

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680053408.9

[43] 公开日 2009 年 3 月 18 日

[11] 公开号 CN 101389324A

[22] 申请日 2006.12.19

[21] 申请号 200680053408.9

[30] 优先权

[32] 2005.12.23 [33] US [31] 60/753,383

[86] 国际申请 PCT/US2006/062289 2006.12.19

[87] 国际公布 WO2007/076348 英 2007.7.5

[85] 进入国家阶段日期 2008.8.25

[71] 申请人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72] 发明人 杰里·L·亚当斯

尼古拉斯·D·亚当斯

杰弗里·M·阿克斯滕

阿米塔·M·乔达里

达什扬特·达纳克 滨嶋俊裕

肯尼思·A·纽兰德

辛西娅·A·帕里什

玛莎·A·萨庞

多明戈斯·J·席尔瓦 唐 军

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元

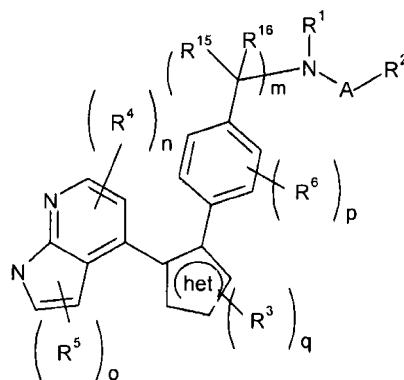
权利要求书 7 页 说明书 156 页

[54] 发明名称

AURORA 激酶的氮杂吡啶抑制剂

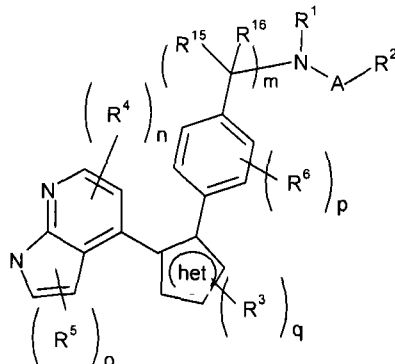
[57] 摘要

本发明涉及式(I)所代表的化合物及药学上可接受的盐。本发明的化合物抑制 Aurora 激酶，它们特别适于治疗大量疾病包括实体瘤肿瘤和血液癌症。



I

1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中



代表 5-元杂芳环部分;

A 为 $>C=Y$ 或 $>S(O)_x$, 其中 Y 为 O、S 或 $N-R^1$; 其中 x 为 1 或 2;

R^1 独立地为 H、 C_1-C_3 -烷基或环丙基;

R^2 为 H、 C_1-C_6 烷基、卤素- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基- C_1-C_6 -烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基甲基、羟基、 $-(CH_2)_y-Ar-(R^7)_z$ 或 NR^8R^9 , 条件是当 A 为 $S(O)_x$ 时, R^2 不为 H; 其中 y 为 0、1 或 2; 和 z 为不大于在 Ar 上可取代的位置的数目的非负整数;

Ar 为苯基或杂芳基;

R^3 独立地为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、卤素- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、氨基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_6 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_6 -烷基、 $-(CH_2)_w-R^{10}$; 其中 w 为 1 或 2;

R^4 独立地为 C_1-C_6 -烷基、卤素、卤素- C_1-C_6 -烷基或 $Ar-(R^7)_z$;

R^5 独立地为 C_1-C_6 -烷基、卤素、卤素- C_1-C_6 -烷基、 $Ar-(R^7)_z$ 、 $-(CH_2)_aNR^{13}R^{14}$ 、 $-Ar-(CH_2)_aNR^{13}R^{14}$ 、 $-A'-NR^1-(CH_2)_b-A''$ 、 $-CH_2CH_2C(O)-A'''$ 或 $-Ar'-(C(O)(CH_2)_aNR^{13}R^{14})_c$;

其中 A' 为 $C(O)$ 或 CH_2 ; A'' 为 H、 $NR^{13}R^{14}$ 、 C_1-C_6 -烷硫基、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-SO_2CH_3$ 或 $-OH$; A''' 为 $-OH$ 、 C_1-C_6 -烷氧基或 $-NR^{13}R^{14}$; 以及 Ar' 为 5-或 6-元

杂环烷基环;

其中 a 独立地为 0、1 或 2; b 为 1、2 或 3, 条件是当 b 为 1 时, A' 为 H; 和 c 为 0 或 1;

R⁶ 和每个 R⁷ 每个独立地为卤素、氰基、硝基、C₁-C₆-烷基、COOH、C₁-C₆-烷基羰基、C₁-C₆-烷基-羰基-C₁-C₆-烷基、氨基、C₁-C₆-烷基氨基、二-C₁-C₆-烷基氨基、氨基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₆-烷基、二-C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₆-烷基、OH、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、杂芳基或苯基;

R⁸ 为 H 或 C₁-C₆-烷基;

R⁹ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)_y-Ar-(R⁷)_z; 或 R⁸ 和 R⁹ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环: C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基或 OH;

R¹⁰ 为杂环烷基、Ar-(R⁷)_z、COOH 或 C(O)-NR¹¹R¹²;

R¹¹ 为 H 或 C₁-C₃-烷基;

R¹² 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₃-烷基或羟基-C₁-C₃-烷基; 或 R¹¹ 和 R¹² 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环: C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基或羟基;

R¹³ 为 H、C₁-C₆-烷基或羟基-C₁-C₆-烷基;

R¹⁴ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氨基或 SO₂CH₃; 或 R¹³ 和 R¹⁴ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环: C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基或 OH; 和

R¹⁵ 和 R¹⁶ 每个独立地为 H、C₁-C₆-烷基或卤素, 或 R¹⁵ 和 R¹⁶ 与和它们相连的碳原子一起形成环丙基、C=O、C=S 或 C=NR¹;

m 为 0 或 1;

n、o 和 q 每个独立地为 0、1 或 2; 和

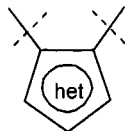
p 为 0、1、2、3 或 4。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 m 为 0。

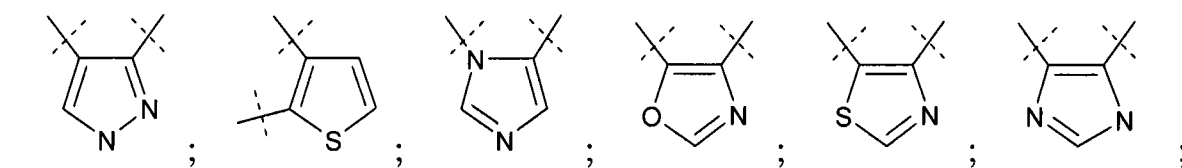
3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 n 为 0; p 为 0、1 或 2, 并且每个 R⁶ 独立地为卤素、氰基、硝基、C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基羰

基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、OH、卤素- C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷氧基。

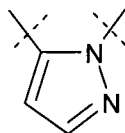
4. 权利要求 3 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 p 为 0 和



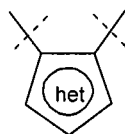
为



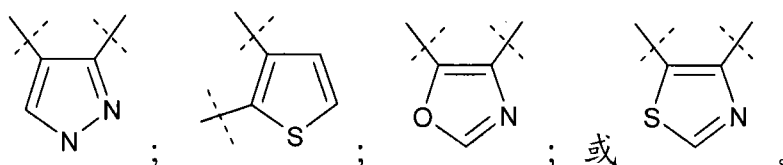
或



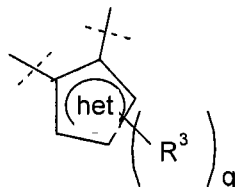
5. 权利要求 4 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 q 为 0 或 1，和 R^3 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、卤素- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、 $-(CH_2)_w-R^{10}$ ，其中 w 为 1 或 2， R^{10} 为杂环烷基、 $Ar-(R^7)_z$ 、COOH 或 $C(O)-NR^{11}R^{12}$ ，其中 R^{11} 为 H 或 C_1 - C_3 -烷基； R^{12} 为 H、 C_1 - C_6 -烷基、卤素- C_1 - C_3 -烷基或羟基- C_1 - C_3 -烷基；或 R^{11} 和 R^{12} 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环： C_1 - C_6 -烷基、卤素、氨基、氰基、 C_1 - C_6 -烷氧基或羟基；和

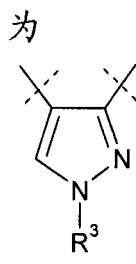


为



6. 权利要求 5 的化合物或其药学上可接受的盐，其中：





7. 权利要求 6 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、卤素- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、 $-(CH_2)_w-R^{10}$, 其中 w 为 1 或 2, R^{10} 为杂环烷基、 $Ar-(R^7)_z$ 、 $COOH$ 或 $C(O)-NR^{11}R^{12}$, 其中 R^{11} 为 H 或 C_1 - C_3 -烷基; R^{12} 为 H、 C_1 - C_6 -烷基、卤素- C_1 - C_3 -烷基或羟基- C_1 - C_3 -烷基; 或 R^{11} 和 R^{12} 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环: C_1 - C_6 -烷基、卤素、氨基、氰基、 C_1 - C_6 -烷氧基或羟基;

8. 权利要求 7 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 H, R^2 为 C_1 - C_6 -烷基、氟代- C_1 - C_6 -烷基、苯基、噻吩基甲基、 C_3 - C_6 -环烷基、卤代苯基、氰基苯基、三氟甲基苯基、苄基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、N-甲基吡咯基或 NR^8R^9 , 其中 R^8 为 H 或 C_1 - C_6 -烷基和 R^9 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、苯基、卤代苯基、氰基苯基、甲苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、联苯基、苄基、吡咯基、吡啶基、噻唑基或噻吩基, 或 R^8 和 R^9 与和它们相连的氮原子一起形成吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉基-1,1-二氧化物、吡咯烷基、羟基吡咯烷基或哌啶基;

R^3 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氟异丙基、甲氧基苄基、羟乙基、羟基丙基、乙酸、乙酰胺、吗啉基氧代乙基、甲氧基苯乙酰胺、羟乙基乙酰胺或二羟基丙基;

R^4 为 C_1 - C_6 -烷基、卤素或二甲基氨基甲基苯基; n 为 0 或 1; 和

R^5 为乙酰苯胺基、二甲基氨基甲基苯基、甲基氨基甲基苯基、吗啉代甲基苯基、吡咯烷基甲基苯基、乙基(2-羟乙基)氨基甲基苯基、2-羟乙基-1-哌嗪基甲基苯基、羟基甲基苯基、4-甲基-1-哌嗪基嘧啶基、吗啉代乙基氨基甲基、羟乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基羰基四氢吡啶基、四氢吡啶基、吗啉代吡啶基、吗啉代羰基四氢吡啶基、甲基磺酰基乙基氨基甲基、4-甲基哌嗪基丙基氨基甲基、 $-CH_2CH_2C(O)-A'''$, 其中 A''' 为 C_1 - C_2 -烷氧基、OH 或 4-甲基哌嗪基; 或

R^5 为 $-C(O)NH(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 与和它们相连的氮原子一起形成 N-吗啉代、N-硫吗啉代、哌嗪基、4-甲基哌嗪基或 $-SCH_3$; 其中 r 为 2 或 3。

9. 选自下列的化合物,

N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -苯基脲;

N -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -乙基脲;

N' -[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -乙基脲;

N' -[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N' -[4-(4-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N,N-二甲基- N' -[4-(1-甲基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

N' -(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-

乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N,N-二乙基-N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)脲;

N'-{4-[1-乙基-4-(2-{3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-(4-{4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲; 和

N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 9 的化合物, 其为 N'-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 9 的化合物, 其为 N'-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求 9 的化合物, 其为 N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯

基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求 9 的化合物, 其为 N'-{4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求 9 的化合物, 其为 N-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-乙基脲或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 9 的化合物, 其为 N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲或其药学上可接受的盐。

16. 组合物, 其包括(a)权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐; 和 (b) 至少一种药学上可接受的赋形剂。

17. 治疗癌症的方法, 包括给药于需要该治疗的患者权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐。

18. 权利要求 17 的方法, 其中癌症为实体瘤肿瘤或血液癌症。

19. 权利要求 18 的方法, 其中实体瘤肿瘤为肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、黑素瘤和胰腺癌。

20. 权利要求 18 的方法, 其中血液癌症为白血病、B-细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病或慢性髓性白血病。

AURORA 激酶的氮杂吡啶抑制剂

发明背景

本发明涉及氮杂吡啶化合物、其组合物和药物，以及使用它们的治疗方法。这些氮杂吡啶抑制 Aurora 激酶。

蛋白激酶通过转移 ATP-Mg^{2+} 的 γ -磷酸来催化蛋白中的羟基氨基酸侧链的磷酸化，形成丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸的单-磷酸酯。研究表明，蛋白激酶是许多细胞功能的关键调节者，所述的细胞功能包括信号转导、转录调节、细胞运动性和细胞分裂。也已指出若干致癌基因编码蛋白激酶，表明激酶在肿瘤生成中可能起一定的作用。

基于它们磷酸化的氨基酸残基，酶的蛋白激酶家族通常分为两种主要的亚家族：蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶。在大量病状如类风湿性关节炎、银屑病、感染性休克、骨丢失、许多癌症以及其它增殖性疾病中，已经涉及到或怀疑与异常的蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶活性有关。酪氨酸激酶在细胞调节中同样起着非常重要的作用。这些激酶包括若干分子如生长因子和激素的受体，包括表皮生长因子受体、胰岛素受体、血小板衍生的生长因子受体。研究表明，许多酪氨酸激酶是跨膜蛋白，它们的受体区域位于细胞外并且它们的激酶区域在细胞内。因此，两种激酶亚家族及其它们的信号转导途径是药物设计的重要靶标。

自从 1997 年发现了丝氨酸/苏氨酸激酶的哺乳动物 Aurora 家族，丝氨酸/苏氨酸激酶的哺乳动物 Aurora 家族与肿瘤发生密切相关。已知的三个哺乳动物家族成员 Aurora-A (“2”)、B (“1”) 和 C (“3”) 是高度同源的蛋白，其是造成染色体分离、有丝分裂纺锤体功能和胞质分裂的原因。Aurora 表达在静止细胞中是低的或检测不到，在周期细胞的 G2 期和有丝分裂期表达和活性达到峰值。在哺乳动物细胞中，Aurora A 和 B 激酶的推荐底物包括组蛋白 H3、CENP-A、肌球蛋白 II 调节轻链、蛋白质磷酸酶 1、TPX2、INCENP、p53 和存活素，它们中许多是细胞分裂所需。

已报道了 Aurora 激酶在大量人肿瘤中过表达。已检测出在结肠直肠癌、

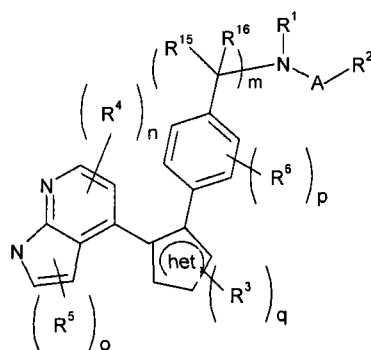
卵巢癌和胰腺癌和在浸润性导管乳腺癌中 Aurora-A 表达提高。也已报道在肾肿瘤、子宫颈肿瘤、成神经细胞瘤、黑素瘤、淋巴瘤、胰腺肿瘤和前列腺肿瘤细胞系中有高水平的 Aurora-A。在人膀胱癌中观察到 Aurora-A 的扩增/过表达, 并且 Aurora-A 的扩增与非整倍性和攻击性临床行为有关。而且, Aurora-A 基因座(locus)(20q13)的扩增与患有淋巴节阴性(node-negative)乳腺癌的患者的较差的预后有关。此外, 报道了等位基因变体(在氨基酸位置 31 为异亮氨酸)为低渗透率肿瘤-敏感性基因, 并显示出比苯丙氨酸-31 变体更高的转化能力, 并且其与重病和(肿瘤)转移性疾病的风险增加有关。类似于 Aurora A, Aurora-B 也高度表达于多种人肿瘤细胞系包括白血病细胞中。Aurora-B 的水平作为在原发性结肠直肠癌中的 Duke's 阶段的函数增加。Aurora-C(其通常仅在生殖细胞中被发现)也在大部分的原发性结肠直肠癌和各种肿瘤细胞系包括宫颈腺癌和乳腺癌细胞中过表达。

已表明 Aurora 激酶活性的抑制剂在体外阻断有丝分裂, 引起细胞周期缺陷和最终的细胞死亡。因此, 在体内, Aurora 激酶抑制剂应当可减缓肿瘤生长, 并引起退化。例如, Hauf 等人描述了一种 Aurora B 抑制剂(Hesperadin), 该抑制剂会产生染色体分离的缺陷和胞质分裂的阻断, 因此导致多倍性 [Hauf, S 等人, JCB 161(2), 281-294 (2003)]。Ditchfield 等人已描述一种等效的 Aurora A 和 B 的抑制剂(ZM447439), 其可引起染色体排列、染色体分离和胞质分裂的缺陷 [Ditchfield, C.等人, JCB 161(2), 267-280 (2003)]。而且, 该作者表明增殖细胞(但不是细胞周期阻滞细胞)对抑制剂敏感。最近报道了有效的 Aurora A 和 B 抑制剂在小鼠和大鼠异种移植物模型中的效果 [Harrington, E.A.等人, Nature Medicine 10(3), 262-267, (2004)]。这些结果证实了抑制 Aurora 激酶可提供治疗增殖性疾病如癌症的治疗窗(参见 Nature, Cancer Reviews, Vol.4, p927-936, Dec. 2004, 由 N. Keen 和 S Taylor 所写的综述)。

考虑到现有技术的教导, 需要发现激酶活性的抑制剂, 特别是抑制 Aurora 激酶活性的化合物。

发明概述

第一方面, 本发明为式(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐:



I

其中:



代表 5-元杂芳环部分;

A 为 $>C=Y$ 或 $>S(O)_x$, 其中 Y 为 O、S 或 $N-R^1$; 其中 x 为 1 或 2;

R^1 独立地为 H、 C_1-C_3 -烷基或环丙基;

R^2 为 H、 C_1-C_6 烷基、卤素- C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基- C_1-C_6 -烷基、氨基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基甲基、羟基、 $-(CH_2)_y-Ar-(R^7)_z$ 或 NR^8R^9 , 条件是当 A 为 $S(O)_x$ 时, R^2 不为 H; 其中 y 为 0、1 或 2; 和 z 为不大于在 Ar 上可取代的位置的数目的非负整数;

Ar 为苯基或杂芳基;

R^3 独立地为 H、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、卤素- C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、氨基- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_6 -烷基、二- C_1-C_6 -烷基氨基- C_1-C_6 -烷基、 $-(CH_2)_w-R^{10}$; 其中 w 为 1 或 2;

R^4 独立地为 C_1-C_6 -烷基、卤素、卤素- C_1-C_6 -烷基或 $Ar-(R^7)_z$;

R^5 独立地为 C_1-C_6 -烷基、卤素、卤素- C_1-C_6 -烷基、 $Ar-(R^7)_z$ 、 $-(CH_2)_aNR^{13}R^{14}$ 、 $-Ar-(CH_2)_aNR^{13}R^{14}$ 、 $-A'-NR^1-(CH_2)_b-A''$ 、 $-CH_2CH_2C(O)-A'''$ 或 $-Ar'-(C(O)(CH_2)_aNR^{13}R^{14})_c$;

其中 A' 为 $C(O)$ 或 CH_2 ; A'' 为 H、 $NR^{13}R^{14}$ 、 C_1-C_6 -烷硫基(thioalkyl)、 C_1-C_6 -烷氧基、 $-SO_2CH_3$ 或 $-OH$; A''' 为 $-OH$ 、 C_1-C_6 -烷氧基或 $-NR^{13}R^{14}$; 以及 Ar' 为 5-或 6-元杂环烷基环;

其中 a 独立地为 0、1 或 2; b 为 1、2 或 3, 条件是当 b 为 1 时, A'' 为 H; 和 c 为 0 或 1;

R^6 和每个 R^7 每个独立地为卤素、氰基、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 $COOH$ 、 C_1-C_6 -

烷基羰基、C₁-C₆-烷基-羰基-C₁-C₆-烷基、氨基、C₁-C₆-烷基氨基、二-C₁-C₆-烷基氨基、氨基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₆-烷基、二-C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₆-烷基、OH、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、杂芳基或苯基；

R⁸ 为 H 或 C₁-C₆-烷基；

R⁹ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)_y-Ar-(R⁷)_z；或 R⁸ 和 R⁹ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基或 OH；

R¹⁰ 为杂环烷基、Ar-(R⁷)_z、COOH 或 C(O)-NR¹¹R¹²；

R¹¹ 为 H 或 C₁-C₃-烷基；

R¹² 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₃-烷基或羟基-C₁-C₃-烷基；或 R¹¹ 和 R¹² 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基或羟基；

R¹³ 为 H、C₁-C₆-烷基或羟基-C₁-C₆-烷基；

R¹⁴ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氨基或 SO₂CH₃；或 R¹³ 和 R¹⁴ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基或 OH；和

R¹⁵ 和 R¹⁶ 每个独立地为 H、C₁-C₆-烷基或卤素，或 R¹⁵ 和 R¹⁶ 与和它们相连的碳原子一起形成环丙基、C=O、C=S 或 C=NR¹；

m 为 0 或 1；

n、o 和 q 每个独立地为 0、1 或 2；和

p 为 0、1、2、3 或 4。

在另一方面，本发明为组合物，其包括式(I)所代表的化合物，或其盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物。

在另一方面，本发明为治疗细胞增殖疾病的方法，所述方法包括给药于需要该治疗的患者式 I 所代表的化合物或其盐。

在另一方面，本发明为一种方法，所述方法包括给药于需要该治疗的患者有效量的包括(a)式(I)所代表的化合物，或其盐，以及(b)至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物的步骤。

在另一方面, 本发明涉及化合物 N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

在另一方面, 本发明涉及组合物, 其包括 N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐; 和(b)至少一种药学上可接受的赋形剂。

在另一方面, 本发明涉及治疗癌症的方法, 所述方法包括给药于需要该治疗的患者 N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐。

在另一方面, 本发明涉及治疗癌症的方法, 所述方法包括给药于需要该治疗的患者有效量的包括 N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲或其药学上可接受的盐; 和(b)至少一种药学上可接受的赋形剂的组合物的步骤。

