例 227	C
实施例 93	C	实施例 180	D		
实施	B	实施例	D		

例 94		181			
D=<25%，C=≥25-<50%，B=≥50-<75%，A=≥75 至 100%					

[1457]

表 4

化合物	GI50(nM)	IC50(nM)	化合物	GI50(nM)	IC50(nM)
实施例 2	E	-	实施例 108	A	A’
实施例 4	C	-	实施例 119	A	A’
实施例 6	C	-	实施例 130	A	A’
实施例 8	E	-	实施例 133	A	
实施例 9	B	B’	实施例 134	A	A’
实施例 14	B	B’	实施例 137	A	A’
实施例 15	B	B’	实施例 142	B	-
实施例 16	A	A’	实施例 143	B	-
实施例 21	C	-	实施例 144	B	-
实施例 22	E	-	实施例 146	B	B’
实施例 26	D	-	实施例 152	C	-
实施例 27	B	-	实施例 157	D	-
实施例 28	C	-	实施例 164	B	B‘
实施例 30	C	-	实施例 168	C	-
实施例 31	C	-	实施例 169	D	-
实施例 32	D	-	实施例 170	D	-
实施例 33	C	-	实施例 171	C	-
实施例	D	-	实施例	D	-

[1458]

[1459]

34			172		
实施例35	B	-	实施例173	D	-
实施例36	B	-	实施例175	C	-
实施例37	A	-	实施例176	D	-
实施例38	D	-	实施例177	D	-
实施例39	B	-	实施例179	C	-
实施例40	D	-	实施例187	A	-
实施例41	B	-	实施例188	B	-
实施例43	A	B’	实施例207	A	-
实施例44	B	-	实施例209	A	-
实施例45	B	-	实施例210	A	-
实施例46	A	B’	实施例211	C	-
实施例52	A	A’	实施例214	A	-
实施例55	B	-	实施例221	A	-
实施例61	A	-	实施例222	C	-
实施例62	A	-			-
A=A’=≤50; B=B’=>50 至≤150; C=>150-≤500; D=>500-≤1000 且 E=>1000(nM)					

[1460] 在MKN-45细胞中对c-Met激酶磷酸化的抑制:MKN45细胞是具有组成型激活c-Met激酶的“嗜c-Met”细胞的原型,所述组成型激活c-Met激酶与在c-Met激酶活性调节异常的胃癌或肝细胞癌患者小团体中所观察到的相似。根据下列方案使用基于细胞的ELISA测定法测定对Met磷酸化的抑制:

[1461] 第1天:将MKN-45细胞接种于完全生长培养基中的96孔板中。

[1462] 第2天:向板中添加所需浓度的抑制剂并且培育1h,随后溶解。

[1463] 将溶解产物转移到涂有抗cMet受体抗体的NUNC Maxisorp板中。使用磷酸酪氨酸mAb和HRP标抗小鼠IgG分别作为一级抗体和二级抗体。在450nM下用酶标仪(BMG Labtech.,

Germany)测量光密度。对该细胞系中c-Met磷酸化的抑制表明在诊断患有由异常c-Met激酶信号引起的癌症的患者中试验化合物的治疗潜力。

[1464] 结果:结果以IC50值在表4中如上所提供。

[1465] 在NCI-H441细胞中对c-Met激酶磷酸化的抑制:根据下列方案使用基于细胞的ELISA测定法测定对Met磷酸化的抑制:

[1466] 第1天:将NCI-H441细胞接种于完全生长培养基中的96孔板中。

[1467] 第2天:向板中添加所需浓度的抑制剂,培育1h,随后溶解。将溶解产物转移到涂有抗cMet受体抗体的NUNC Maxisorp板中。使用磷酸酪氨酸mAb和HRP标抗小鼠IgG分别作为一级抗体和二级抗体。在450nM下用酶标仪(BMG Labtech.,Germany)测量光密度。化合物有效抑制了NCI-H441、非小细胞肺癌源性细胞中的c-Met激酶磷酸化,表明在有突变体kras的肺癌患者中的治疗潜力。

[1468] 结果:结果以IC50值在下表5中给出。

[1469]

表 5	
化合物	IC50
实施例 146	+++
实施例 14	++
实施例 15	++
实施例 52	+
实施例 108	+
实施例 119	+
实施例 139	+