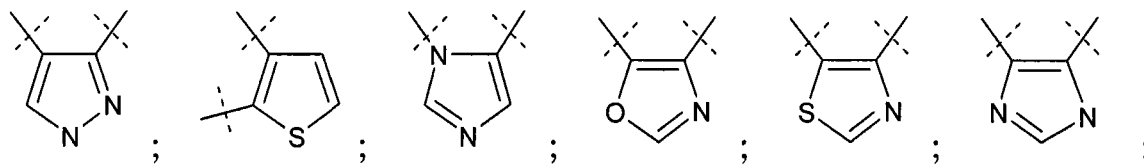
在另一方面, m 为 0。

在另一方面, n 为 0; p 为 0、1 或 2, 并且每个 R^6 独立地为卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基羰基、氨基、 C_1 - C_6 -烷基氨基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、OH、卤素- C_1 - C_6 -烷基或 C_1 - C_6 -烷氧基。

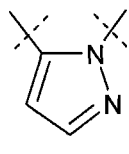
在另一方面, p 为 0 和



为



或

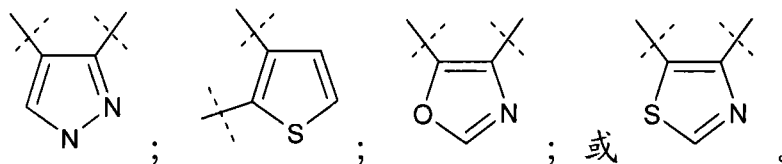


在另一方面, q 为 0 或 1, 和 R^3 为 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、卤素- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、 $-(CH_2)_w-R^{10}$, 其中 w 为 1 或 2, R^{10} 为杂环烷基、

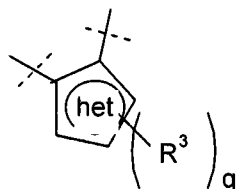
$\text{Ar}-(\text{R}^7)_z$ 、 COOH 或 $\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其中 R^{11} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基; R^{12} 为 H 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、卤素- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基或羟基- $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基; 或 R^{11} 和 R^{12} 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环: $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、卤素、氨基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧基或羟基; 和



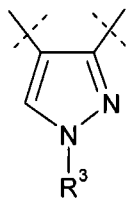
为



在另一方面,



为



在另一方面, R^1 为 H , R^2 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、氟代- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、苯基、噻吩基甲基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、卤代苯基、氰基苯基、三氟甲基苯基、苄基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、 N -甲基吡咯基或 NR^8R^9 , 其中 R^8 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基和 R^9 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ -环烷基、苯基、卤代苯基、氰基苯基、甲基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、联苯基、苄基、吡咯基、吡啶基、噻唑基或噻吩基, 或 R^8 和 R^9 与和它们相连的氮原子一起形成吗啉代、硫吗啉代、硫吗啉基-1,1-二氧化物、吡咯烷基、羟基吡咯烷基或哌啶基;

R^3 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氟异丙基、甲氧基苄基、羟乙基、羟基丙基、乙酸、乙酰胺、吗啉基氧代乙基(morpholinylxoethyl)、甲氧基苯乙酰胺、羟乙基乙酰胺或二羟基丙基;

R^4 为 C_1 - C_6 -烷基、卤素或二甲基氨基甲基苯基; n 为 0 或 1; 和

R^5 为乙酰苯胺基(acetanilido)、二甲基氨基甲基苯基、甲基氨基甲基苯基、吗啉代甲基苯基、吡咯烷基甲基苯基、乙基(2-羟乙基)氨基甲基苯基、2-羟乙基-1-哌嗪基甲基苯基、羟基甲基苯基、4-甲基-1-哌嗪基嘧啶基、吗啉代乙基氨基甲基、羟乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基氨基甲基、二甲基氨基甲基羰基四氢吡啶基、四氢吡啶基、吗啉代吡啶基、吗啉代羰基四氢吡啶基、甲基磺酰基乙基氨基甲基、4-甲基哌嗪基丙基氨基甲基、 $-CH_2CH_2C(O)-A'''$, 其中 A''' 为 C_1 - C_2 -烷氧基、OH 或 4-甲基哌嗪基; 或 R^5 为 $-C(O)NH(CH_2)_rNR^{13}R^{14}$, 其中 R^{13} 和 R^{14} 与和它们相连的氮原子一起形成 N-吗啉代、N-硫吗啉代、哌嗪基、4-甲基哌嗪基或 $-SCH_3$; 其中 r 为 2 或 3。

在另一方面, 本发明为选自下列的化合物:

N' -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -苯基脲;

N -{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -乙基脲;

N' -[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}- N' -乙基脲;

N' -[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N' -[4-(4-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲;

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

N'-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N,N-二乙基-N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)脲;

N'-{4-[1-乙基-4-(2-{3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲;

N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-(4-{4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲;

N'-{4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲; 和

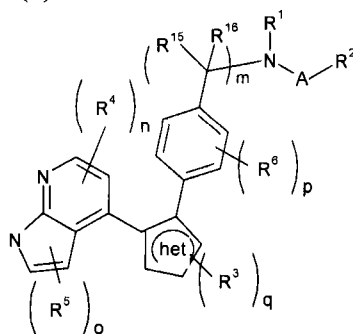
N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-噻啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲;

或其药学上可接受的盐。

本发明提供了一类抑制Aurora激酶活性的氮杂吡啶类化合物。这些化合物用于治疗与不合适的Aurora激酶家族活性相关的疾病，例如实体瘤肿瘤(solid tumor cancer)包括肺癌、乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、黑素瘤和胰腺癌，以及血液癌症(hematological cancer)包括白血病和B-细胞淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)和慢性髓性白血病(CML)。因此，在另一方面，本发明涉及治疗癌症的方法，所述癌症包括任意或所有上述癌症，所述方法包括给药于需要该治疗的患者式I化合物，包括文中特别列举的那些化合物，及其药学上可接受的盐。

发明详述

第一方面，本发明为式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐：



I

其中：



代表 5-元杂芳环部分；

A 为 $>C=Y$ 或 $>S(O)_x$ ，其中 Y 为 O、S 或 $N-R^1$ ；其中 x 为 1 或 2；

R^1 独立地为 H、 C_1 - C_3 -烷基或环丙基；

R^2 为 H、 C_1 - C_6 -烷基、卤素- C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基甲基、羟基、 $-(CH_2)_y$ -Ar- $(R^7)_z$ 或 NR^8R^9 ，条件是当 A 为 $S(O)_x$ 时， R^2 不为 H；其中 y 为 0、1 或 2；和 z 为不大于在 Ar 上可取代的位置的数目的非负整数；

Ar 为苯基或杂芳基；

R^3 独立地为 H、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、卤素- C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、氨基- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基、二- C_1 - C_6 -烷基氨基

-C₁-C₆-烷基、-(CH₂)_w-R¹⁰；其中 w 为 1 或 2；

R⁴ 独立地为 C₁-C₆-烷基、卤素、卤素-C₁-C₆-烷基或 Ar-(R⁷)_z；

R⁵ 独立地为 C₁-C₆-烷基、卤素、卤素-C₁-C₆-烷基、Ar-(R⁷)_z、
-(CH₂)_aNR¹³R¹⁴、-Ar-(CH₂)_aNR¹³R¹⁴、-A'-NR¹-(CH₂)_b-A''、-CH₂CH₂C(O)-A'''
或-Ar'-(C(O)(CH₂)_aNR¹³R¹⁴)_c；

其中 A' 为 C(O) 或 CH₂；A'' 为 H、NR¹³R¹⁴、C₁-C₆-烷硫基、C₁-C₆-烷氧基、
-SO₂CH₃ 或 -OH；A''' 为 -OH、C₁-C₆-烷氧基或 -NR¹³R¹⁴ 和 Ar' 为 5-或 6-元杂环
烷基环；

其中 a 独立地为 0、1 或 2；b 为 1、2 或 3，条件是当 b 为 1 时，A'' 为 H；
和 c 为 0 或 1；

R⁶ 和每个 R⁷ 每个独立地为卤素、氰基、硝基、C₁-C₆-烷基、COOH、C₁-C₆-
烷基羰基、C₁-C₆-烷基-羰基-C₁-C₆-烷基、氨基、C₁-C₆-烷基氨基、二-C₁-C₆-
烷基氨基、氨基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基氨基-C₁-C₆-烷基、二-C₁-C₆-烷基氨
基-C₁-C₆-烷基、OH、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷氧基、C₁-C₆-
烷氧基-C₁-C₆-烷基、杂芳基、或苯基；

R⁸ 为 H 或 C₁-C₆-烷基；

R⁹ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、C₃-C₆-环烷基、C₁-C₆ 烷氧
基、-(CH₂)_y-Ar-(R⁷)_z；或 R⁸ 和 R⁹ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下
列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-
烷氧基或 OH；

R¹⁰ 为杂环烷基、Ar-(R⁷)_z、COOH 或 C(O)-NR¹¹R¹²；

R¹¹ 为 H 或 C₁-C₃-烷基；

R¹² 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₃-烷基或羟基-C₁-C₃-烷基；或 R¹¹ 和 R¹²
与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基团所取代的 5-或 6-元杂环烷
基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-烷氧基或羟基；

R¹³ 为 H、C₁-C₆-烷基或羟基-C₁-C₆-烷基；

R¹⁴ 为 H、C₁-C₆-烷基、卤素-C₁-C₆-烷基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₁-C₆-烷基
氨基或 SO₂CH₃；或 R¹³ 和 R¹⁴ 与和它们相连的氮原子一起形成任选被下列基
团所取代的 5-或 6-元杂环烷基环：C₁-C₆-烷基、卤素、氨基、氰基、C₁-C₆-
烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基或 OH；和

R¹⁵ 和 R¹⁶ 每个独立地为 H、C₁-C₆-烷基或卤素，或 R¹⁵ 和 R¹⁶ 与和它们相

连的碳原子一起形成环丙基、 $C=O$ 、 $C=S$ 或 $C=NR^1$;

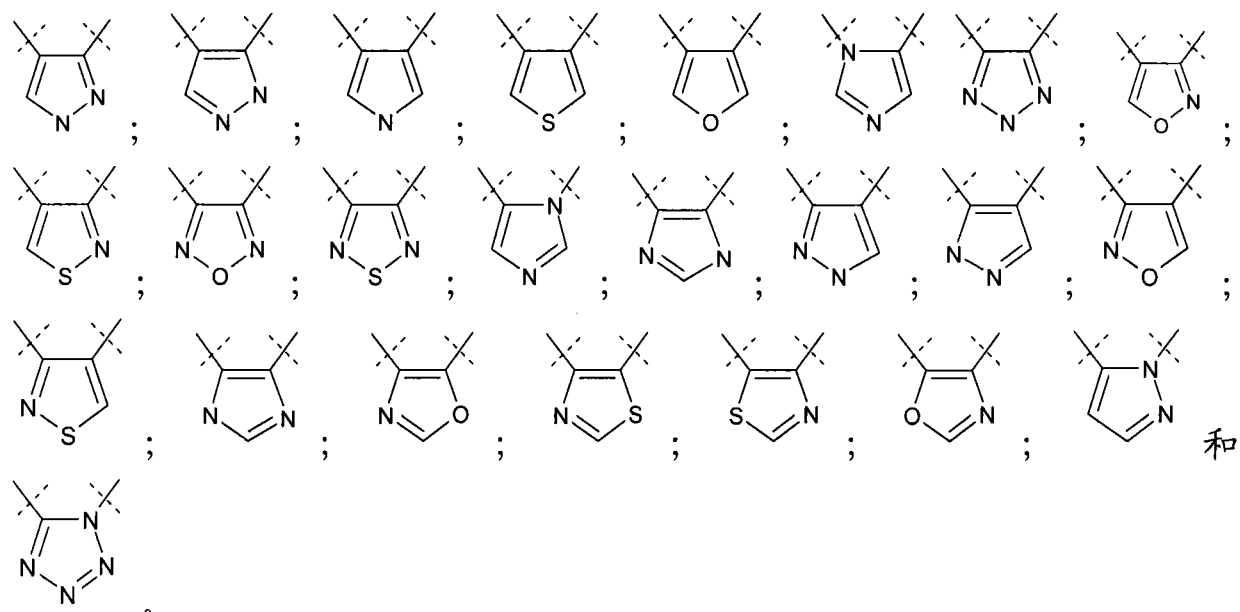
m 为 0 或 1;

n、o 和 q 每个独立地为 0、1 或 2; 和

p 为 0、1、2、3 或 4。

定义

如文中所用的 5-元杂芳环部分指的是包括至少一个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-元杂芳环。5-元杂芳环部分的实例包括下列:



Ar 可为苯基或杂芳基。术语“杂芳基”是指含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的芳香基团。合适的杂芳基的实例包括吡啶基、氧化吡啶基 (oxidopyridinyl)、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、嘧啶基和苯并噻二唑基。Ar 基团可被多达可取代的位置的数目的取代基所取代。例如, 如果 Ar 为苯基, 可能存在多达 5 个取代基($z=0-5$); 如果 Ar 为噻吩基或呋喃基, 可能存在多达 3 个取代基($z=0-3$); 和如果 Ar 为噁唑基或噻唑基, 可能存在多达 2 个取代基($z=0-2$)。

“ C_1-C_6 -烷基”是指含有 1-6 个碳原子的直链或支链的单价基团, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、和正己基及其异构体。

“ C_1-C_6 -链烯基”是指含有 2-6 个碳原子和一个不饱和度的直链或支链的单价基团。实例包括乙烯基和烯丙基。

合适的 C_1 - C_6 -烷基羰基的实例包括 $CH_3C(O)$ -(乙酰基)和 $CH_3CH_2C(O)$ -(乙基羰基); C_1 - C_6 -烷基-羰基- C_1 - C_6 -烷基的实例包括 $CH_3C(O)CH_2$ -、 $CH_3CH_2C(O)CH_2$ -和 $CH_3CH_2C(O)CH_2CH_2$ -; C_1 - C_6 -烷基氨基的实例包括 CH_3NH -(甲基氨基)和 CH_3CH_2NH -(乙基氨基); 二- C_1 - C_6 -烷基氨基的实例包括二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基; 氨基- C_1 - C_6 -烷基的实例包括 $-CH_2NH_2$ (氨基甲基)和 $-CH_2CH_2NH_2$ (氨基乙基); C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基的实例包括甲基氨基甲基(CH_3NHCH_2 -)、乙基氨基甲基($CH_3CH_2NHCH_2$ -)和乙基氨基乙基($CH_3CH_2NHCH_2CH_2$ -); 二- C_1 - C_6 -烷基氨基- C_1 - C_6 -烷基的实例包括二甲基氨基甲基($(CH_3)_2NCH_2$ -)和二甲基氨基乙基($(CH_3)_2NCH_2CH_2$ -)。

代表性的卤素基团包括氟、氯和溴基团。卤代- C_1 - C_6 -烷基(包括卤代- C_1 - C_3 -烷基)的实例包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基和 1,1,1,3,3,3-六氟异丙基; C_1 - C_6 -烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基; C_1 - C_6 -烷氧基- C_1 - C_6 -烷基的实例包括甲氧基甲基(即 CH_3OCH_2 -)和甲氧基乙基(即 $CH_3OCH_2CH_2$ -)。

术语“杂环烷基”是指含有至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子的非芳香的 5-或 6-元环。实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吗啉代、硫吗啉代(thiomorpholino)、四氢呋喃基、1,3-二氧杂戊环-2-基、四氢吡啶基和四氢吡喃基。基团 R^8 和 R^9 (以及基团 R^{11} 和 R^{12} 以及 R^{13} 和 R^{14})可与它们相连的氮原子一起形成 5-或 6-元杂环烷基环,包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、4-甲基哌嗪基、吗啉代、硫吗啉基-1,1-二氧化物和硫吗啉代。

如文中所用的药学上可接受的是指那些化合物、物质、组合物和剂型,其在健康医学判断的范围内,适合与人体和动物体组织接触使用,而没有过度的毒性、刺激性或其它问题或并发症,具有相称的合理受益/风险比。本领域的一般技术人员应当理解可以制备式(I)化合物的药学上可接受的盐。这些药学上可接受的盐可以在化合物的最后分离和提纯期间在原位(in situ)制备,或通过使提纯后的以其游离酸或游离碱形式存在的化合物单独地与合适的碱或酸分别反应进行制备。

在某些实施方案中,式(I)化合物可以含有酸性官能团,并因此可通过用合适的碱处理来形成药学上可接受的碱加成盐。这种碱的实例包括 a)钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌的氢氧化物、碳酸盐和碳酸氢盐;和 b)伯、仲和叔胺

包括脂肪族胺、芳香族胺、脂肪族二胺和羟基烷基胺如甲胺、乙胺、2-羟基乙胺、二乙胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己胺。

在某些实施方案中，式(I)化合物可以含有碱性官能团，并因此可通过用合适的酸处理来形成药学上可接受的酸加成盐。合适的酸包括药学上可接受的无机酸类和药学上可接受的有机酸类。代表性的药学上可接受的酸包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磺酸、磷酸、乙酸、羟基乙酸、苯乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、马来酸、丙烯酸、富马酸、苹果酸、丙二酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、苯甲酸、鞣酸、甲酸、硬脂酸、乳酸、抗坏血酸、对甲苯磺酸、油酸和月桂酸。

在此所使用的术语"式(I)化合物"是指根据式(I)的一个或多个化合物。式(I)化合物可以以固体或液体的形式存在。在固态中，式(I)化合物可以以晶体或非晶体的形式存在，或以它们的混合物的形式存在。本领域熟练技术人员将会理解，对于以晶体形式存在的本发明的化合物，可以形成药学上可接受的溶剂合物，其中在结晶期间溶剂分子混入到晶格中。溶剂合物可以包括非水溶剂例如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯，或者它们可以包括水，其作为混入到晶格中的溶剂。其中水是混入到晶格中的溶剂的溶剂合物被典型地称为"水合物"。水合物包括化学计量的水合物以及含有可变量水的组合物。本发明包括所有这些溶剂合物。

方案

本发明的化合物可以通过多种方法制备，这些方法中的一些图解在下面方案(1-11)中。本领域一般技术人员应当理解可改变下面方案中的个别步骤以得到各个式(1)化合物。本领域一般技术人员应当理解制备式(1)化合物所需步骤的具体顺序取决于所要合成的具体化合物、起始化合物、取代部分的相对不稳定性以及反应的可行性。

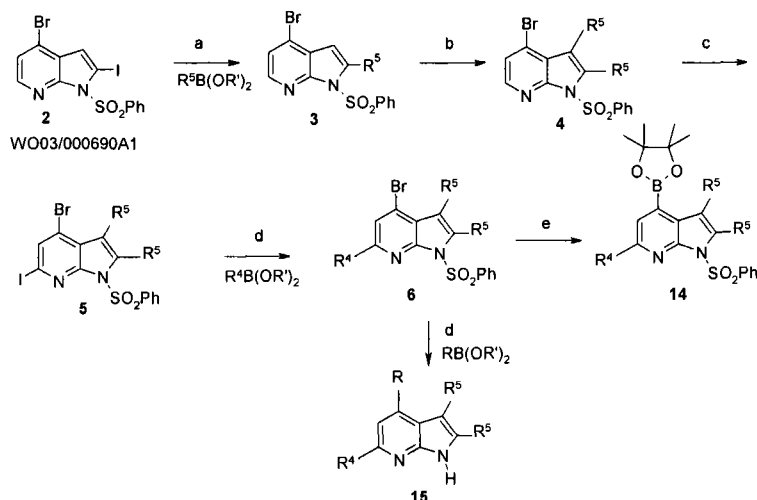
氮杂吡啶基杂芳基可通过 proto(未取代的杂芳基化合物)、杂芳基配偶体(partner)的卤化物或杂芳基配偶体的硼酸/杂芳基配偶体的酯与合适官能化的7-氮杂吡啶的各种碳-碳或碳-杂原子交叉偶联反应来制备。这种中间体的实例如4-溴-7-氮杂吡啶，其制备描述在文献(WO200382289, WO03/000690A1)中。正如文献中所述，此溴代氮杂吡啶可通过与合适的硼酸或硼酸酯(如

$\text{RB}(\text{OR}')_2$, 其中 R 为被取代的杂芳基和 R' 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基)的钯催化的 Suzuki 交叉偶联反应经 4-溴-2-碘-7-氮杂吲哚(**2**; WO03/000690A1)进一步官能化(方案 1)。用于溴代氮杂吲哚或氮杂吲哚硼酸的官能化的杂芳基偶联配偶体的实例包括咪喃、噁唑、噻唑、吡咯、吡唑、噻吩、苯基和咪唑的卤化物、硼酸或硼酸酯。

方案 1 中的溴代氮杂吲哚如化合物 **2** 和它的前体可通过 Suzuki 交叉偶联反应与合适的芳基卤化物、芳基硼酸或芳基硼酸酯, 使用例如钯(0)催化剂(典型地为四(三苯基膦)合钯(0))在含有碱(例如, 碳酸钾水溶液)的合适的溶剂(例如, 1,4-二噁烷)中, 在高温(例如 $\sim 100^\circ\text{C}$)下进行偶合。该反应也可使用氮杂吲哚基硼酸和芳基卤化物来完成。许多芳基卤化物和芳基硼酸/硼酸酯可市售获得。一些其它的芳基卤化物和芳基硼酸/硼酸酯记载在文献中, 或本领域一般技术人员可使用常规的合成方法或文献步骤进行制备。

在下面的方案中, R 基团都如上所定义。

方案 1



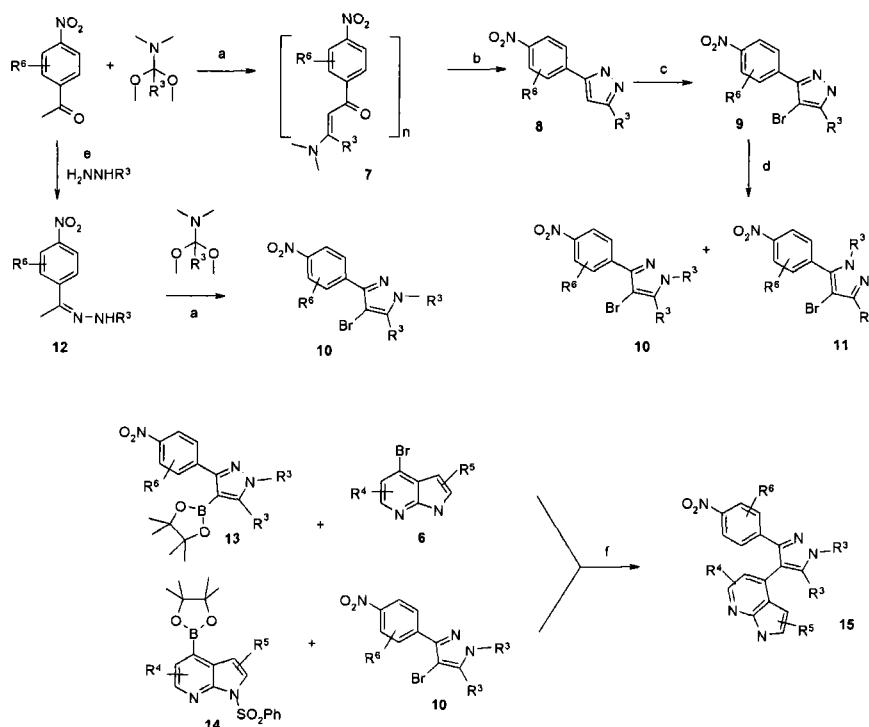
试剂和条件: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, NaHCO_3 (水溶液), 100°C ; b) i) NIS, ii) $\text{RB}(\text{OR}')_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 , DMF, 100°C c) i) mCPBA, EtOAc; ii) $(\text{MeSO}_2)_2\text{O}$, Me_4NI , DME, DMF; d) i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 或 K_2CO_3 , DMF, 100°C ii) 6N NaOH(水溶液), MeOH, 70°C ; e) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, 联硼酸二频哪醇酯(bis(pinacolato)diboron), KOAc, 二噁烷, 90°C

如式(1)所代表的氮杂吲哚基吡唑可由例如吡唑溴化物(**10**)或吡唑硼酸酯(**13**)制备。如方案 2 中所示, 取代的苯乙酮可通过用二甲基甲酰胺的二烷基缩醛处理来转化为式 7 的化合物, 随后与胍在乙醇水溶液中反应以制备吡

唑 **8**。使用 N-溴琥珀酰亚胺的溴化反应可得到化合物(**9**)，其可与烷基化试剂如 R^3X (其中 X 为离去基团，举例说明但不限于卤素、三氟甲磺酸基、甲苯磺酸基或甲磺酸基)反应，得到式 **10** 或 **11** 的烷基化的吡唑。此反应可在碱如叔丁醇钾、碳酸钾或氢氧化钠存在下，在合适的溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺存在下，在惰性气氛下进行。

取决于烷基化试剂的性质和反应条件，式 **10** 化合物可以纯的区域异构体(regioisomer)或两种可能的区域异构体的混合物的形式分离出来(其中 R^3 基团在吡唑环的任一个 N 原子上)。若获得了区域异构体的混合物(**10** 和 **11**)，这些异构体可在此阶段或在合成方案中的任何随后的阶段通过物理方法(如结晶或色谱法)分离。各个吡唑(**10** 和 **11**)可 i)与氮杂吲哚硼酸反应形成四环如 **15**，其可根据方案 3 中所示的步骤转化为式(1)化合物，或 ii)在碱(如醋酸钾)存在下，在二噁烷中，在高温(典型地为 $\sim 90^\circ\text{C}$)下，与钯(0)催化剂(如双(二苯基膦基)二茂铁合钯(II)，进行硼烷基化反应形成硼酸酯如 **13**。然后式 **13** 的化合物可与溴代氮杂吲哚如 **6** 进行 Suzuki 偶联形成式 **15** 的四环，其可根据方案 3 转化为式(1)化合物。

方案 2



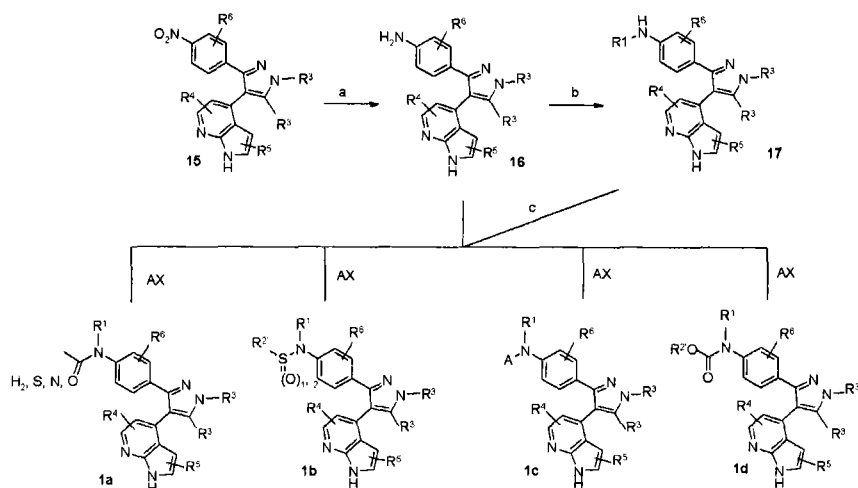
试剂和条件：a) DMF, 80°C ; b) 肼, EtOH, 70°C ; c) NBS, DMF, 室温; d) R^3X , NaH, DMF, 室温; e) KOAc, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 1,4-二噁烷, 100°C ; f) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M K_2CO_3 : 1,4-二噁烷(1: 1), 100°C 。

或者,区域异构体 **10** 可通过将官能化的苯乙酮用肼 R^3NHNH_2 (其可市售购得或可使用本领域常规的方法进行合成) 处理生成式 **12** 的腙来选择性的制备。然后可使该腙(**12**)与二甲基甲酰胺的二烷基缩醛反应以生成式 **10** 化合物, 其中 R^3 与吡唑环的 β -N 原子相连(方案 2)。

如方案 3 中所示, 可将 4-硝基苯基衍生物如 **15** 根据它们特定的化学性质还原为苯胺如 **16**。其可包括但不限于 **15** 的还原(例如, 在盐酸水溶液中通过元素锡, 或在溶剂如甲醇中在氢气气氛下通过钨/碳来进行还原)。取决于亲电试剂 R^1X 和 AX (其中 X 为离去基团, 例如但不限于卤素、三氟甲磺酸基(trifluoromethanesulfonate)、甲磺酸基(mesylate)、甲苯磺酸基(tosylate)) 的性质, 可将生成的苯胺 **16** 进一步官能化以得到式 **1** 化合物。

该生成的式 **1** 化合物可包括如苯胺类、酰胺类、脲类、胍类、矾类、磺酰胺类(sulfonamides)、硫酰胺类(sulfamides)和氨基甲酸酯类。酰胺的形成可通过将式 **16** 或 **17** 化合物用酰化试剂处理来完成, 所述酰化试剂包括酰氯、酸酐和用偶联剂如 HBTU 活化的羧酸。脲形成可如通过下列方法完成: i) 在惰性溶剂中, 用异氰酸酯处理式 **16** 或 **17** 化合物, 或 ii) 在惰性溶剂中, 用光气或等价物处理式 **16** 或 **17** 化合物, 随后用感兴趣的胺培养, 或 iii) 在惰性溶剂中, 将感兴趣的胺用光气或等价物处理, 随后用式 **16** 或 **17** 化合物培养。

方案 3



其中 A 选自: H , $C(S)R^2$, $C(O)R^2$, $C(N)R^2$, $C(O)OR^2$, $S(O)R^2$, $S(O)_2R^2$

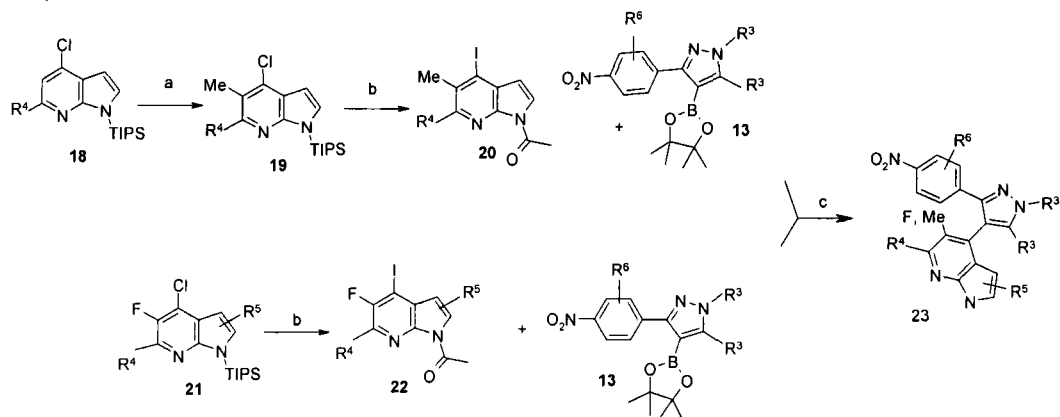
其中 X 为离去基团, 例如卤素、三氟甲磺酸基、甲磺酸基、甲苯磺酸基

试剂和条件: a) Zn , $AcOH$, 室温; b) R^1X , Et_3N , THF , 室温; c) AX , Et_3N , THF , 室温。

如方案 4 中所示, 式 **1** 的可变的 5-取代的氮杂吡啶可由 4-氯-1-[三(1-甲

基乙基)甲硅烷基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(**18**) (按照 *Tetrahedron Lett.* **2004**,45, 2317-2319 中所述的制备)在惰性溶剂如四氢呋喃中, 通过选择烷基化试剂 R^4 来制备。用例如碘甲烷捕获 **18** 的邻位-阴离子来生成式 **19** 化合物, 其中 **18** 的邻位-阴离子是通过在 -78°C 用仲丁基锂的四氢呋喃溶液处理生成的。式 **21** 化合物可同样地按照文献(*Tetrahedron Lett.* **2004**,45, 2317-2319)中所述的进行制备。由氯到碘的卤素交换(例如由 **19** 到 **20** 或由 **21** 到 **22**)可例如通过在含有碘源(如碘化钠)的惰性溶剂(如乙腈)中, 将氯代-氮杂吡啶(如 **19** 或 **22**)和乙酰氯加热来完成。**20** 和 **22** 与硼酸烷基酯如 **13** 的 Suzuki 偶联可通过使用方案 2 中所述的条件来完成, 得到式 **23** 的化合物。这种四环(**23**)可通过使用方案 3 中所述的步骤转化为式(**1**)化合物。

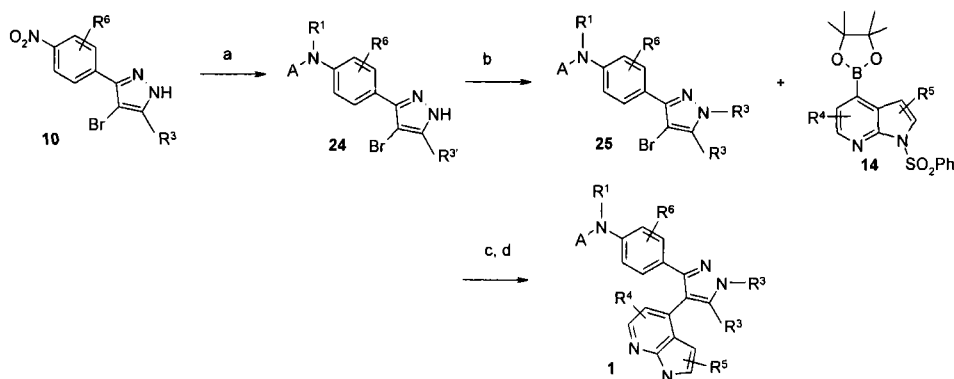
方案 4



试剂和条件: a) 仲-BuLi, THF, -78°C , 然后 MeI; b) NaI, AcCl, MeCN, 微波(μwave), 150°C , 15 min; c) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaHCO_3 水溶液, DMF, 100°C .

或者, 如方案 5 中所示可使用更高度官能化的偶联配偶体, 在更靠后的阶段形成氮杂吡啶基吡啶。如下方案 5 中所示任选取代的氮杂吡啶基吡啶可通过首先将 R^1 和 A 部分安置在合适的杂芳基上来进行制备。式 **10** 化合物可如方案 3 中所示在多种条件下由硝基苯基衍生物还原为苯胺。取决于所要得到的 R^1 , 可将生成的苯胺在安置 A 部分(例如, 酰基、磺酰基、氨基甲酰基或胍)之前, 使用烷基化试剂如碘甲烷进行烷基化(或不进行烷基化), 得到中间体如 **24**。使用 $R^3\text{X}$ 使 **24** 进行烷基化, 并在碱(如碳酸钾水溶液)和合适的溶剂(如 1,4-二噁烷或 *N,N*-二甲基甲酰胺)存在下, 在高温(典型地为 100°C)下, 使用钯催化剂(典型地为四(三苯基膦)合钯(0)), 使生成的化合物 **25** 与官能化的氮杂吡啶硼酸如 **14** 进行 Suzuki 交叉偶联反应, 得到式 **1** 化合物。

方案 5



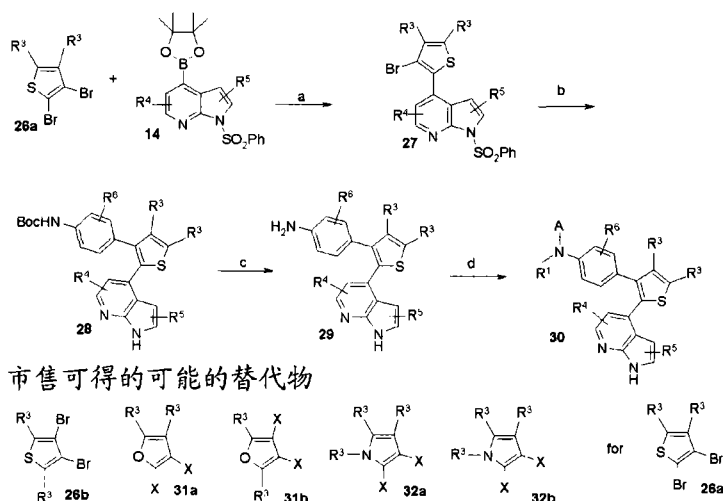
试剂和条件: a) i. Sn, 6N HCl, EtOH, 70 °C; ii. R¹X, 吡啶, 室温; iii AX, CH₂Cl₂, 吡啶; b) KOtBu, DMF, R³X, 0 °C-室温; c) Pd(PPh₃)₄, 饱和的 NaHCO₃ 水溶液, DMF, 100 °C. d) 6N NaOH (水溶液), MeOH, 70 °C.

如方案 6 中所示的异构体氮杂吲哚基噻吩可由市售可得的二卤代噻吩 **26a** 和 **26b** 制备得到。氮杂吲哚硼酸酯 **14** 与式 **26a** 化合物的更活化的碳-卤素键在高度稀释下进行选择性的 Suzuki 偶联, 得到中间体 **27**, 其可进一步与保护的 4-氨基苯基硼酸偶联, 得到 **28**, 可将其脱保护以形成苯胺 **29**。该脱保护反应可在酸性条件下, 例如与三氟乙酸或盐酸水溶液加热, 在溶剂如二噁烷中完成。若需要, 该苯胺 **29** 可使用烷基化试剂 R¹X (如碘甲烷) 进行烷基化, 随后用 AX (其中 X 代表离去基团如卤素、三氟甲磺酸基、甲磺酸基或甲苯磺酸基) 处理, 得到式 **1** 化合物。

噻吩基核的异构体可通过以任一顺序的二卤代芳基 **26a** 或 **26b** 和氮杂吲哚硼酸酯 (**14**) 以及和苯基硼酸酯 (N-Boc-4-氨基苯基硼酸) 之间进行的两个连续的 Suzuki 偶联反应来很容易地获得。

本领域一般技术人员应当理解此方法可扩展至由 **31a** 和 **31b** 生成的氮杂吲哚基呋喃以及由 **32a** 或 **32b** 生成的氮杂吲哚基吡咯 (其可通过在惰性溶剂如 DMF 中, 依次用氢化钠处理, 随后用 R³X 处理来烷基化)。必需的芳基化合物都可市售获得或可使用文献中的方法制备 (方案 6)。

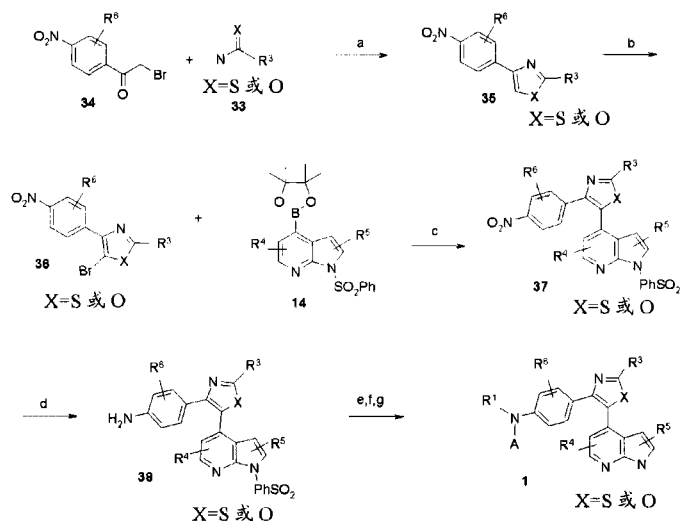
方案 6



试剂和条件: a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 2M K_2CO_3 , 1,4-二噁烷, 90 °C; b) N-Boc-4-氨基苯基硼酸硼酸, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Ba}(\text{OH})_2$, 1,4-二噁烷, DME, H_2O , 80 °C ; c) i.4M HCl , 二噁烷, ii. NaHCO_3 , CH_2Cl_2 , 室温; d) i. R^1X , TEA, THF; ii. AX, 其中 X 为离去基团如卤素。

氮杂吲哚基噻唑和氮杂吲哚基𠝹唑可分别使用硫代乙酰胺(**33**, 其中 X=S)或乙酰胺(**33**, 其中 X=O)类似地制备。如方案 7 中所示, 使用硫代乙酰胺或乙酰胺的乙醇溶液分别处理 α -溴酮 **34**, 在一种情况下得到噻唑 **35**(其中 X=S), 或在另一种情况下得到𠝹唑 **35**(其中 X=O)。该噻唑或𠝹唑可使用溴在合适的溶剂如氯仿中进行溴化。该溴化的杂环 **36** 可与氮杂吲哚基硼酸酯如 **14** 进行 Suzuki 偶联反应。使用与方案 3 中所述的中间体 **15** 类似的化学方法, 可将此加成物转化为式 **1** 化合物的噻唑和𠝹唑类似物。本领域一般技术人员应当理解取决于 R^3 以及起始物 α -溴酮 **34** 的选择, 可很容易地获得所述的噻唑和𠝹唑的异构体。

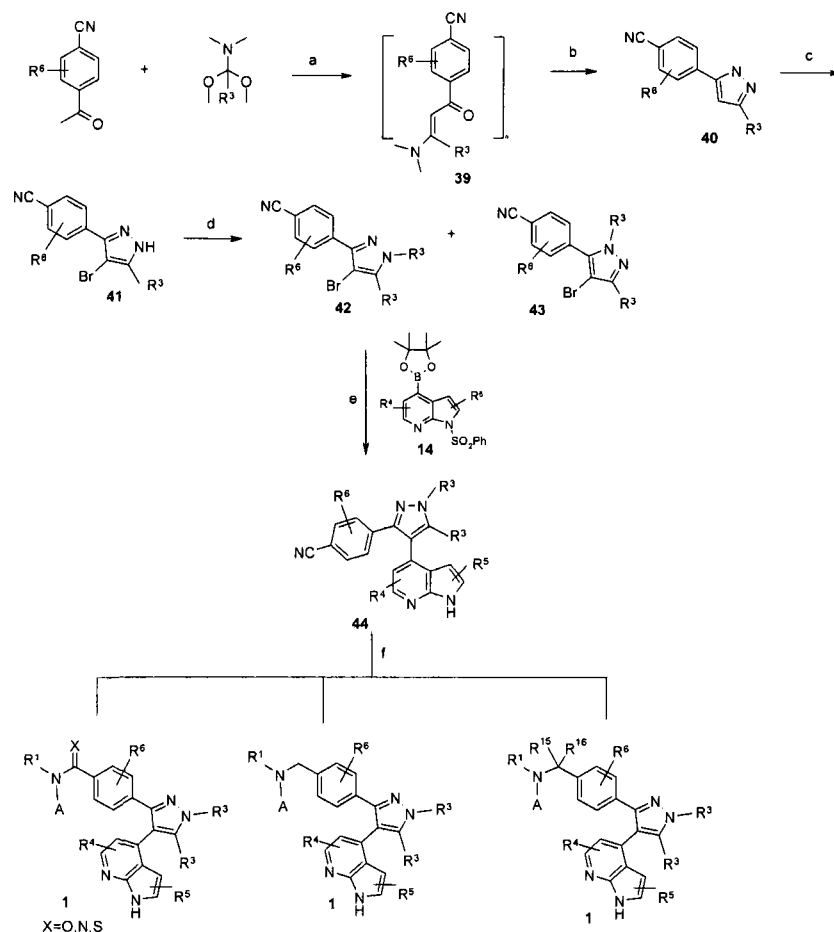
方案 7



试剂和条件: a) EtOH; b) Br₂, CH₂Cl₂; c) Pd(PPh₃)₄, 2M K₂CO₃(水溶液), 1,4-二噁烷, 100°C; d) Zn, AcOH, EtOH, 70°C; e) R¹X, TEA, THF; f) AX, TEA, THF; g) MeOH, NaOH, 70°C.