[1470]

实施例 134	+
实施例 137	+
+=≤10; ++'=>10 至≤50+++=>50-≤100(nM)	

[1471] 在MKN-45或NCI-H441细胞中对Akt磷酸化的抑制:Akt是受c-Met激酶通过PI3K途径调节的丝氨酸-苏氨酸激酶和下游标记。一经磷酸化,Akt就调节包括细胞存活和生长在内的多个终端过程。用0-1000nM的试验化合物处理细胞,溶解并且在10%SDS-PAGE上分离蛋白质。分离后,将蛋白质转移到硝化纤维素膜上并且在用pAkt S473mAb(一级)和兔抗小鼠Ab(二级)培育后通过化学发光进行检测。使用ImageJ 1.42q(NIH,USA)测定带强度并归一化为肌动蛋白(负载对照)。

[1472] 结果:结果以IC50值在下表6中提供。

[1473]

表 6 AKT 磷酸化		
化合物	MKN-45 (IC50-nM)	NCI-H441 (IC50-nM)
实施例 146	-	B
实施例 15	D	A
实施例 52	C	A
实施例 108	A	A
实施例 119	A	A
实施例 130	C	B
实施例 134	A	A
A=≤25; B=>25 至≤50, C=>50-≤100, D=>100-≤200(nM)		

[1474] 6.在MKN-45细胞中对细胞凋亡的诱导:用荧光法测量对半胱天冬酶3的诱导。用所需浓度的化合物培育细胞24h。培育后,收获细胞并计数。使用每个孔数量相等的活细胞(0.3×10^6个细胞)测定半胱天冬酶3活性。使用来自Millipore的半胱天冬酶3试剂盒测定表现为半胱天冬酶3水平升高的细胞凋亡增多。将数据表示成最大响应的百分比(100%)。本发明的化合物依赖于剂量诱导MKN-45细胞中表现为半胱天冬酶3活性增强的细胞凋亡。

[1475] 结果:结果以3μM下的诱导百分比在下表7中提供。

[1476]

表 7	
化合物	MKN-45 细胞中的细胞凋亡
实施例 15	A
实施例 52	A
实施例 108	A
实施例 119	A
实施例 130	B
实施例 134	A
B=≤50, A=>50 至 100%	

[1477] 7.在MDA-MB-231细胞中对HGF诱导的Met磷酸化的抑制:MDA-MB-231是具有高c-Met表达水平的乳腺癌细胞系。在这些细胞中Met激酶的活化仅出现在添加其天然配体肝细胞生长因子(HGF)之后。与酶的胞外结构域结合时,其触发酪氨酸残基磷酸化并且调节若干下游事件,例如细胞增殖。根据下列方案,使用高Met表达的细胞系(MDA-MB-231)进行细胞增殖测定:

[1478] 第1天:将细胞接种于完全生长培养基中的96孔板中。

[1479] 第2天:将培养基替换为含有0.04%BSA的饥饿培养基。

[1480] 第3天:添加所需浓度的抑制剂和HGF(50ng/ml)。

[1481] 第5天:使用3-[4,5-二甲基噻唑-2-基]-2,5-二苯基溴化四氮唑(MTT)染料还原试验测定细胞活力。

[1482] 所测试的本发明化合物有效抑制了MDA-MB-231细胞中HGF诱导的Met磷酸化,从而暗示了其在调节乳腺癌的HGF/Met轴中的作用。

[1483] 结果:结果以IC50值在下表8中提供。

[1484]

表 8	
化合物	HGF 刺激的 Met 磷酸化
实施例 15	+
实施例 108	+
实施例 119	+
实施例 130	+
实施例 134	++
+=≤10; ++=>10 至≤50nM	

[1485] 尽管已参照特定实施方案描述了本发明,但是应了解,这些实施方案仅仅是为了说明本发明的原理和应用。因此应了解,在不背离上文和所附权利要求所述的本发明精神和范围的前提下,可对示例性实施方案做许多修改并且可设计出其它排列方式。

[1486] 本申请中引用的所有出版物和专利和/或专利申请以引用的方式并入,就如同特别且单独地指出将每个单独的出版物或专利申请以引用的方式并入本文的程度一般。