这些类似物的中心苯基部分可按照方案 8 中所述的进行同系化(homologated)。此方法可用于制备其中 m=1 的式 1 化合物。使用类似于方案 2 中所述的化学方法, 并由官能化的 4-乙酰基苄腈开始, 将式 44 化合物例如使用盐酸水溶液在高温下进行腈水解作用, 可得到式(1)所代表的酰胺, 使用本领域已知的常规的化学方法, 可进一步将该部分修饰为硫代酰胺(使用文献中已知的 Burgess 试剂处理)和苄胺(使用氢化铝锂还原)。类似地, 还原化合物 44 的腈可得到式 1 所代表的任选取代的胺以及羟基胺。

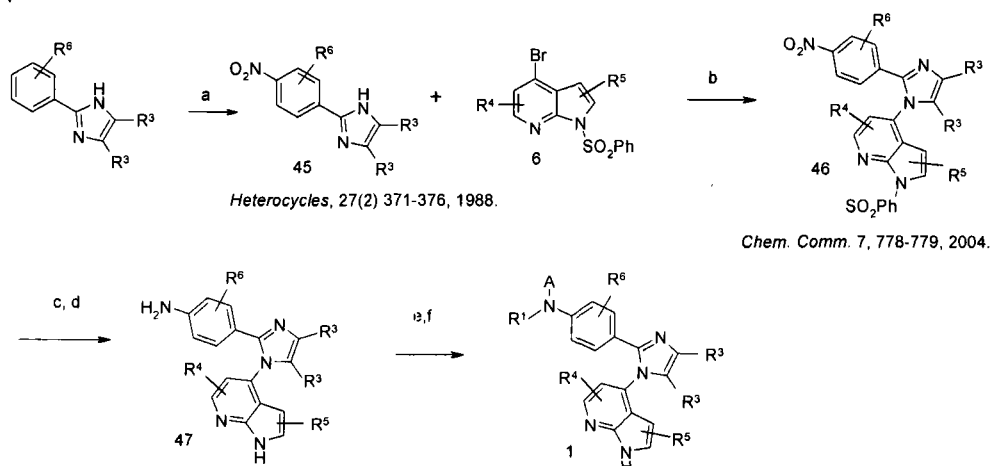
方案 8



试剂和条件: a) DMF, 80 °C; b) 肼, EtOH, 70 °C; c) NBS, DMF, 室温; d) NaH, R³X, DMF, 室温; e) Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃(水溶液), DMF, 100 °C; f) 腈水解作用 (HCl, H₂O)或腈还原作用 (PtO₂·H₂O, EtOH, H₂), 随后若需要, R¹X, Et₃N, THF 和/或 AX, Et₃N, THF

在一种情形下,其中式(1)化合物的芳基核为咪唑,方案9概述了市售可得的咪唑通过硝化作用(*Heterocycles*, **1988**, 27, 371-376)转化为 **45**,随后在高温(典型地为 150°C)下,在式 **6** 化合物上进行碱介导的置换反应(使用例如碳酸铯),得到文献(*Chem, Comm.* **2004** 7, 778-779)中所述的四环 **46**。此中间体可通过方案2和3中所述的方法转化为式 **1** 化合物。

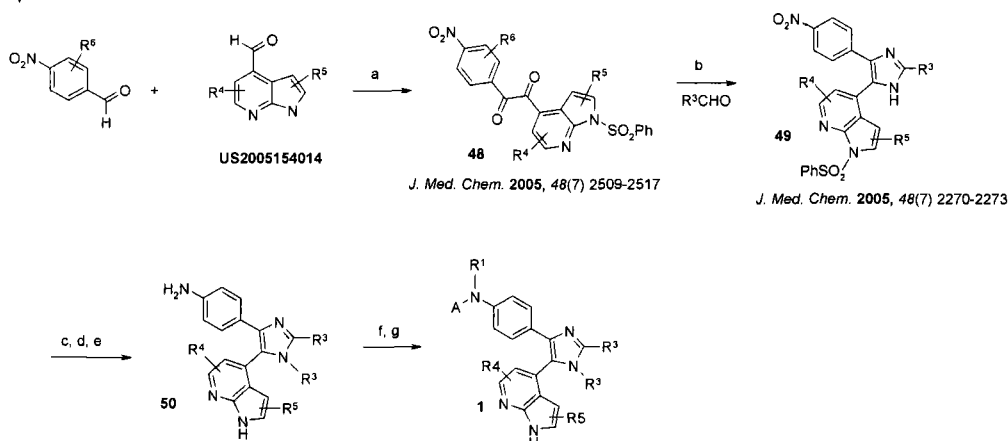
方案 9



试剂和条件: a) HNO_3 , H_2SO_4 ; b) Cs_2CO_3 , DMSO, 150°C; c) Zn, HOAc, EtOH, 室温; d) 6N NaOH, MeOH; e) R^1X , TEA, THF; f) AX, TEA, THF

描述在方案10中的另外的氮杂吡啶基咪唑异构体可根据下面的顺序进行制备:二羰基化合物 **48** 可如文献(*J. Med. Chem.* **2005**, 48(7) 2509-2517)中所述由 4-硝基-苯甲醛和 4-甲酰基-7-氮杂吡啶(US2005154014)的反应制备得到;由化合物 **48** 向咪唑基四环 **49** 的转化可通过将二羰基用醛如 R^3CHO , 在酸催化剂(优选为三氟乙酸铵)存在下处理来完成;使用烷基化试剂(R^3X)将生成的咪唑 **49** 烷基化,得到区域异构体的混合物,其可通过物理方法或结晶技术分离。该中间体可使用方案3和4中所述的方法转化为式 **1** 化合物。

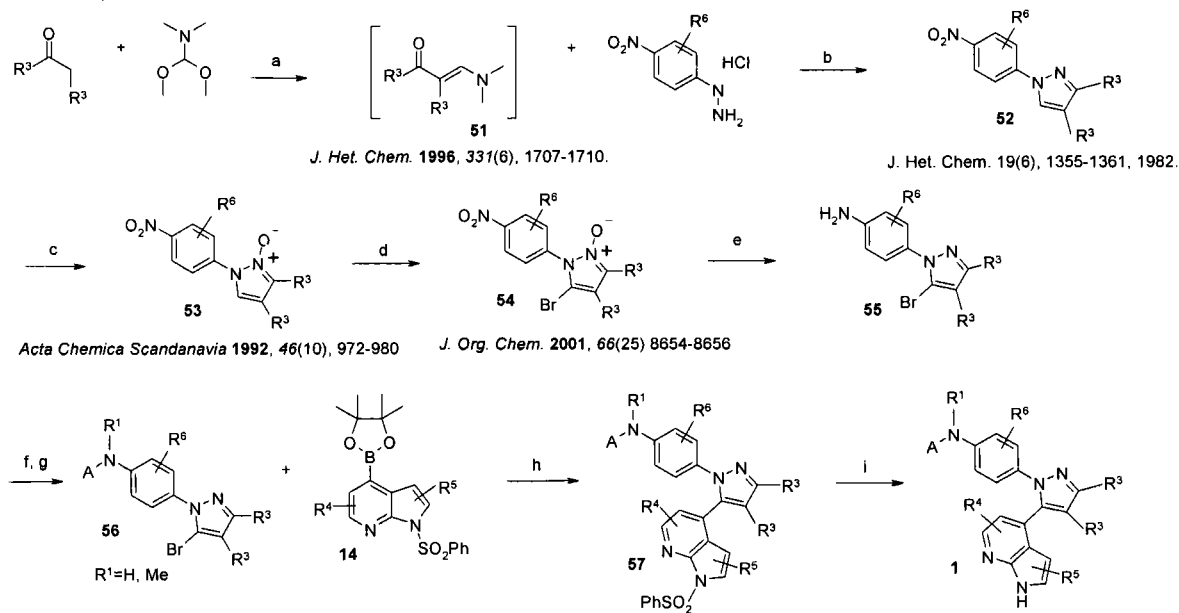
方案 10



试剂和条件: a) i) NaCN, H₂O/EtOH; ii) HNO₃, H₂O; b) CF₃COONH₄; c) NaH, R³X, DMF; d) Zn, AcOH, EtOH; e) 6N NaOH(aq), MeOH, 70°C; f) R¹X, Et₃N, THF; g) AX, Et₃N, THF

根据文献中所述的方法, 另外的吡唑异构体的制备示例于方案 11 中。如文献(*J. Het. Chem.* **1996**, 331(6), 1707-1710) 中所述, 使用二甲基甲酰胺的二烷基缩醛或等价的化学个体处理官能化的酮, 形成式 **51** 的化合物。在乙醇中, 在高温(优选为~70°C)下, 使用市售可得的取代的胍处理 **51**, 得到取代的吡唑 **52** (*J. Het. Chem.* **1982**, 19(6), 1355-1361)。按照文献(*Acta Chemica Scandinavia* **1992**, 46(10), 972-980 和 *J. Org. Chem.* **2001**, 66(25) 8654-8656) 中所述的方法, 氧化为 N-氧化物 **53**, 随后溴化为 **54**, 并经钯金属在氢气气氛下将硝基部分和 N-氧化物还原以得到苯胺 **55**。按照方案 5 中的化学方法, 可将示例于方案 11 中的苯胺转化为式 **1** 化合物。

方案 11



试剂和条件: a) DMF, 80 °C; b) EtOH, 70 °C; c) 间-CPBA, CH₂Cl₂; d) Br₂, K₂CO₃, CHCl₃; e) Pd(OH)₂/C, MeOH, H₂; f) R¹X, TEA, THF; g) AX, TEA, THF; h) Pd(dppf)Cl₂, 2M K₂CO₃, 二噁烷, 100°C; i) 6N NaOH, MeOH, 70°C

使用方法

本发明化合物可用于治疗细胞增殖性疾病、自身免疫性疾病或炎症疾病。可通过本发明化合物治疗的疾病状态包括但不限于癌症、自身免疫性疾

病、真菌性疾病、关节炎、移植物排斥、炎性肠病、医疗过程后所引起的增殖，所述医疗过程包括但不限于外科和血管成形术。应当理解在一些情况下细胞可能并不处于增殖过度或增殖低下的状态(异常状态)，但仍需要治疗。因此，在某些实施方案中，本发明包括应用于感染有或即将感染有这些疾病或状态的细胞或个体。

增殖性疾病/癌症

本发明化合物抑制 Aurora 激酶。本发明利用了如下的发现：Aurora 激酶在完成有丝分裂所必需的多个必要功能中起作用，并且 Aurora 的激酶活性的抑制常常导致细胞周期停止和/或异常的细胞分裂，两者都可引发细胞死亡。因此，通过抑制 Aurora 激酶可阻断细胞增殖。

发现本发明化合物可在多种应用中使用。正如本领域一般技术人员所理解的多种途径可改变有丝分裂；也就是说，可通过增加或降低组分在有丝分裂途径中的活性来影响有丝分裂。与之不同的说法，有丝分裂可通过打乱平衡来中断，或者通过抑制或激活某些组分来中断。类似的途径可用于改变减数分裂。

特别地，文中所提供的本发明化合物可用于治疗癌症，所述癌症包括实体瘤，如皮肤癌、乳腺癌、脑癌、颈癌、睾丸癌以及其它癌症。更具体地，可使用本发明化合物治疗的癌症包括但不限于：心脏：肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)，粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管癌(扁平细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)，肺泡细胞(细支气管肺泡)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤；肠胃：食道(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)，胃(癌症、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)，胰腺(管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)，小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)，大肠(腺癌、管状腺瘤(tubular adenoma)、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)；泌尿生殖道：肾(腺癌、维姆氏瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)，膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)，前列腺(腺癌、肉瘤)，睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎性癌、畸胎瘤、绒膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤)；肝脏：肝脏肿瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝毒细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞

腺瘤、血管瘤；骨：成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)(osteochondroma(osteochondrogenous exostoses))、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤(chondromyxofibroma)、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：头颅(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎)，脑脊膜(脑(脊)膜瘤、脑膜肉瘤(meningiosarcoma)、神经胶质瘤病)，脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、恶性胶质瘤、间胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜成神经细胞瘤、先天性肿瘤)，脊髓(神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；妇科：子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈发育异常(pre-tumor cervical dysplasia))、卵巢(卵巢癌、浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类的癌症)，粒状-泡膜细胞肿瘤(granulosa-theca cell tumors)，塞-莱二氏细胞肿瘤(Sertoli-Leydig cell tumors)、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤(fibrosarcoma)、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌(clear cell carcinoma)、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤))，输卵管(癌)；血液学：血液(髓细胞性白血病(myeloid leukemia)(急性和慢性)、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤(恶性淋巴瘤)；皮肤：恶性黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、胎记发育异常性痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维肉瘤、瘢痕瘤、牛皮癣；和肾上腺：神经母细胞瘤。因此，文中所提供的术语“癌细胞”包括受上述确定的病症之一折磨的细胞。

因此，将本发明化合物给予细胞。文中的术语“给药”是指将治疗有效剂量的本发明化合物给予细胞培养或患者中的细胞。文中的术语“治疗有效剂量”是指对给药的对象可产生效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的，并可由本领域一般技术人员使用已知的技术来确定。正如本领域已知的，全身性给药与局部给药的调节、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、给药次数、药物相互作用和病症的严重程度可能是必需的，并且可由本领域一般技术人员通过常规的试验来确定。文中的术语“细胞”是指其中有丝分裂或减数分裂可被改变的任何细胞。本发明中所指的“患者”既包括人也包括其他动物，特别是哺乳动物以及其他生物体。因此，该方法适于人的治疗和兽医

应用。在某些实施方案中，患者为哺乳动物，特别是人。

如文中所述，本发明化合物可以生理学上可接受的载体给药于患者。取决于给药方式，可以各种方式配制该化合物。

当用于治疗增殖性疾病时，可将本发明化合物单独给药或与其他治疗即放射治疗或其他治疗剂组合，所述其他治疗剂如似乎作用于微管形成的紫杉烷类药物，或者喜树碱类的拓扑异构酶 I 抑制剂。当这样使用时，可在给药本发明化合物之前、同时(以分离的剂型或混合剂型(combined dosage)形式)或之后给药其它治疗剂。

组合物

在给药于患者之前，可将本发明的化合物配制成药物组合物。因此，在另一方面，本发明涉及包含本发明化合物及一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

本发明的药物组合物可以以成批形式制备和包装，其中可以提取安全和有效量的本发明化合物，然后例如以粉剂或糖浆的形式给予患者。或者，本发明的药物组合物可以以单位剂型的形式制备和包装，其中每个物理上分开的单元含有安全和有效量的本发明化合物。

在此所使用的"药学上可接受的赋形剂"是指药学上可接受的物质、组合物或赋形剂，它们用于产生药物组合物的形状或一致性。当混入时，每种赋形剂必须与药物组合物中的其它组分相容，这样当给予患者时将避免显著降低本发明化合物的效力以及避免导致药物组合物不是药学上可接受的。此外，每种赋形剂必须具有足够高的纯度，以使得它是药学上可接受的。

典型地，将本发明化合物和药学上可接受的一种或多种赋形剂配制成一种剂型，该剂型适合通过所需的给药途径给药于所述的患者。例如，剂型包括适合于(1)口服给药例如片剂、胶囊、小胶囊、丸剂、锭剂、粉剂、糖浆、酏剂、悬浮液、溶液、乳剂、囊剂和扁囊剂；(2)肠胃外给药例如无菌溶液、悬浮液和重构(reconstitution)的粉剂；(3)经皮给药例如经皮贴片；(4)直肠给药例如栓剂；(5)吸入给药例如气雾剂和溶液；以及(6)局部给药例如乳剂、膏剂、洗液、溶液、糊剂、喷雾剂、泡沫和凝胶剂的那些剂型。

合适的药学上可接受的赋形剂将随所选择的具体剂型而改变。此外，可以选择合适的药学上可接受的赋形剂，以便它们在组合物中可起特定的作

用。例如，可以选择某些药学上可接受的赋形剂，这些赋型剂能够促进生成均匀的剂型。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，这些赋型剂能够促进生成稳定的剂型。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，一旦给予患者，它们能够促进本发明的一个或多个化合物从一种器官或身体的一部分携带或输送到另一器官或身体的另一部分。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，它们能够增强患者的顺应性。

合适的药学上可接受的赋形剂包括下列类型的赋形剂：稀释剂、填料、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、成粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、味道掩蔽剂、着色剂、抗结块剂、hemectants(一种保湿油)、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域熟练技术人员将会理解，某些药学上可接受的赋形剂可以起不止一种作用，并且根据制剂中赋形剂量的多少以及制剂中存在的其它组分，可以起可供选择的作用。

本领域熟练技术人员能够选择合适的药学上可接受的赋形剂以合适的量用于本发明中。此外，本领域熟练技术人员可以从许多描述药学上可接受的赋形剂的地方获得资源并可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Lippincott Williams & Wilkins), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) 和 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

本发明的药物组合物使用本领域熟练技术人员已知的工艺和方法进行制备。在本领域中使用的一些通用方法描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company)中。

口服固体剂型如片剂典型地包括一种或多种药学上可接受的赋形剂，其可例如有助于提供良好的加工处理和挤压特性，或者可提供另外的对于片剂来说所希望的物理特性。这种药学上可接受的赋形剂可选自稀释剂、粘合剂、助流剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、芳香剂、甜味剂、聚合物、蜡或其他溶解度调节剂。

肠胃外给药的剂型通常包括液体，特别是静脉内液体，即简单化合物如糖、氨基酸或电解质的无菌溶液，其可通过循环系统容易地被运送并被吸收。

典型地,这种液体使用注射用水 USP 制备。通常静脉内(IV)使用的液体公开在 Remington, The Science and Practice of Pharmacy [如前所提供的全文引用] 中,并且包括:

- 醇,例如5%乙醇(例如在葡萄糖和水("D/W")中,或在D/W的生理盐水溶液("NSS")中,包括在5%葡萄糖和水("D5/W")中,或在D5/W的NSS中);
- 合成氨基酸如美乐欣(Aminosyn),氨基酸溶液(FreAmine), Travasol, 例如分别为3.5或7; 8.5; 3.5、5.5或8.5 %;
- 氯化铵,例如2.14%;
- 右旋糖酐40,在NSS中,例如10%,或者在D5/W中,例如10%;
- 右旋糖酐70,在NSS中,例如6%,或者在D5/W中,例如6%;
- 葡萄糖(葡萄糖, D5/W),例如2.5-50%;
- 葡萄糖和氯化钠,例如5-20%葡萄糖和0.22-0.9% NaCl;
- 乳酸林格(氏)液(Hartmann's),例如NaCl 0.6%, KCl 0.03%, CaCl₂ 0.02%;
- 乳酸盐,0.3%;
- 甘露醇,例如5%,其任选与葡萄糖混合,例如10%或者NaCl,例如15或20%;
- 多电解质溶液,其含有电解质、葡萄糖、果糖、转化糖Ringer's的多种的组合,例如NaCl 0.86%, KCl 0.03%, CaCl₂ 0.033%;
- 碳酸氢钠,例如5%;
- 氯化钠,例如0.45, 0.9, 3或5%;
- 乳酸钠,例如1/6 M; 和
- 无菌注射用水

这种 IV 液体的 pH 可改变,并如本领域已知的通常为 3.5 至 8。

应当理解当将本发明的化合物与通常通过吸入、静脉内、口服或鼻内途径给药的其他治疗剂组合给药时,该生成的药物组合物可通过相同的途径给药。

可将本发明化合物方便地以例如 0.001-500 mg/kg 体重的量给药。当然精确的剂量将取决于患者的年龄和病症,以及所选的特定的给药途径。

按照下列试验测试本发明化合物的体外活性。

Aurora A 激酶活性试验

在底物磷酸化试验中,测试本发明化合物对 Aurora A 蛋白激酶的抑制活性。该试验检测小分子有机化合物抑制肽底物的丝氨酸磷酸化的能力,并在 LEADseeker (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ)闪烁亲近测定法(SPA)形式中进行。

该底物磷酸化试验使用表达于杆状病毒/Sf9 体系中的重组体人全长 Aurora A 激酶。N-末端的 His-Thr-亲和标记物与 Aurora A 的氨基酸 2 至 403 的氨基末端融合。在表达的最后 4 小时期间,加入 5 nM 冈田酸(通过试验确定提高了 Aurora A 的酶活性)。通过金属-螯合亲和色谱法将该酶纯化为大约 70%纯度。

该方法测量分离的(isolated)酶将 γ -磷酸(phosphate)从ATP催化转移至生物素化的合成肽(Biotin-氨基己基-RARRRLSFFFFAKKK-酰胺)的丝氨酸残基上的能力。底物磷酸化通过下列方法检测: 试验在384-孔低体积的白色聚苯乙烯板(Greiner Bio-One, Longwood, FL)中进行。将1 nM Aurora A酶加入到含有0.1 μ l测试化合物的100% DMSO溶液的孔中,并孵育30分钟,随后加入反应混合物,得到10 μ l的最终试验体积,其中含有6 mM氯化镁,1.5 μ M ATP,1 μ M肽底物,40 nM 结合有蛋白TPX2肽(1-43)的微管,0.03 μ Ci [γ -P³³] ATP/孔,5 mM DTT,25 mM KCl,0.15 mg/ml BSA和0.01%吐温-20的50 mM HEPES溶液,pH 7.2。将该反应在室温下进行120分钟,并通过加入10 μ l的 LEADseeker SPA珠(bead)溶液来终止,所述LEADseeker SPA珠溶液中含有PBS(不含Mg²⁺和Ca²⁺的Dulbecco磷酸盐缓冲盐水),50 mM EDTA,0.03 mg的链霉抗生物素蛋白偶联的聚苯乙烯成像珠(imaging beads)(Amersham Bioscience)。密封该板,并将珠培养过夜。将该板在Viewlux (Wallac, Turku, Finland)板读数器中读数。

对于剂量响应曲线,将数据归一化并使用式 $100 \cdot (1 - (U - C2) / (C1 - C2))$ 表达为%抑制,其中 U 为未知的值,C1 为高信号(0%抑制)的平均值,和 C2 为低信号(100%抑制)对照孔的平均值。使用下列公式进行曲线拟合: $y = A + ((B - A) / (1 + (10^x / 10^C)^D))$,其中 A 为最小响应,B 为最大响应,C 为 log₁₀(XC₅₀),并且 D 为斜率。每个化合物的结果以 pIC₅₀ 值记录(-上述公式中的 C)。

Aurora B 激酶活性试验

在底物磷酸化试验中,测试本发明化合物对 Aurora B 蛋白激酶的抑制活

性。该试验检测小分子有机化合物抑制肽底物的丝氨酸磷酸化的能力，并在 LEADseeker (Amersham Bioscience, Piscataway, NJ) 闪烁亲近测定法(SPA)形式中进行。

该底物磷酸化试验使用表达于杆状病毒/Sf9 体系中的重组体人全长 Aurora B 激酶。表达后，培养物使用 50 nM 冈田酸孵育 1 小时，随后纯化。N-末端的 His-亲和标记物与 Aurora B 的氨基酸 1 至 344 的氨基末端融合。在 30 °C 下将 5 μM Aurora B 在 50 mM Tris-HCl pH 7.5, 0.1 mM EGTA, 0.1% 2-巯基乙醇, 0.1 mM 钒酸钠, 10 mM 乙酸镁, 含有 0.1 mg/ml GST-INCENP [826 - 919] 的 0.1 mM ATP 中活化 30 分钟。活化后，然后将酶透析到(dialysed)酶存储缓冲液中，并在 -70 °C 下保存。

该方法测量分离的(isolated)酶将 γ-磷酸(phosphate)从 ATP 催化转移至生物素化的合成肽(Biotin-氨基己基-RARRRLSFFFFAKKK-酰胺)的丝氨酸残基上的能力。底物磷酸化通过下列方法检测：试验在 384-孔低体积的白色聚苯乙烯板(Greiner Bio-One, Longwood, FL)中进行。将 5 nM Aurora B 酶加入到含有 0.1 μl 测试化合物的 100% DMSO 溶液的孔中，并孵育 30 分钟，随后加入反应混合物，得到 10 μl 的最终试验体积，其中含有 6 mM 氯化镁, 3 mM 氯化锰, 1.25 μM ATP, 1.25 μM 肽底物, 0.025 μCi [γ-P³³] ATP/孔, 5 mM DTT, 0.15 mg/ml BSA, 0.01% 吐温-20 的 50 mM HEPES 溶液, pH 7.5 和 0.1 μl 的测试化合物的 100% DMSO 溶液。将该反应在室温下进行 120 分钟，并通过加入 10 μl 的 LEADseeker SPA 珠(bead)溶液来终止，所述 LEADseeker SPA 珠溶液中含有 PBS(不含 Mg²⁺和 Ca²⁺的 Dulbecco 磷酸盐缓冲盐水), 50 mM EDTA, 0.03 mg 的链霉抗生物素蛋白偶联的聚苯乙烯成像珠(imaging beads)(Amersham Bioscience)。密封该板，并将珠培养过夜。将该板在 Viewlux (Wallac, Turku, Finland)板读数器中读数。

对于剂量响应曲线，将数据归一化并使用式 $100 * (1 - (U - C2) / (C1 - C2))$ 表达为 %抑制，其中 U 为未知的值，C1 为高信号(0%抑制)的平均值，和 C2 为低信号(100%抑制)对照孔的平均值。使用下列公式进行曲线拟合： $y = A + ((B - A) / (1 + (10^x / 10^C)^D))$ ，其中 A 为最小响应，B 为最大响应，C 为 log₁₀(XC₅₀)，并且 D 为斜率。每个化合物的结果以 pIC₅₀ 值记录(-上述公式中的 C)。

细胞增殖试验:

使用细胞增殖试验研究化合物抑制人肿瘤或正常细胞增殖的能力。简要说, 将细胞以确保每种细胞种类在整个试验过程中能对数增长的合适的密度接种到 96 孔板中, 并贴壁过夜。将化合物以大约 10 mM 溶于 100%DMSO 中, 并在 100% DMSO 中制备两倍连续稀释液, 跨度 20 个浓度点。将化合物稀释 500-倍到细胞培养基中, 并在细胞上培养三至六天。按照厂商的说明, 使用 Promega's CellTiter-Glo 试剂确定细胞成活力。相对于单独使用 DMSO 处理的细胞计算生长增殖百分率, 并通过四参数拟合模型, 使用 Xlfit (IDBS, Inc.)来确定 IC₅₀ 值。

通常的纯化和分析方法

制备性 HPLC 在 YMC ODS-A C18 (75 x 30 mm, 5 μ m)上, 使用含有 0.1% 三氟乙酸的水溶液(溶剂 A)和乙腈(溶剂 B), 或者在 YMC ODS-A C18 (250 x 30 mm, 15 μ m)上, 使用水(溶剂 A)和乙腈(溶剂 B), 或者在 XBridge Prep C18 (19 x 150 mm, 5 μ m)上, 使用含有 0.1%氢氧化铵的水溶液(溶剂 A)和乙腈(溶剂 B)进行。检测: 214 或 254 nm。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化的实施例化合物或中间体是这些柱的用途。

LC-MS 分析是在 Perkin Elmer Sciex 100 常压电离(APCI)质谱上进行的。LC-MS 中的保留时间称为 t_R (时间以分钟记录)。

使用 Bruker DPX400MHz 谱仪参照四甲基硅烷记录 ¹H NMR 谱。化学位移以百万分之一(ppm, δ 单位)表示。偶合常数是以赫兹(Hz)为单位。分裂模式描述了表观的多重性, 并以如下表示: s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)。

AnalogixTM 色谱是指使用由 Analogix Corporation(IntelliFlash 280)销售的仪器和预先填充有 PuriSil 的 PuriFlash(RS 或 SF)柱进行纯化。由 Merck 获得涂覆有硅胶 60 F254 的 TLC(薄层色谱法)板。

实施例

下面的实施例只是用于解释说明的目的, 并不用于限制本发明的范围。如文中所用的符号以及这些方法、图解和实施例中所用的常规都是与同期的科学文献例如 the Journal of the American Chemical Society 或 the Journal of Biological Chemistry 中所用的相一致。所有的温度以 $^{\circ}$ C 表示。所有的化合物使用 MDL ISISTM/Draw 2.5 SP 1 命名方案命名。除非另外指出, 所有的起始物可由商业的供应厂商获得并不需进一步纯化即可使用。特别地, 下面的

缩写可用于实施例和说明书全文中:

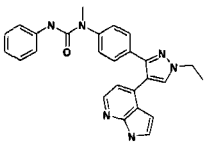
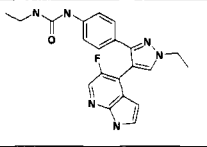
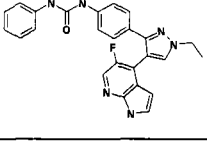
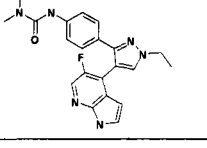
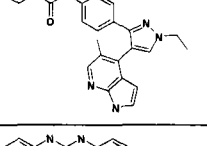
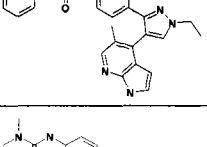
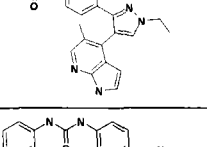
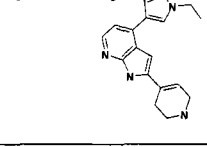
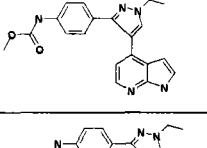
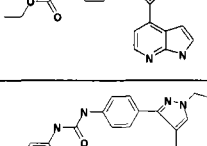
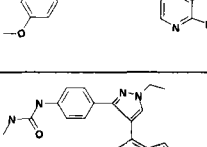
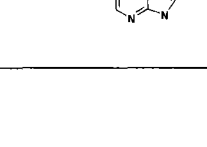
g (克);	mg (毫克);
L (升);	mL (毫升);
μ L (微升);	psi (磅/平方英寸);
M ((体积)摩尔);	mM ((体积)毫摩尔);
Hz (赫兹);	MHz (兆赫);
mmol (毫摩尔);	mol (摩尔);
min (分钟);	h (小时);
mp (熔点);	TLC (薄层色谱法);
HPLC (高压液相色谱法);	
atm (大气压);	
t_R (保留时间);	RP (反相);
MeOH (甲醇);	i-PrOH (异丙醇);
TEA (三乙胺);	TFA (三氟乙酸);
THF (四氢呋喃);	DMSO (二甲亚砜);
AcOEt (EtOAc) (乙酸乙酯);	DCM (CH_2Cl_2) (二氯甲烷);
DMF (N,N-二甲基甲酰胺);	CH_3CN (乙腈)
HOAc (乙酸);	mCPBA (间-氯过苯甲酸);
BOC (叔丁氧基羰基);	Ac (乙酰基);
DMAP (4-二甲基氨基吡啶);	ICI (一氯化碘)
ATP (三磷酸腺苷);	BSA (牛血清白蛋白)
HBTU (O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐);	
HEPES (4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸);	
DMF-DMA (N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛)。	

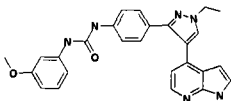
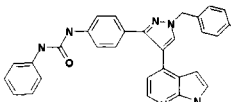
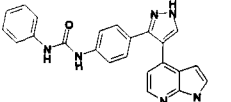
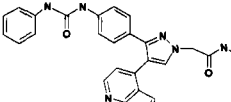
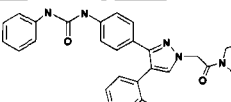
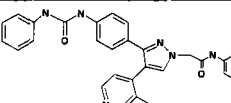
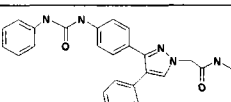
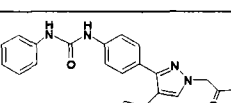
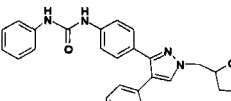
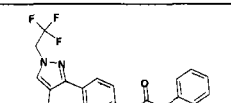
通过上述试验测定下列化合物对 Aurora A 或 Aurora B 或两者都具有小于 10 μM 的 IC_{50} 。下表说明了在试验部分中出现的每个化合物的结构和名称。

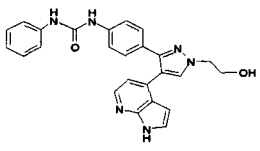
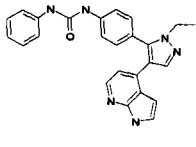
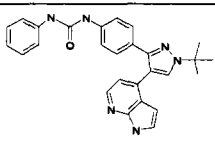
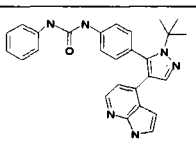
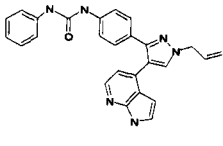
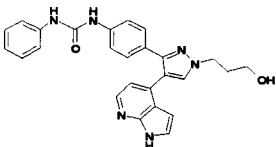
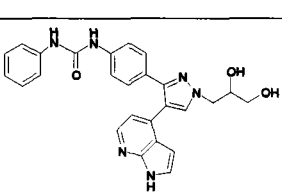
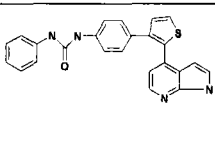
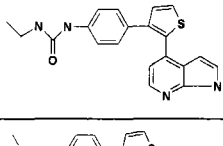
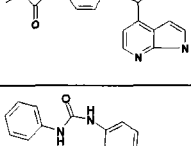
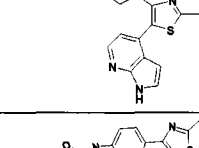
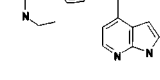
实施例#	结构	名称
实施例 1		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 2		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(1-甲基乙基)脲
实施例 3		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-4-吗啉甲酰胺
实施例 4a		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 4b		N'-(4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 4c		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-1-甲基-1H-吡唑-2-甲酰胺
实施例 4d		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-2-(甲氧基)乙酰胺
实施例 4e		N-环丙基-N'-(4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)脲
实施例 5a		N-3-联苯基-N'-(4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)脲
实施例 5b		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-2-吡啶基脲

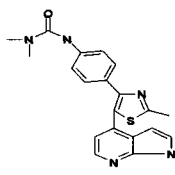
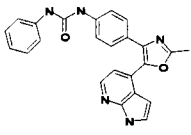
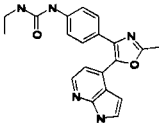
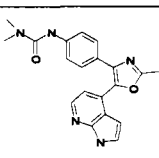
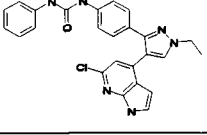
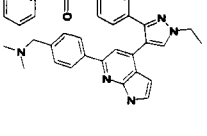
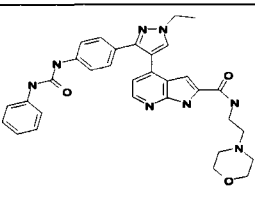
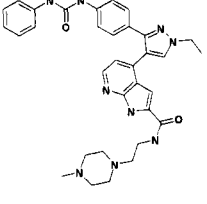
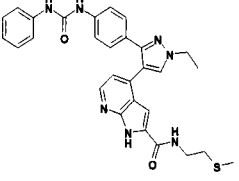
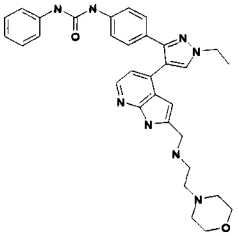
实施例 5c		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-3-吡啶基脲
实施例 5d		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-3-羟基-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 5e		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-1,3-噻唑-2-基脲
实施例 5f		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-2-噻吩基脲
实施例 5g		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-4-吡啶基脲
实施例 5h		N-(2-氰基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5i		N-(3-氰基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5j		N-(2-氨基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5k		N-(3-氨基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5l		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[2-(三氟甲基)苯基]脲
实施例 5m		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲

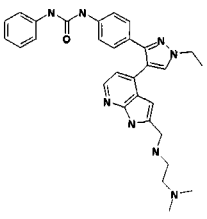
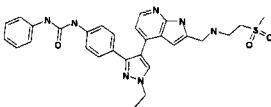
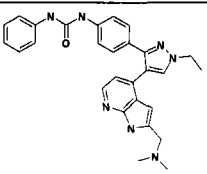
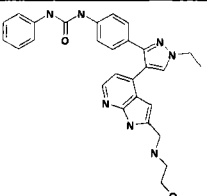
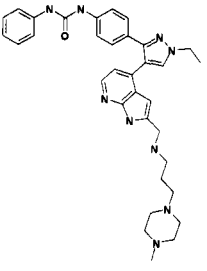
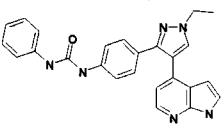
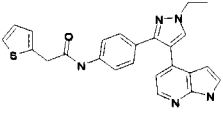
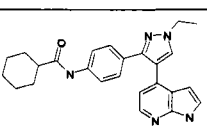
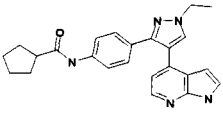
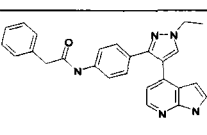
实施例 5n		N-{2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5o		N-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5p		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(3-氟苯基)脲
实施例 5q		N-(4-氰基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5r		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[4-(三氟甲基)苯基]脲
实施例 5s		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(2-甲基苯基)脲
实施例 5t		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(3-甲基苯基)脲
实施例 5u		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(4-氟苯基)脲
实施例 5v		N-(4-氯苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 5w		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(2-氟苯基)脲
实施例 5x		N'-(4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N-甲基-N-苯基脲

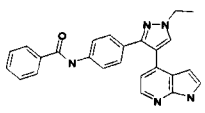
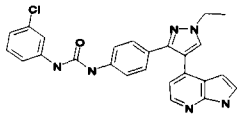
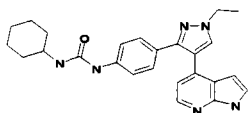
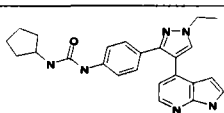
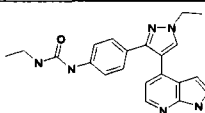
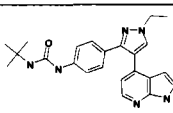
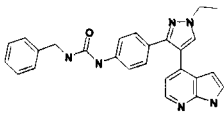
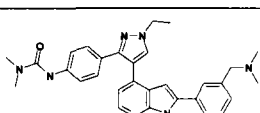
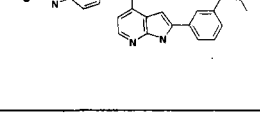
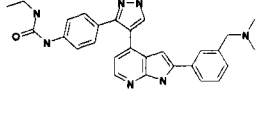
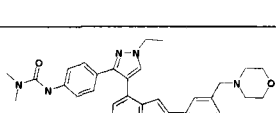
实施例 6		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N-甲基-N'-苯基脲
实施例 7a		N-乙基-N'-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 7b		N-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 8		N'-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 9a		N-乙基-N'-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 9b		N-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 10		N'-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 11		N-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲
实施例 12a		{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}氨基甲酸甲酯
实施例 12b		{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}氨基甲酸乙酯
实施例 12c		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[4-(甲氧基)苯基]脲
实施例 12d		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-甲基脲

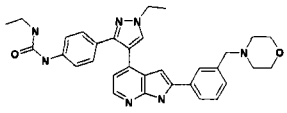
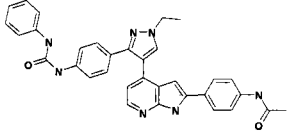
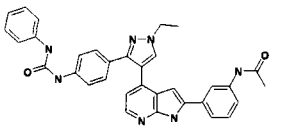
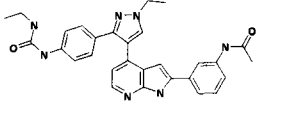
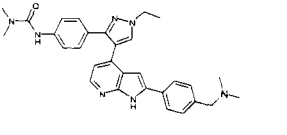
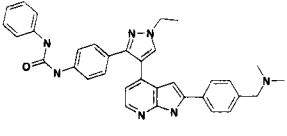
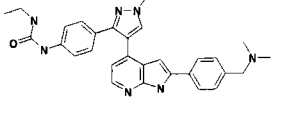
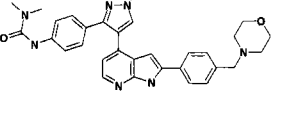
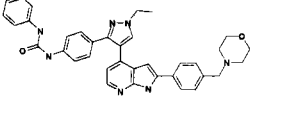
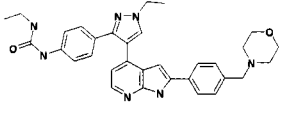
实施例 12e		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[3-(甲氧基)苯基]脲
实施例 13		N-{4-[1-{4-(甲氧基)苯基}甲基]-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 14		N-苯基-N'-{4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲盐酸盐
实施例 15a		N-(2-羟乙基)-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酰胺
实施例 15b		N-{4-[1-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 16a		N-[3-(甲氧基)苯基]-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酰胺
实施例 16b		N-乙基-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酰胺
实施例 17		2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酰胺
实施例 18		N-苯基-N'-{4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(四氢-2-呋喃基甲基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 19		N-苯基-N'-{4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲

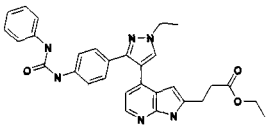
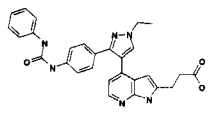
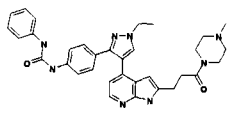
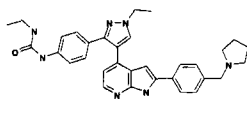
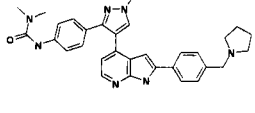
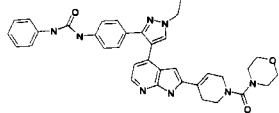
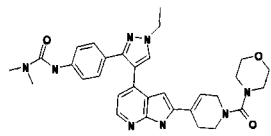
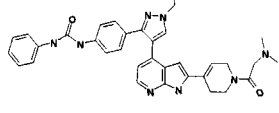
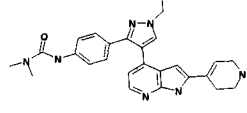
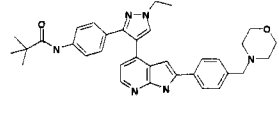
实施例 20		N-{4-[1-(2-羟乙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 21		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 22		N-{4-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 23		N-{4-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-5-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 24		N-苯基-N'-{4-[1-(2-丙烯-1-基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 25		N-{4-[1-(3-羟基丙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 26		N-{4-[1-(2,3-二羟基丙基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 27a		N-苯基-N'-{4-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲
实施例 27b		N-乙基-N'-{4-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲
实施例 28		N,N-二甲基-N'-{4-[2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲
实施例 29		N-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 30		N-乙基-N'-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}脲

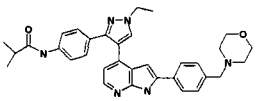
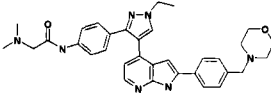
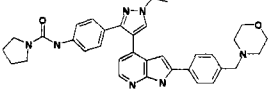
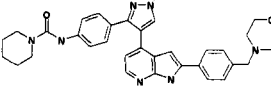
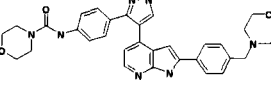
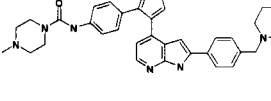
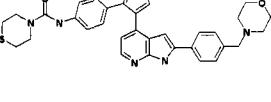
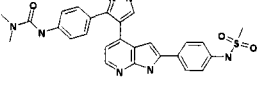
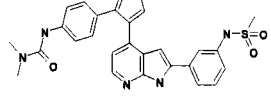
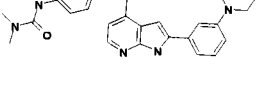
实施例 31		N,N-二甲基-N'-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}脲
实施例 32		N-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 33		N-乙基-N'-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}脲
实施例 34		N,N-二甲基-N'-{4-[2-甲基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}脲
实施例 35		N-{4-[4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 36		N-{4-[4-(6-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 37		4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(4-吗啉基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺
实施例 38		4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺
实施例 39		4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(甲硫基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺
实施例 40		N-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲

实施例 41		N-(4-{4-[2-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-乙基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲
实施例 42		N-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲
实施例 43		N-[4-(4-{2-[(二甲基氨基)甲基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 44		N-{4-[1-乙基-4-(2-({[2-(羟乙基)氨基]甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲
实施例 45		N-(4-{1-乙基-4-[2-({[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲
实施例 46a		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基}苯基}-N'-苯基脲
实施例 46b		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基}苯基}-2-(2-噻吩基)乙酰胺
实施例 46c		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基}苯基}环己烷甲酰胺
实施例 46d		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基}苯基}环戊烷甲酰胺
实施例 46e		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基}苯基}-2-苯乙酰胺

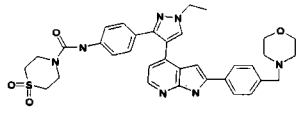
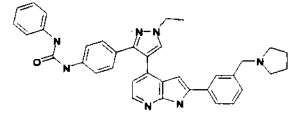
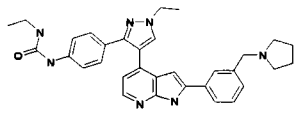
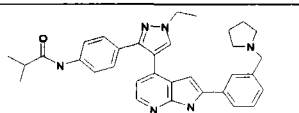
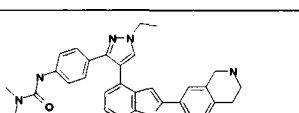
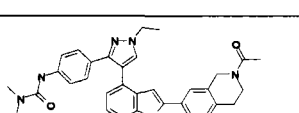
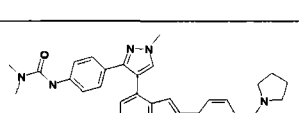
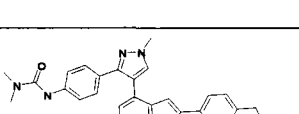
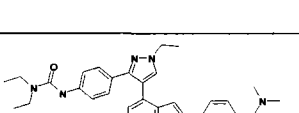
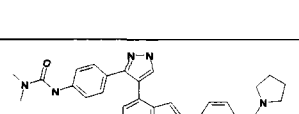
实施例 46f		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}苯甲酰胺
实施例 46g		N-(3-氯苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 46h		N-环己基-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 46i		N-环戊基-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 46j		N-乙基-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 46k		N-(1,1-二甲基乙基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 46l		N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(苯基甲基)脲
实施例 47		N'-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 48		N-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 49		N-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-乙基脲
实施例 50		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 51		N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲

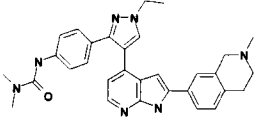
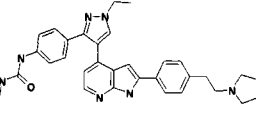
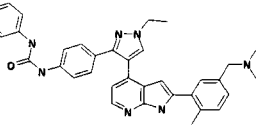
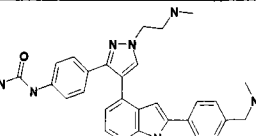
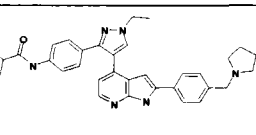
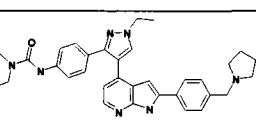
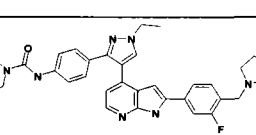
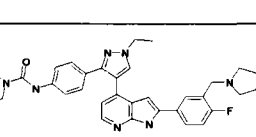
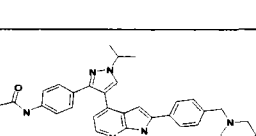
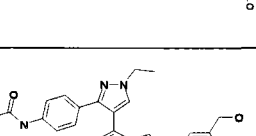
实施例 52		N-乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 53		N-(4-{4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)氨基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)乙酰胺
实施例 54		N-(3-{4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)氨基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)乙酰胺
实施例 55		N-(3-{4-[1-乙基-3-(4-{[(乙基氨基)氨基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)乙酰胺
实施例 56		N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 57		N-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 58		N-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-乙基脲
实施例 59		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 60		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 61		N-乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲

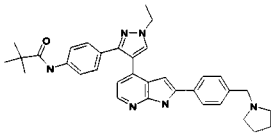
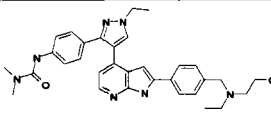
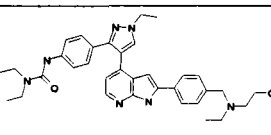
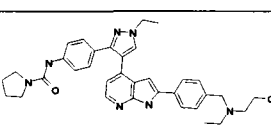
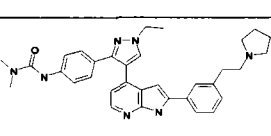
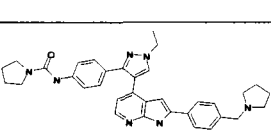
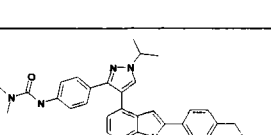
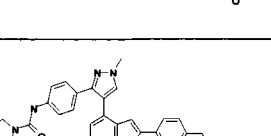
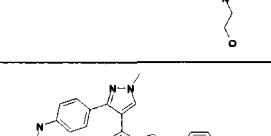
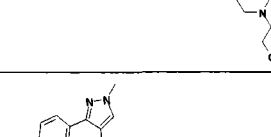
实施例 62		3-{4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}丙酸乙酯
实施例 63		3-{4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}丙酸
实施例 64		N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-氧代丙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 65		N-乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 66		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 67		N-[4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 68		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 69		N-[4-(4-{2-[1-(N,N-二甲基氨基乙酰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 70		N'-[4-(1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 71a		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺

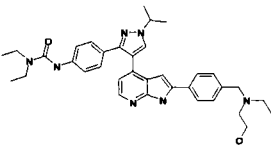
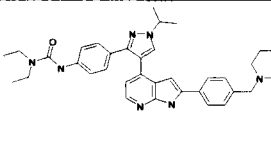
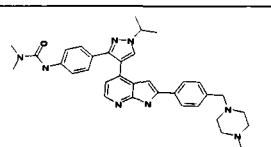
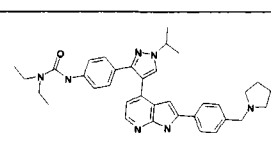
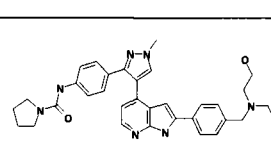
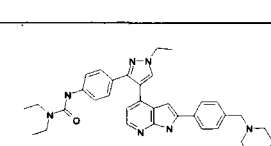
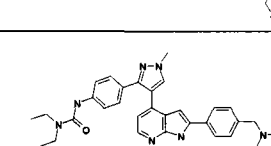
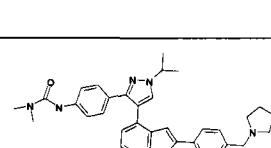
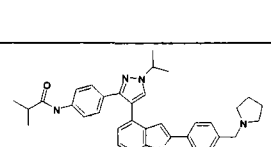
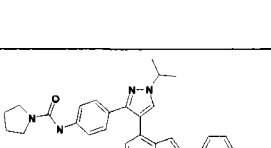
实施例 71b		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺
实施例 72		N~1~-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N~2~,N~2~-二甲基甘氨酸酰胺
实施例 73a		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 73b		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-1-哌啶甲酰胺
实施例 73c		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-吗啉甲酰胺
实施例 73d		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-甲基-1-哌嗪甲酰胺
实施例 73e		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-硫吗啉甲酰胺
实施例 74a		N-(4-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺
实施例 74b		N-(3-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺
实施例 74c		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲

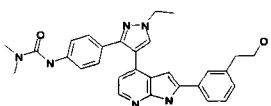
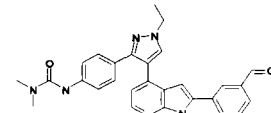
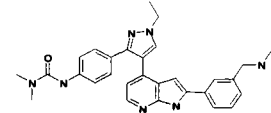
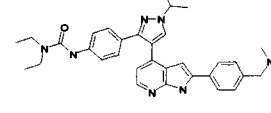
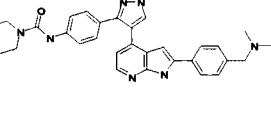
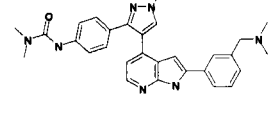
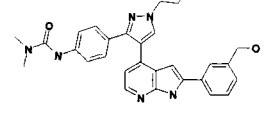
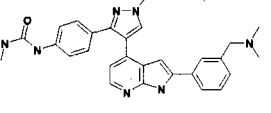
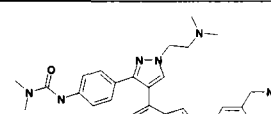
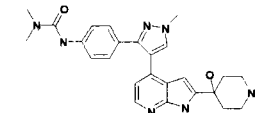
实施例 74d		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 74e		N'-[4-(4-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 74f		N'-[4-(4-{2-[4-(二甲基氨基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 74g		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 75		N'-[4-(1-(2-羟乙基)-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 76		N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲
实施例 77		N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 78		N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 79		N-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 80		N-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺

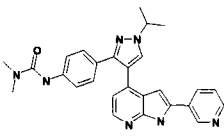
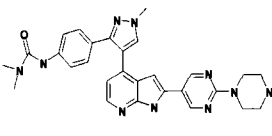
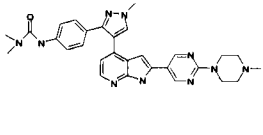
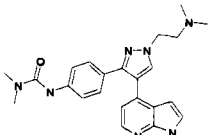
实施例 81		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-硫吗啉甲酰胺 1,1-二氧化物
实施例 82		N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-N'-苯基脲
实施例 83		N-乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 84		N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺
实施例 85		N'-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 86		N'-(4-{4-[2-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-乙基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 87		N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 88		N'-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 89		N'-{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二乙基脲
实施例 90		N,N-二甲基-N'-[4-(4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲

实施例 91		N'-(4-{1-乙基-4-[2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 92		N'-(4-[1-乙基-4-(2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 93		N-{4-[4-(2-{5-[(二甲基氨基)甲基]-2-甲基苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲
实施例 94		N'-(4-{4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 95		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺
实施例 96		N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 97		N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 98		N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 99		N-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-2-甲基丙酰胺
实施例 100		N'-(4-(1-乙基-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基脲

实施例 101		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺
实施例 102		N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 103		N,N-二乙基-N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)脲
实施例 104		N-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 105		N'-(4-[1-乙基-4-(2-{3-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 106		N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 107		N'-(4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 108		N-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡咯基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 109		N,N-二乙基-N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡咯基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)脲
实施例 110		N'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡咯基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲

实施例 111		N,N-二乙基-N'-{4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 112		N,N-二乙基-N'-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲
实施例 113		N'-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲
实施例 114		N,N-二乙基-N'-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 115		N-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺
实施例 116		N,N-二乙基-N'-[4-(1-乙基-4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)脲
实施例 117		N,N-二乙基-N'-[4-(4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)脲
实施例 118		N,N-二甲基-N'-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]脲
实施例 119		2-甲基-N-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]丙酰胺
实施例 120		N-[4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-吡嗪基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基]-1-吡咯烷甲酰胺

实施例 121		N'-(4-(1-乙基-4-{2-[3-(2-羟乙基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 122		N'-(4-{1-乙基-4-[2-(3-乙酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 123		N'-(4-[1-乙基-4-(2-{3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 124		N'-(4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二乙基脲
实施例 125		N'-(4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二乙基脲
实施例 126		N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 127		N'-(4-{4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 128		N-{2-[3-(4-[(二甲基氨基)氨基]苯基)-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}-N-甲基乙酰胺
实施例 129		N'-(4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲
实施例 130		N'-(4-{4-[2-(4-羟基-4-哌啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二

		甲基脲
实施例 131		N,N-二甲基-N'-[4-{1-(1-甲基乙基)-4-[2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基]脲
实施例 132		N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基]脲
实施例 133		N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基]脲
实施例 134		N'-{4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲

实施例 1

N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲的制备:

将 4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺(2.2mmol)的吡啶(4mL)溶液用异氰酸苯基酯(2.4mmol)处理,并在室温下搅拌 1h。将反应混合物真空浓缩,并将残余物通过快速色谱法(80-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到白色粉末状的标题产物(50%)。ESMS [M+H]⁺: 423.2。

实施例 2

N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'(1-甲基乙基)脲的制备:

将 4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺(0.19mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用吡啶(0.39mmol)和异氰酸异丙酯(0.39mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 18h,并倒入到水(1mL)中,随后用乙酸乙酯萃取(3x3mL)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并真空浓缩。

通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到白色粉末状的标题产物(45%)。ESMS $[M+H]^+$: 389.2。

实施例 3

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-4-吗啉甲酰胺的制备:

将 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺(0.19mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用三乙胺(0.39mmol)和 4-吗啉甲酰氯(0.39mmol)处理。将反应混合物于 50°C 搅拌 18h, 并倒入到水(1mL)中, 随后用乙酸乙酯萃取(3x3mL)。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到黄色粉末状的标题产物(50%)。ESMS $[M+H]^+$: 417.4。

实施例 4a

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

将 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺(0.26mmol)的吡啶(1mL)溶液用 1-吡咯烷甲酰氯(0.29mmol)处理。将该反应在室温下搅拌 18 小时, 并然后浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到白色粉末状的标题产物(52%)。ESMS $[M+H]^+$: 401.2。

实施例 4b

N'-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 4a 中所述的步骤, 使用二甲基氨基甲酰氯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 375.0。

实施例 4c

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰胺的制备:

按照实施例 4a 中所述的步骤, 使用 1-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰氯, 得到标

题产物。ESMS $[M+H]^+$: 411.2。

实施例 4d

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-2-(甲氧基)乙酰胺的制备:

按照实施例 4a 中所述的步骤, 使用(甲氧基)乙酰氯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 376.2。

实施例 4e

N-环丙基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 4a 中所述的步骤, 使用环丙烷甲酰氯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 387.2。

实施例 5a

N-3-联苯基基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

将 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺(0.23mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液用三乙胺(0.23mmol)和 4-硝基苯基氯甲酸酯(0.23mmol)处理。将该反应在室温下搅拌 1h, 并然后用 3-联苯基胺(5 当量)处理。在室温下搅拌 18h 后, 将反应物倒入到水(1mL)中, 并用乙酸乙酯萃取(3x1mL)。将合并的有机层用 1N 氢氧化钠(3x1mL)、盐水(1x1mL)洗, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到白色粉末状的标题产物(45%)。ESMS $[M+H]^+$: 499.2。

实施例 5b

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-2-吡啶基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 2-吡啶胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 424.2。

实施例 5c

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-3-吡啶基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 3-吡啶胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 424.2。

实施例 5d

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-3-羟基-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 3-吡咯烷醇, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 417.2。

实施例 5e

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-1,3-噻唑-2-基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 1,3-噻唑-2-胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 430.2。

实施例 5f

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-2-噻吩基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 2-噻吩基胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 429.2。

实施例 5g

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-4-吡啶基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 4-吡啶胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 424.2。

实施例 5h

N-(2-氰基苯基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 2-氨基苄腈, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 448.2。

实施例 5i

N-(3-氰基苯基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 3-氨基苄腈, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 448.2。

实施例 5j

N-(2-氨基苯基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用(2-氨基苯基)胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 438.2。

实施例 5k

N-(3-氨基苯基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用(3-氨基苯基)胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 438.2。

实施例 5l

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-[2-(三氟甲基)苯基]脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用(2-三氟甲基)苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 491.2。

实施例 5m

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯

基}-N'-[3-(三氟甲基)苯基]脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用(3-三氟甲基)苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 491.2。

实施例 5n

N-{2-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 2-[(二甲基氨基)甲基]苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 480.2。

实施例 5o

N-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 3-[(二甲基氨基)甲基]苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 480.2。

实施例 5p

N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-(3-氟苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 3-氟苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 441.2。

实施例 5q

N-(4-氟基苯基)-N'-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 4-氨基苄腈, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 448.2。

实施例 5r

N-{4-[1-乙基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-[4-(三氟甲基)苯基]脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 4-(三氟甲基)苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 491.2。

实施例 5s

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(2-甲基苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 2-甲基苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 437.2。

实施例 5t

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(3-甲基苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 3-甲基苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 437.2。

实施例 5u

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(4-氟苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 4-氟苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 441.2。

实施例 5v

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(4-氯苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 4-氯苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 457.2。

实施例 5w

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(2-氟苯基)脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用 2-氟苯胺,并在 50 °C 下搅拌,得到

标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 441.2。

实施例 5x

N'-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N*-甲基-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 *N*-甲基苯胺, 并在 50 °C 下搅拌, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 437.2。

实施例 6

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-甲基-*N'*-苯基脲的制备:

将 {4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基} 甲胺 (0.16mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液用三乙胺 (0.17mmol) 和异氰酸苯酯 (0.17mmol) 处理。在室温下搅拌 18h 后, 将反应物倒入到水 (1mL) 中, 并用乙酸乙酯萃取 (3x1mL)。将合并的有机层用水 (2x1mL)、盐水 (1x1mL) 洗, 经硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到白色粉末状的标题产物 (42%)。ESMS $[M+H]^+$: 437.2。

实施例 7a

N-乙基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸乙酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 393.4。

实施例 7b

N-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 480.2。

实施例8

N'-{4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例5a中所述的步骤,使用4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和2*M* 二甲胺的四氢呋喃溶液,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 393.4。

实施例9a

N-乙基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例1中所述的步骤,使用4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 389.2。

实施例9b

N-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例1中所述的步骤,使用4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺,得到标题化合物。ESMS[M+H]⁺: 437.4。

实施例10

N'-{4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例5a中所述的步骤,使用4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和2*M* 二甲胺的四氢呋喃溶液,得到标题化合物。ESMS[M+H]⁺: 389.4。

实施例11

N-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲的制备:

将4-{4-[1-乙基-3-(4-[[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡

咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.362mmol)用4*N*氯化氢的1,4-二噁烷(2mL)溶液处理。将悬浮液剧烈搅拌2h,然后减压浓缩。通过反相HPLC纯化该残余物,得到黄色固体的标题化合物(42%)。ESMS $[M+H]^+$: 504.4。

实施例 12a

{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}氨基甲酸甲酯的制备:

向 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺 (0.18mmol)的吡啶(1.5mL)溶液中加入氯甲酸甲酯(0.18mmol)。3.5h后,将反应混合物用甲醇终止,并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物,得到淡黄色粉末状的标题产物(40%)。ESMS $[M+H]^+$: 362.2。

实施例 12b

{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}氨基甲酸乙酯的制备:

按照实施例 12a 中所述的步骤,使用氯甲酸乙酯,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 376.2。

实施例 12c

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-[4-(甲氧基)苯基]脲的制备:

按照实施例 12a 中所述的步骤,使用 4-甲氧基-苯基异氰酸酯,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 453.2。

实施例 12d

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-甲基脲的制备:

按照实施例 12a 中所述的步骤,使用异氰酸甲酯,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 361.2。

实施例 12e

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-[3-(甲氧基)苯基]脲的制备:

按照实施例 12a 中所述的步骤, 使用 3-甲氧基-苯基异氰酸酯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 453.2。

实施例 13

N-{4-[1-{4-(甲氧基)苯基}甲基]-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用粗品 4-[1-{4-(甲氧基)苯基}甲基]-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸苯酯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 515.4。

实施例 14

N-苯基-*N'*-{4-[4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

向 4-[4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺(0.13mmol)和三乙胺(0.20mmol)的四氢呋喃(1.5mL)溶液中加入异氰酸苯酯(0.13mmol)。14h后, 将反应混合物真空浓缩, 并将残余物通过 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 395.2。

实施例 15a

N-(2-羟乙基)-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酰胺的制备:

向 [3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酸(0.13mmol)的无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(4mL)溶液中加入 1,1'-羰基二咪唑(0.156mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入乙醇胺(0.195mmol)。将反应混合物再搅拌 3h, 并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到回收的起始物和白色固体的标题化合物(9%)。ESMS $[M+H]^+$: 496.4。

实施例 15b

N-{4-[1-[2-(4-吗啉基)-2-氧代乙基]-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 15a 中所述的步骤, 使用吗啉, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 522.4。

实施例 16a

N-[3-(甲氧基)苯基]-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酰胺的制备:

在室温下, 向[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酸(0.166 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(0.249 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.249 mmol)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(3.2 mL)的溶液中加入间甲氧基苯胺(0.415 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 真空浓缩, 溶于乙酸乙酯(10 mL)中, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液(10 mL)洗。将有机层经硫酸钠干燥, 并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的标题化合物(26%)。ESMS $[M+H]^+$: 558.4。

实施例 16b

N-乙基-2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酰胺的制备:

按照实施例 15a 中所述的步骤, 使用乙胺, 得到标题产物(40%)。ESMS $[M+H]^+$: 480.2。

实施例 17

2-[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酰胺的制备:

向冷却的(0°C)[3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙酸(0.166mmol)的无水四氢呋喃(3.3mL)溶液中加入三乙胺(0.25mmol)和氯甲酸乙酯(0.18mmol)。在 0°C 下, 30 分钟后, 加入氢氧化铵(50μL), 并将反应在室温下搅拌 1h。真空浓缩, 随后经 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的标题化合物(13%)。ESMS $[M+H]^+$: 452.4。

实施例 18

N-苯基-*N'*-{4-[4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-(四氢-2-呋喃基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

将 *N*-{4-[4-溴-1-(四氢-2-呋喃基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲(0.147mmol)、1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.162mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(1.5mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液(0.44mL)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.007mmol)的混合物在封闭管中在 100°C 下搅拌 18 小时。将该溶液冷却至室温,通过 Celite 过滤,并真空浓缩。将残余物溶于甲醇(5mL)和 6.0*N* 氢氧化钠水溶液(1mL)中,并于 70°C 下搅拌 6h。将反应混合物真空浓缩,溶于水(10mL)中,并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,并真空浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物,得到白色固体的标题化合物(11%)。ESMS $[M+H]^+$: 479.4。

实施例 19

N-苯基-*N'*-{4-[4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

将 *N*-{4-[4-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲(0.059mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.059mmol)、四(三苯基膦)合钯(0)(0.003mmol)、饱和的碳酸氢钠水溶液(0.177mL)和无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(1mL)的混合物在封闭管中在 100°C 下搅拌 4h,并冷却至室温。通过 Celite 填料过滤,真空浓缩,并经 Gilson 反相 HPLC 纯化,得到白色固体的标题化合物(35%)。ESMS $[M+H]^+$: 477.2。

实施例 20

N-{4-[1-(2-羟乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 19 中所述的步骤,使用 *N*-{4-[4-溴-1-(2-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 439.4。

实施例 21

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 19 中所述的步骤, 使用 *N*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)苯基]-*N'*-苯基脲, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 423.2。

实施例 22

N-{4-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 19 中所述的步骤, 使用 *N*-{4-[4-溴-1-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 451.4。

实施例 23

N-{4-[1-(1,1-二甲基乙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 31 中所述的步骤, 用 4-[1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶代替 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 451.2。

实施例 24

N-苯基-*N'*-{4-[1-(2-丙烯-1-基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照中间体 31 中所述的步骤, 使用 4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 435.4。

实施例 25

N-{4-[1-(3-羟基丙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 19 中所述的步骤, 使用 3-[3-(4-硝基苯基)-4-(1*H*-吡咯并

[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]-1-丙醇, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 453.2。

实施例 26

N-{4-[1-(2,3-二羟基丙基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

向 *N*-苯基-*N'*-{4-[1-(2-丙烯-1-基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲(0.18mmol)在 5: 1 丙酮: 水(1.2mL)中的溶液中加入 *N*-甲基吗啉 *N*-氧化物(0.276mmol), 随后加入 2.5%四氧化锇的叔丁醇溶液(93.5mg)。将反应混合物在室温下搅拌 18h。该反应用饱和的硫酸钠水溶液(1mL)终止, 通过 Celite 填料(pad)过滤(用乙酸乙酯冲洗), 并真空浓缩。将残余物通过 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的标题化合物(14%)。ESMS $[M+H]^+$: 469.2。

实施例27a

N-苯基-*N'*-{4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 411.2。

实施例 27b

N-乙基-*N'*-{4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯胺和异氰酸乙酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 363.2。

实施例 28

N,N-二甲基-*N'*-{4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}脲的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯胺和 2*M* 二甲胺的四氢呋喃溶液, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 363.2。

实施例 29

N-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]-*N'*-苯基脲, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 426.2。

实施例 30

N-乙基-*N'*-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]-*N'*-苯基脲, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 378.2。

实施例 31

N,N-二甲基-*N'*-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N,N*-二甲基-*N'*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]脲, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 378.2。

实施例 32

N-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]-*N'*-苯基脲, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 410.0。

实施例 33

N-乙基-*N'*-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噻唑-4-基]苯基}脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-乙基-*N'*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯基]脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 362.2。

实施例 34

N,N-二甲基-*N'*-{4-[2-甲基-5-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1,3-噁唑-4-基]苯基}脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N,N*-二甲基-*N'*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯基]脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 362.2。

实施例 35

N-{4-[4-(6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 {4-[4-(6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 457.2。

实施例 36

N-{4-[4-(6-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 [(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基}苯基)甲基]二甲胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 556.4。

实施例 37

4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-吗啉基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-吗啉基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 579.6。

实施例 38

4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 592.4。

实施例 39

4-[1-乙基-3-(4-{[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(甲硫基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-N-[2-(甲硫基)乙基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 540.4。

实施例 40

N-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 N-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 565.4。

实施例 41

N-(4-{4-[2-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-乙基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 N-(4-{4-[2-({[2-(二甲基氨基)乙基]氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-乙基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 523.4。

实施例 42

N-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N'-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N*-(4-{1-乙基-4-[2-({2-(甲基磺酰基)乙基}氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 558.4。

实施例 43

N-[4-(4-{2-[(二甲基氨基)甲基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N*-(4-{4-[2-[(二甲基氨基)甲基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 480.4。

实施例 44

N-[4-[1-乙基-4-(2-{{2-(羟乙基)氨基}甲基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基]-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N*-(4-{1-乙基-4-[2-{{2-(羟乙基)氨基}甲基}-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 496.4。

实施例 45

N-(4-{1-乙基-4-[2-({3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基}氨基}甲基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N*-(4-{1-乙基-4-[2-({3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基}氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 592.4。

实施例 46a

N-[4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基]-2-(2-噻吩基)乙酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和噻吩-2-乙酰氯,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 428.4。

实施例 46b

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}环己烷甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和环己烷甲酰氯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 414.4。

实施例 46c

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}环戊烷甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和环戊烷甲酰氯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 400.4。

实施例 46d

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-2-苯乙酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和苯乙酰氯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 422.2。

实施例 46e

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}苯甲酰胺的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和苯甲酰氯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 408.2。

实施例 46f

N-(3-氯苯基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-

基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和 3-氯苯基异氰酸酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 457.2。

实施例 46g

N-环己基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸环己酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 429.2。

实施例 46h

N-环戊基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 47a 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸环戊酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 415.2。

实施例 46i

N-乙基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸乙酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 375.2。

实施例 46j

N-(1,1-二甲基乙基)-*N'*-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸叔丁酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 403.2。

实施例 46k

N-{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-(苯基甲基)脲的制备:

按照实施例 1 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺和异氰酸苄酯,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 437.2。

实施例 47

N'-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

向搅拌的4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.0mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入对-硝基苯基氯甲酸酯(1.1mmol)。在室温下搅拌1h后,加入2.0M二甲胺的四氢呋喃溶液(14mmol)。将该反应在室温下再搅拌1h,然后真空浓缩。将剩余的残余物用氢氧化钠水溶液研磨,过滤,用冷水洗,并真空干燥。通过Gilson反相HPLC纯化,得到灰白色固体的标题化合物(46%)。ESMS $(M + H)^+$: 508.4。

实施例 48

4-[3-(4-*N*-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

向搅拌的4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.34mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入异氰酸苄酯(0.41mmol)和两滴Et₃N。将该反应在室温下搅拌1h,并在真空下浓缩至干。将剩余的固体用(1: 1)乙醚:石油醚研磨,过滤,并真空干燥。通过Gilson反相HPLC纯化,得到灰白色固体的标题化合物(44%)。ESMS $(M + H)^+$: 556.4。

实施例 49

4-[3-(4-*N*-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例 48 中所述的步骤,使用异氰酸乙酯,并在室温下搅拌 2 天,

得到标题产物。ESMS[M+H]⁺: 508.4。

实施例50

4-[3-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例47中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。
ESMS (M + H)⁺: 550.4。

实施例51

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。
ESMS (M + H)⁺: 598.6。

实施例52

4-[3-(4-N-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS (M + H)⁺: 550.6。

实施例53

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

向搅拌的4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.30mmol)的甲醇(5mL)溶液中加入6.0N氢氧化钠水溶液(0.66mmol)。将该反应在70°C下搅拌8h,并冷却至室温。将该混浊的悬浮液用冷水(25mL)稀释,过滤,用冷水冲洗,并真空干燥,得到白色固体的标题产物(66%)。ESMS (M + H)⁺: 556.4。

实施例54

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照中间体21中所述的步骤, 使用4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 556.4。

实施例55

4-[3-(4-N-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例53中所述的步骤, 使用4-[3-(4-N-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 508.4。

实施例 56

4-[3-(4-N,N-二甲基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例47中所述的步骤, 使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 508.4。

实施例57

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤, 使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 556.4。

实施例 58

4-[3-(4-N-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基

氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 508.4。

实施例 59

4-[3-(4-*N,N*-二甲基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例47中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 550.4。

实施例 60

4-[3-(4-*N*-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 598.4。

实施例 61

4-[3-(4-*N*-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS ($M + H$)⁺: 550.4。

实施例 62

4-[3-(4-*N*-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。

ESMS (M + H)⁺: 523.4。

实施例 63

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-羧基-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

向搅拌的4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.2mmol)的1,4-二噁烷(4mL)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(1mL)。将该反应在室温下搅拌18h,用1N盐酸水溶液(1mL)中和,并真空浓缩。将剩余的残余物用冷水研磨,过滤,用水洗,并真空干燥,得到白色固体的标题化合物(85%)。ESMS (M + H)⁺: 495.4。

实施例 64

4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-{2-[*N'*(*N*-甲基哌嗪基)羰基]-1-乙基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

向4-[3-(4-N-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-羧基-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.12mmol)的*N,N*-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入*N*-甲基哌嗪(0.13mmol)和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(0.14mmol)。将该反应在室温下搅拌18h,并蒸发至干。通过反相Gilson HPLC纯化,得到白色固体的标题化合物(25%)。ESMS (M + H)⁺: 577.4。

实施例 65

N-乙基-*N'*-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲的制备:

按照实施例 48 中所述的步骤,使用 4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 534.4。

实施例 66

N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 534.4。

实施例 67

N-[4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1, 2, 3, 6-四氢-4-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2, 3-*b*] 吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N'*-苯基脲的制备:

按照中间体 124 以及然后实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 617.4。

实施例 68

N'-[4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1, 2, 3, 6-四氢-4-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2, 3-*b*] 吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 4-(1-乙基-4-{2-[1-(4-吗啉基羰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 569.6。

实施例 69

N-[4-(4-{2-[1-(*N,N*-二甲基氨乙酰基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N'*-苯基脲的制备:

向 *N*-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲(0.23mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中加入 EDC(0.39mmol)、HOBt(0.39mmol)、三乙胺(1.38mmol), 随后加入 *N,N*-二甲基甘氨酸(0.39mmol)。将该反应在室温下搅拌 16h。将该反应倒入到乙酸乙酯中, 并用饱和的碳酸氢钠(2x10mL)洗。将有机层蒸发, 并通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 589.4。

实施例 70

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 和实施例 11 中所述的步骤,使用 4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 456.4。

实施例 71a

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺的制备:

将[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺(0.104mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液用三乙胺(0.3mmol)、DMAP(0.01mmol)和特戊酰氯(0.15mmol)处理。将该反应在室温下搅拌 3h,并浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(10mL)中,并用水洗(2x5mL)。将有机层浓缩,并将残余物通过 Gilson 反相 HPLC 纯化,得到白色粉末状的标题产物(82%)。ESMS [M+H]⁺: 563.2。

实施例 71b

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺的制备:

按照实施例 71a 中所述的步骤,使用二甲基乙酰氯,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 549.2。

实施例 72

*N*¹-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N*²,*N*²-二甲基甘氨酸酰胺的制备:

将[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺(0.104mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1mL)溶液用二异丙基乙基胺(0.4mmol),并然后用五氟苯基-*N,N*-二甲基甘氨酸酯(glycinate)(0.104mmol)处理。将该反应搅拌 18h,并直接在 Gilson 反相 HPLC 上纯化,得到黄色固体的标题产物(57%)。ESMS [M+H]⁺: 564.2。

实施例 73a

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-

基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

将[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]胺(0.204mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液用三乙胺(0.8mmol)和氯甲酸异丙烯基酯(0.3mmol)处理。将该反应搅拌 3h, 然后加入吡咯烷(2mmol), 并将该反应在 50°C 下加热 18h。将该反应真空浓缩, 并再溶于二氯甲烷(20mL)中, 并用水洗(2x10mL)。蒸发二氯甲烷, 得到粗产物, 将其使用 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到标题产物(37%)。ESMS $[M+H]^+$: 576.2。

实施例 73bN-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-1-哌啶甲酰胺的制备:

按照实施例 73a 中所述的步骤, 使用哌啶, 得到标题产物(33%)。ESMS $[M+H]^+$: 590.2。

实施例 73cN-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-吗啉甲酰胺的制备:

按照实施例 73a 中所述的步骤, 使用吗啉, 得到标题产物(33%)。ESMS $[M+H]^+$: 592.2。

实施例 73dN-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-甲基-1-哌嗪甲酰胺的制备:

按照实施例 73a 中所述的步骤, 使用 1-甲基哌嗪, 得到标题产物(34%)。ESMS $[M+H]^+$: 605.2。

实施例 73eN-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-硫吗啉甲酰胺的制备:

按照实施例 73a 中所述的步骤, 使用硫吗啉, 得到标题产物(32%)。ESMS $[M+H]^+$: 608.2。

实施例 74a

N-(4-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-[4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 544.4。

实施例 74b

N-(3-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(3-[4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲磺酰胺, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 544.4。

实施例 74c

N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N'*-(4-{1-乙基-4-[2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 536.4。

实施例 74d

N'-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N'*-(4-{1-乙基-4-[2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 536.4。

实施例 74e

N'-[4-(4-{2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1-乙基

-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-{4-[2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 494.4。

实施例 74f

N-[4-(4-{2-[4-(二甲基氨基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-{4-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 494.4。

实施例 74g

N-[4-(1-乙基-4-{2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-{1-乙基-4-[2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 537.4。

实施例 75

4-[3-(4-*N,N*-二甲基氨基甲酰基氨基苯基)-1-(2-羟乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 566.4。

实施例 76

4-[3-(4-*N,N*-二甲基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。

ESMS $[M+H]^+$: 534.4.

实施例 77

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}- N,N -二甲基脲的制备:

按照中间体 100 以及然后中间体 21 中所述的步骤, 使用 N,N -二甲基-1-{4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲胺和 N' -[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]- N,N -二甲基脲, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 494.6.

实施例 78

N' -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}- N,N -二甲基脲的制备:

按照中间体 100 以及然后中间体 21 中所述的步骤, 使用 N,N -二甲基-1-{4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲胺和 N' -{4-[4-溴-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}- N,N -二甲基脲, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 522.6.

实施例 79

N -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用吡咯烷和[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基)甲基]二甲胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 520.2.

实施例 80

N -{4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用吡咯烷和[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基)甲基]二甲胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 547.4.

实施例 81

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-4-硫吗啉甲酰胺 1,1-二氧化物的制备:

向冷却至 5°C 的 4-(1-乙基-4-{2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯胺(0.25mmol)的无水 THF(2mL)溶液中加入三乙胺(4mmol)和氯甲酸异丙烯基酯(0.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入硫吗啉 1,1-二氧化物(2.5mmol)，并将该反应在 50°C 下加热三天。将粗反应产物通过反相色谱法纯化，得到标题产物(30%)。ESMS $[M+H]^+$: 640.0。

实施例82

N-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N'-苯基脲的制备:

按照实施例48中所述的步骤，使用[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]胺，得到灰白色固体的标题化合物(166 mg, 66%)。ESMS $[M+H]^+$: 582.7。

实施例83

N-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-乙基-1H-吡唑-3-基]苯基}-N-乙基脲的制备:

按照实施例48中所述的步骤，使用[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]胺和异氰酸乙酯，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 534.5。

实施例 84

N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺:

按照实施例 95 中所述的制备，使用 4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯胺，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 533.0。

实施例 85

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 11 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{4-[2-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的乙醇溶液,于 100°C,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 507.4。

实施例 86

N'-(4-{4-[2-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{4-[2-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 549.4。

实施例 87

N,N-二甲基-*N'*-[4-(1-甲基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)]脲的制备:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲和吡咯烷,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 520.4。

实施例 88

N'-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲和 2-(乙基氨基)乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 538.4。

实施例 89

N,N-二乙基-*N'*-{4-[1-乙基-4-(2-{4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基}苯基)]脲的制备:

按照实施例96中所述的步骤,使用[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 536.4。

实施例 90

N,N-二甲基-*N'*-[4-(4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲的制备:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲和吡咯烷,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 506.4。

实施例 91

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤,使用 *N'*-(4-{1-乙基-4-[2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 520.6。

实施例 92

N'-{4-[1-乙基-4-(2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体21中所述的步骤,使用 *N'*-{4-[1-乙基-4-(1-(苯基磺酰基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 548.4。

实施例93

N-{4-[4-(2-{5-[(二甲基氨基)甲基]-2-甲基苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲的制备:

按照实施例48中所述的步骤,使用[(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-4-甲基苯基)甲基]二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 570.4。

实施例94

N'-(4-{4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例47中所述的步骤,使用{2-[3-(4-氨基苯基)-4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯,并然后通过使用50%TFA的CH₂Cl₂溶液(20mL)处理30分钟来进行Boc脱保护。浓缩并通过Gilson HPLC纯化该残余物,得到黄色固体的标题化合物(49%)。ESMS [M+H]⁺: 537.4。

实施例 95

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-2-甲基丙酰胺的制备:

向 4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯胺(280mg, 0.61mmol)在干燥 CH₂Cl₂(6mL)中的混浊的橙色混合物中加入 TEA(253μL, 1.82mmol)、DMAP(4mg, 0.03mmol)和 2-甲基丙酰氯(77μL, 0.73mmol)。将该反应在室温下搅拌 15min,用水终止,并用 CH₂Cl₂ 和盐水稀释。将水层用 CH₂Cl₂, 随后用 1%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液萃取,干燥合并的萃取物(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩。将残余物通过 Gilson 反相 HPLC(MeCN/H₂O, 含有 0.1%TFA)纯化。将该干净的级分用 NaHCO₃ 水溶液中和,用三份 CH₂Cl₂ 随后用 1%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液萃取,干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩,得到 139mg(43%)黄色固体的标题产物。ESMS [M+H]⁺: 533.4。

实施例 96

N,N-二乙基-*N'*-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲:

向 4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯胺(350mg, 0.76mmol)在干燥 THF(8mL)中的混浊混合物中加入 4-硝基苯基氯甲酸酯(168mg, 0.83mmol)。将生成的浆状物在室温下搅拌 45min,并加入二乙基胺(0.32mL, 3.03mmol)。1 小时后,将该反应减

压浓缩,并用 1N NaOH 和 EtOAc 稀释。将水层用三份 EtOAc 随后用 5%MeOH 的 EtOAc 溶液萃取,并将合并的萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤并减压浓缩。将残余物通过 Gilson 反相 HPLC(MeCN/ H_2O , 含有 0.1%TFA)纯化,得到 159mg(32%)的双-TFA 盐形式的标题产物(黄色固体)。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 562.4。

实施例97

N,N-二乙基-*N'*-[4-(1-乙基-4-{2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲的制备:

按照实施例96中所述的步骤,使用[4-(1-乙基-4-{2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺,得到标题化合物。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 580.6。

实施例98

N,N-二乙基-*N'*-[4-(1-乙基-4-{2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤,使用[4-(1-乙基-4-{2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺,得到标题化合物。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 580.6。

实施例 99

N-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-2-甲基丙酰胺的制备:

按照实施例 95 中所述的步骤,使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇,得到标题化合物。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 606.6。

实施例 100

N'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例47中所述的步骤,使用(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲醇,得到标题化合物。ESMS

[M+H]⁺: 481.4。

实施例 101

N-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]-2,2-二甲基丙酰胺的制备:

按照实施例 95 中所述的步骤, 使用三甲基乙酰氯, 得到标题化合物。
ESMS [M+H]⁺: 547.4。

实施例 102

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 2-[(4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)(乙基)氨基]乙醇和 2 M 二甲胺的 THF 溶液, 得到标题化合物。ESMS (M + H)⁺: 552.4。

实施例103

N,N-二乙基-N'-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-[(4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)(乙基)氨基]乙醇和二乙基胺, 得到标题化合物。ESMS (M + H)⁺: 580.4。

实施例 104

N-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 2-[(4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}甲基)(乙基)氨基]乙醇和吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS (M + H)⁺: 578.4。

实施例 105

N'-{4-[1-乙基-4-(2-{3-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

在 0°C 下, 向搅拌的 *N*'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(2-羟乙基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲(210mg, 0.42mmol)的 CH₂Cl₂(15mL)溶液中加入 Et₃N(120μL, 0.86mmol)和甲磺酰氯(40μL, 0.52mmol)。搅拌 3h 后, 加入吡咯烷(2mL, 24mmol)。将该反应温热至室温, 搅拌 18h, 并在真空下蒸发至干。通过 Gilson HPLC 纯化, 得到淡黄色固体的标题化合物(25%)。ESMS [M+H]⁺: 548.4。

实施例 106*N*-[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用[4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺和吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 560.4。

实施例 107*N*'-{4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 2-[[[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基](乙基)氨基]乙醇, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 566.4。

实施例 108*N*-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇和吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 605.6。

实施例 109*N,N*-二乙基-*N*'-(4-{4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 607.6。

实施例 110

N'-(4-{4-[2-(4-{4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 579.6。

实施例 111

N,N-二乙基-N'-{4-[4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-[[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基](乙基)氨基]乙醇和 *N,N*-二乙基胺, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 594.6。

实施例 112

N,N-二乙基-N'-{4-[4-[2-(4-{4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 635.6。

实施例 113

N'-{4-[4-[2-(4-{4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤, 使用二甲胺和 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-

哌嗪基}乙醇, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 607.7。

实施例 114

N,N-二乙基-*N'*-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$ = 576.4。

实施例 115

N-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺, 并搅拌 30 分钟, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 564.3。

实施例 116

N,N-二乙基-*N'*-(4-{1-乙基-4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)脲:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇和二乙基胺, 得到标题化合物。ESMS $(M+H)^+$: 551.4。

实施例 117

N,N-二乙基-*N'*-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤, 使用 2-[[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基](乙基)氨基]乙醇, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 566.4。

实施例 118

N,N-二甲基-*N*-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脲:

按照实施例 47 中所述的步骤,使用 4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+ = 548.4$ 。

实施例 119

2-甲基-*N*-[4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]丙酰胺:

按照实施例 95 中所述的步骤,使用 4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯胺,得到标题化合物。 $[M+H]^+ = 547.4$ 。

实施例 120

N-{4-[4-[2-(4-{[4-(2-羟乙基)-1-哌嗪基]甲基}苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基)苯基}-1-吡咯烷甲酰胺的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤,使用 2-{4-[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇和吡咯烷,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+ : 633.7$ 。

实施例 121

N-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(2-羟乙基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤,使用 2-(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)乙醇,得到标题化合物。 $[M+H]^+ : 495.4$ 。

实施例 122

N-(4-{1-乙基-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲的制备:

按照中间体102以及然后按照实施例47中所述的步骤,使用3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛,得到标题化合物。ESMS[M+H]⁺: 479.0。

实施例 123

N'-(4-[1-乙基-4-(2-{3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二甲基脲:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 N'-(4-{1-乙基-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲和 2*M* 二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 494.0。

实施例124

N'-(4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二乙基脲的制备:

按照实施例 96 中所述的步骤,使用[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 550.4。

实施例125

N'-(4-[4-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]苯基)-N,N-二乙基脲:

按照实施例96中所述的步骤,使用[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]二甲胺,得到标题化合物。MS [M+H]⁺: 522.3。

实施例 126

N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲的制备:

向{2-[3-(4-{[(二甲基氨基)羧基]氨基}苯基)-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(1.05g, 1.65mmol)中加入 25%TFA 的 CH₂Cl₂ 溶液(25mL)。将该

反应在室温下搅拌 1h, 并在真空下蒸发至干。用(1: 1)Et₂O/石油醚研磨, 过滤, 并真空干燥, 得到黄色固体的标题化合物(1.39g, 95%)。ESMS [M+H]⁺: 537.3。

实施例127

N'-(4-{4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲的制备:

按照实施例47中所述的步骤, 使用[2-(3-(4-氨基苯基)-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-1-基)乙基]甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 510.3。

实施例 128

N-{2-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基}乙基}-N-甲基乙酰胺的制备:

在搅拌下于室温, 向 N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲 3TFA(300mg, 0.34mMol)的 MeOH(10mL)溶液中加入 1N NaOH 水溶液和 Ac₂O(40μL, 0.42mMol)。搅拌 30 分钟后, 将该反应用水稀释, 用 1N NaOH 水溶液(0.4mL)碱化, 用(9: 1)CHCl₃/iPrOH 萃取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下蒸发至干。用(1: 1)Et₂O 和石油醚研磨, 过滤并真空干燥, 得到灰白色固体的标题化合物(177mg, 90%)。ESMS [M+H]⁺: 579.7。

实施例129

N'-{4-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲的制备:

在搅拌下于室温, 向 N'-(4-{4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1-[2-(甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲 3TFA(300mg, 0.34mMol)的 MeOH(10mL)溶液中加入 1N NaOH 水溶液(1.1mL, 1.1mMol), 37wt.% CH₂O 的水溶液(50μL, 0.67mMol)和 20% Pd(OH)₂/C(Pearlman's 催化剂)(~10mg)。系上 H₂ 气球, 并将该反应在室温下搅

拌3天。将该反应在真空下蒸发至干，溶于(9: 1)CHCl₃/iPrOH(15mL)中，并用过量的甲基靛红酸酐聚苯乙烯树脂(~500mg, >1.8mMol/g)处理。在室温下搅拌4h后，将该反应过滤，用(9: 1)CHCl₃/iPrOH冲洗，并将滤液在真空下浓缩至干。通过Gilson HPLC纯化，得到白色固体的标题化合物(56.6mg, 30%)。ESMS [M+H]⁺: 551.6。

实施例 130

N'-(4-{4-[2-(4-羟基-4-哌啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基)-N,N-二甲基脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤，使用 4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 460.2。

实施例 131

N,N-二甲基-N'-(4-{1-(1-甲基乙基)-4-[2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)脲的制备:

按照实施例 47 中所述的步骤，使用 4-{1-(1-甲基乙基)-4-[2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯胺，得到标题化合物 ESMS [M+H]⁺: 466.2。

实施例 132

N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)脲的制备:

向 4-(5-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.0883mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液中加入三氟乙酸(1ml)，并将生成的溶液在室温下搅拌 4 小时。浓缩并通过反相 HPLC 纯化，得到黄色固体的标题化合物(43%)。ESMS [M+H]⁺: 523.2。

实施例133

N,N-二甲基-N'-[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1H-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]脒的制备:

按照实施例47中所述的步骤, 使用[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 537.2。

实施例 134

N'-{4-[1-[2-二甲基氨基)乙基]-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脒的制备:

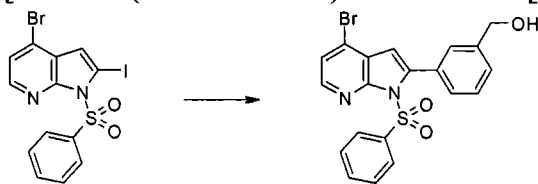
按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 *N,N*-二甲基-2-{3-(4-硝基苯基)-4-[1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙胺, 并然后按照实施例 47 中所述的步骤, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 418.2。

实施例 135

N'-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脒的另外的制备方法

实施例47的化合物也可按照如下进行制备:

a). {3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲醇

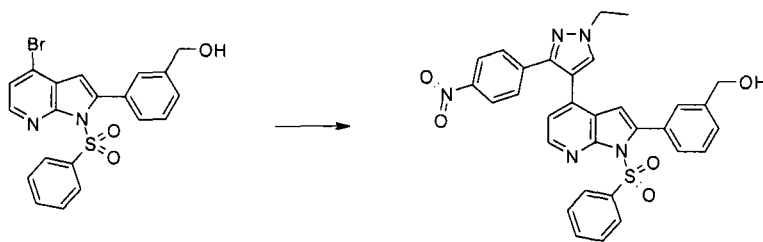


在大的压力瓶中(~1 L)加入 4-溴-2-碘-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(10 g, 来自 CiVenti 的纯度为 90%的一批, 19.4 mMol)、3-(羟基甲基)苯硼酸(3.3g, 21.7mMol)、二噁烷(200mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液(50mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.0g, 0.86mMol)。向该反应中通入 N_2 , 盖上盖子并于 110°C 搅拌 18h。冷却至室温后, 将该反应真空浓缩, 溶于 EtOAc 中, 用 H_2O 、盐水洗, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空下蒸发至干。

将上述反应使用 4-溴-2-碘-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(15 g, 来自 CiVenti 的纯度为 90%的一批, 29.1 mMol)和 3-(羟基甲基)苯硼酸(第一次: 4.0 g, 26.3 mMol; 然后第二次: 3.7 g, 24.3 mMol)重复两次以上。在两次反

应中使用二噁烷(300 mL)、饱和的 NaHCO_3 (75 mL)水溶液和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.0 g, 0.86 mMol)。在每个反应中双偶联的副产物的量分别由 26%降至 15%和 13%(由 LCMS 确定)。将所有的三个反应的产物(由总共 40 g 的 4-溴-2-碘-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶所生成的,来自 CiVenti 的纯度为 90%的一批 = 36 g, 77.7 mMol)合并,并通过快速硅胶色谱法(10 至 15% EtOAc/ CH_2Cl_2)纯化,得到白色固体的标题化合物(22.77 g, 66%)。MS (ES) m/e 443.2 ($M + H$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.85-7.91 (m, 2 H), 7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.63 (d, $J = 5.3$ Hz, 1 H), 7.59 (明显的(app.) t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44-7.50 (m, 3 H), 6.75 (s, 1 H), 5.35 (t, $J = 5.8$ Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2 H)。

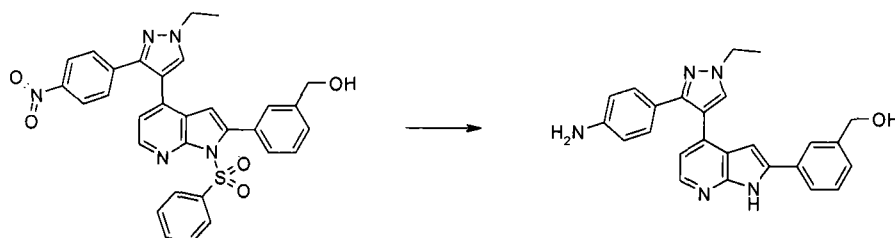
b). {3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲醇



在大的压力瓶中(~1L)加入{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲醇(22.75g, 51.3mMol)、1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑(21.0g, 纯度为~85%的一批, 52.0mMol, 中间体 5)、二噁烷(400mL)、饱和的 NaHCO_3 水溶液(120mL)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1.5g, 1.3mMol)。将该反应用 N_2 冲洗, 盖上盖子, 并于 110°C 下搅拌 16h。冷却至室温后, 将该反应真空浓缩, 溶于 EtOAc 中, 用 H_2O 、盐水洗, 干燥(Mg_2SO_4), 过滤, 并在真空下蒸发至干。通过快速硅胶色谱法(20 至 30%EtOAc/ CH_2Cl_2)纯化, 得到黄色固体的标题化合物(26.90g, 90%)。MS (ES) m/e 580.4 ($M + H$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 8.15 (明显的 d, 2 H), 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 7.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 7.61 (明显的 t, $J = 7.8$ Hz, 2 H), 7.54 (明显的 d, 2 H), 7.39-7.43 (m, 2 H), 7.32-7.36 (m, 2 H), 7.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 5.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 2 H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 1.47 (t, $J = 7.3$

Hz, 3 H)。

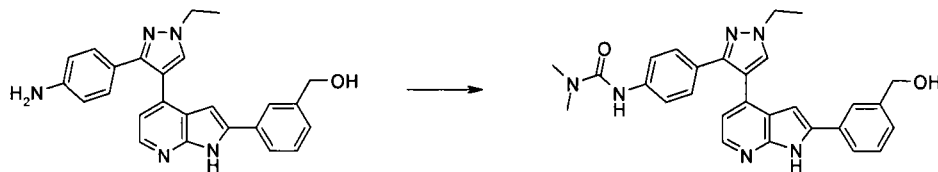
c). (3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲醇



向{3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基}甲醇(26.90g, 46.4mMol)的MeOH(400mL)溶液中加入20%Pd(OH)₂/C(Pearlman's催化剂)(~3.0g)。系上两个H₂气球, 并将反应在室温下搅拌18h(反应混合物的LCMS显示存在31%的所需的苯胺(M+H)⁺=550.3, 50%的羟基胺中间体(M+H)⁺=566.2和20%的起始物和亚硝基中间体(M+H)⁺=580.4和564.1)。加入另外的3.0g的Pearlman's催化剂, 并将该反应在H₂下再搅拌30h。(LCMS显示该反应已经完成, 残留有<3%的部分还原的中间体。随后将反应在50psiH₂下, 在Parr反应器中, 在室温下过夜, 显示该反应完成)。将该反应通过Celite[®]填料过滤, 用MeOH冲洗, 并真空浓缩。将剩余的残余物溶于MeOH(300mL)中, 并用6NNaOH水溶液(25mL, 150mMol)处理。将该反应搅拌, 并在70°C下加热8h, 冷却至室温, 并在真空下浓缩接近干燥。将该浆料用冷水研磨, 过滤, 用冷水洗, 并真空干燥。通过硅胶快速色谱法纯化(5至15%MeOH/CHCl₃)(产物在柱上慢慢溶解), 得到黄色固体的标题化合物(16.19g, 85%)。MS (ES) m/e410.4 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 5.1 Hz, 1 H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.27 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

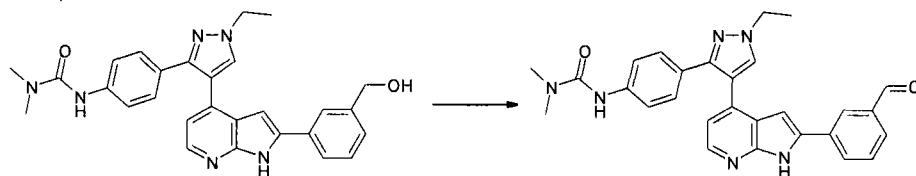
d) *N*'-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-

基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脒



向剧烈搅拌的(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲醇(16.13g, 39.4mMol)的THF(400mL)溶液中加入NMM(4.5mL, 40.9mMol), 随后加入对-硝基苯基氯甲酸酯(7.9g, 39.2mMol)。(该反应迅速变成澄清的悬浮液。)在室温下搅拌1h后, 加入2.0M二甲胺的THF溶液(200mL, 400mMol)。将该反应在室温下再搅拌1h, 然后在真空下浓缩至干。将剩余的残余物用1N NaOH水溶液(100mL)在冰水(200mL)中的冷的溶液研磨, 过滤, 用冷水(100mL)洗, 并真空干燥。通过硅胶快速色谱法(2至10%MeOH/CHCl₃)纯化, 得到黄色固体的标题产物(16.67g, 通过LCMS测定纯度为85%, 其中含有~15%起始物苯胺, 75%): MS (ES) *m/e* 481.4 (*M* + *H*)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.14 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.07 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.41 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.79 (s, 1 H), 6.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 5.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 4.27 (q, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 1.51 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H)。

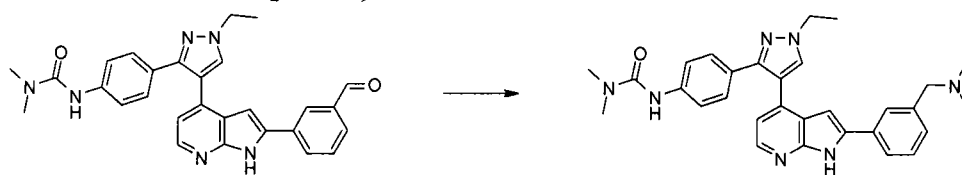
e) *N'*-(4-{1-乙基-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脒



向搅拌的 *N'*-[4-(1-乙基-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脒(16.67g, 纯度为 85%, 29.5mMol)的 CHCl₃(700mL)溶液中加入活化的 MnO₂(33g, 380mMol)。将该反应搅拌并回流(70°C 油浴)6h, 冷却至室温, 通过 Celite® 填料过滤, 用 CHCl₃ 冲洗, 并在真空下蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(5 至 15%MeOH 的(1:1)EtOAc/CHCl₃ 溶液)纯化, 得到黄色固体的标题产物(11.45g, 81%)(通过 HPLC 测定纯度>95%)。MS (ES) *m/e* 479.3 (*M* + *H*)⁺; ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 12.33 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 7.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 6.95 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 6.81 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 4.28 (q, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 1.52 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H)。

f) *N'*-{4-[4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脲



向 *N'*-(4-{1-乙基-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲(11.45g, 23.9mMol)中加入 2M 二甲胺的 THF 溶液(24mL, 48mMol)。将该浆料用 THF(150mL)冲洗,并用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.6g, 40.6mMol)处理。(观察到缓慢地放出气体,该反应摸起来有点温。)将该反应在室温下搅拌 1h(开始为粘稠的悬浮液,然后慢慢变成均相的澄清的悬浮液),并在真空下浓缩至干。将残留的残余物用 1N Na_2CO_3 水溶液(200mL)和 1N NaOH 水溶液(25mL)碱化,用 CHCl_3 (300mL)萃取,用盐水洗,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下蒸发至干。用(1: 1) Et_2O /石油醚研磨,过滤,并真空干燥,得到黄色固体的标题化合物(11.20g, 92%)(通过 HPLC 测定纯度>95%): MS (ES) m/e 508.2 ($M + H$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.27 (dd, 1 H), 6.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 1 H), 6.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 4.27 (q, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.51 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

实施例化合物的制备中所使用的中间体可按照如下或主要按照如下所示的方法进行制备:

中间体 1

5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑:

将 1-(4-硝基苯基)乙酮(605.5mmol)和双(甲氧基)甲胺(726mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(1000mL)中的溶液在 80°C 下搅拌 1h。将该反应真空浓缩,将残余物溶于乙醇(1000mL)中,并用胍一水合物(1816mmol)处理。在将该反应在 70°C 下搅拌 2h 后,将其冷却至室温,并倒入到冰-水(2000mL)中。产物从该溶液中沉淀出来,将其过滤,用水洗(4x500mL),并干燥,得到黄色粉末状的标题产物(98%)。ESMS $[M+H]^+$: 190.2。

中间体 24-溴-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑:

将 5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑(595mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1000mL)溶液用 *N*-溴琥珀酰亚胺(654mmol)处理。将该反应在室温下搅拌 30min,并倒入到冰-水(1000mL)中。产物从溶液中沉淀出来,将其过滤,用水洗(4x500mL)并干燥,得到灰白色粉末状的标题产物(90%)。ESMS $[M+H]^+$: 269.2。

中间体 34-溴-1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑:

将在 0°C 下的 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑(485mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1000mL)溶液慢慢地用氢氧化钠(485mmol)并然后用碘乙烷(582mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟,并然后倒入到冰-水(1000mL)中。产物从溶液中沉淀出来,并过滤收集,用水洗(4x500mL)并干燥,得到淡褐色粉末状的标题产物(94%)。ESMS $[M+H]^+$: 297.2。

中间体 41-乙基-5-(4-硝基苯基)-1H-吡唑:

按照中间体 3 中所述的步骤,得到淡褐色粉末状的标题产物(6%)。ESMS $[M+H]^+$: 438.2。

中间体 5

1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑:

将 4-溴-1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑(27mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼杂戊环(dioxaborolane)(30mmol)、醋酸钾(81mmol)和二氯化双(三苯基膦)合钯(II)(1.08mmol)的 1,4-二噁烷(30mL)溶液在封闭管中在 100°C 下搅拌 3h。将反应物冷却至室温后,将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,通过硅胶填料(plug)过滤并浓缩,通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物,得到灰白色粉末状的标题产物(42%)。ESMS $[M+H]^+$: 344.2。

中间体 6

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

将 1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑(7.5mmol)、4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(文献 *Org. Lett.* 5(26), 5023-5024, 2003) (6.3mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.25mmol)在 1: 1 的 1,4-二噁烷(12mL): 2M 碳酸钾(12mL)溶液中的溶液在封闭管中在 100°C 下搅拌 18h。在冷却至室温后,产物从溶液中沉淀出来,将其过滤并干燥,得到淡黄色粉末状的标题产物(80%)。ESMS $[M+H]^+$: 334.2。

中间体 7

4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺:

将 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(59mmol)的冰醋酸(25mL)溶液用锌粉(41mmol)处理,并在室温下搅拌 1h。然后将该反应过滤,并真空浓缩。将生成的残余物悬浮于 1: 1 的乙酸乙酯(10mL)和饱和的碳酸氢钠(10mL)的溶液中,并搅拌 30 分钟。分离有机层,过滤,用盐水(1x5mL)洗,经硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过快速色谱法(80-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到白色粉末状的标题产物(85%)。ESMS $[M+H]^+$: 304.2。

中间体 8

4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲酰胺:

将 4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺(0.49mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液用三乙胺(1.20mmol)和 4-硝基苯基甲酸酯(0.54mmol)处理。在室温下搅拌 18h 后,将反应物倒入到水(1mL)中,并用

乙酸乙酯萃取(3x1mL)。将合并的有机层用 1N 氢氧化钠(3x1mL)、盐水(1x1mL)洗,经硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到白色粉末状的标题产物(50%)。ESMS $[M+H]^+$: 332.2。

中间体 9

{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲胺:

将{4-[1-乙基-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}甲酰胺(0.17mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液缓慢地用 95%的氢化铝锂(0.51mmol)处理。在 50°C 下搅拌 18h 后,将反应物倒入到水(1mL)中,并用乙酸乙酯萃取(3x1mL)。将合并的有机层用饱和的硫酸钠溶液(2x1mL)、盐水(1x1mL)洗,经硫酸钠干燥,并真空浓缩。将生成的黄色固体不需进一步纯化直接用于下一步反应。ESMS $[M+H]^+$: 318.2。

中间体10

1-乙酰基-5-氟-4-碘-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

向微波管形瓶中装入4-氯-5-氟-1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.06 mmol,按照 *Tetrahedron Lett.* **2004**,45, 2317-2319中所述的制备)、碘化钠(4.90mmol)、乙酰氯(6.43mmol)和干燥的乙腈(8mL)。将反应管密封,并在微波反应器中于150°C下加热15分钟。在冷却至室温后,将生成的沉淀通过过滤收集,并用最少量的冷的乙腈洗。高真空下干燥,得到黄色粉末状的标题化合物,将其不需进一步纯化而使用。ESMS $[M+H]^+$: 305.2。

中间体11

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

将1-乙酰基-5-氟-4-碘-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.822mmol)、1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑(1.15mmol)、四(三苯基膦)合钯(0)(0.041mmol)、碳酸氢钠(2.47mmol)、水(2mL)和*N,N*-二甲基甲酰胺(6mL)的混合物在封闭管中在100°C下加热16h。将反应混合物用水(5mL)终止,并用乙酸乙酯萃取(3x10mL)。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(50%乙酸乙酯/己烷)

纯化, 得到黄色固体的标题化合物(80%)。ESMS $[M+H]^+$: 352.2。

中间体12

4-[1-乙基-4-(5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺:

向4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.655mmol)的乙醇(3.5mL)悬浮液中加入锡(0)粉末(3.28mmol)和6*N*盐酸水溶液(3.5mL), 并将混合物于70°C加热1h。将反应混合物冷却至室温, 通过Celite填料过滤。将滤液用乙酸乙酯(10mL)稀释, 并用1*N*氢氧化钠(5mL)洗。将水层用乙酸乙酯萃取(3x10mL), 并将合并的萃取物经硫酸钠干燥, 通过Celite填料过滤, 并减压浓缩, 得到黄色固体的标题化合物, 将其不需进一步纯化而直接使用。ESMS $[M+H]^+$: 322。

中间体13

4-氯-5-甲基-1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

用~5 min的时间, 向冷却至-78°C的4-氯-1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(3.24 mmol, 按照*Tetrahedron Lett.* **2004**,45, 2317-2319中所述的制备)的干燥四氢呋喃(22mL)溶液中滴加1.4*M*的仲-BuLi的己烷(7.12mmol)溶液。30min后, 加入碘甲烷(10.5mmol)。45min后, 将反应混合物用饱和的氯化铵水溶液(25mL)终止, 并用乙酸乙酯(25mL)稀释。将萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 并将残余物通过硅胶色谱法(100%己烷)纯化, 得到白色固体的标题产物(86%)。ESMS $[M+H]^+$: 323.2。

中间体14

1-乙酰基-4-碘-5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体10中所述的步骤, 使用4-氯-5-甲基-1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 301.2。

中间体15

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体11中所述的步骤, 使用1-乙酰基-4-碘-5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 348.2。

中间体 16

4-[1-乙基-4-(5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-基]苯胺:

按照中间体12中所述的步骤,使用4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-5-甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.559 mmol),得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 318。

中间体17

4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯.

按照中间体99中所述的步骤,使用4-溴-2-碘-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 518.2。

中间体18

4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯:

按照中间体11中所述的步骤,使用4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸酯和1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 655.4。

中间体19

4-[4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯:

将4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯(0.46mmol)的乙酸乙酯(5mL)溶液用氮气吹扫,并加入氢氧化钡(II)/碳(30mg的20wt.%钡)。将该反应用氢气吹扫,并在1atm氢气下剧烈搅拌。16h后,将该反应用氮气吹扫,并通过Celite填料过滤(用乙酸乙酯冲洗)。将滤液减压浓缩,得到黄色泡沫状的标题化合物,将其不需进一步纯化而使用。ESMS $[M+H]^+$: 625.6。

中间体20

4-[4-[1-乙基-3-(4-[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯.

按照实施例1中所述的步骤,使用4-[4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 744.4。

中间体21

4-{4-[1-乙基-3-(4-[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯:

向4-[4-[1-乙基-3-(4-[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2*H*)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯(0.38mmol)的甲醇(3.8mL)溶液中加入6*N*氢氧化钠(1.14mmol)。将反应混合物回流5h,冷却至室温并减压浓缩。将固体残余物悬浮于水中,剧烈搅拌并过滤收集,得到橙色固体的标题化合物,将其不需进一步纯化而使用(95%)。或者,将该固体残余物通过Gilson反相HPLC纯化,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 604.4。

中间体 22

4-溴-1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑:

按照中间体3中所述的步骤,使用4-溴-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑和对-甲氧基苄基氯,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 388.2。

中间体 23

1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑:

按照中间体5中所述的步骤,使用4-溴-1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 435.4。

中间体 24

4-[1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤,使用 4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和 1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 426.2。

中间体 25

4-[1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺:

按照中间体 7 中所述的步骤,使用 4-[1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 396.2。

中间体 26

4-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

将 4-[1-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.22mmol)的三氟乙酸(0.75mL)溶液在 74°C 下加热 1.5h。将反应混合物用水(4mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取(3x5mL)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物,得到黄色固体的标题产物(64%)。ESMS $[M+H]^+$: 306.4。

中间体 27

4-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯胺:

按照中间体 12 中所述的步骤,使用 4-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 276.2。

中间体 28

[4-溴-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸 1,1-二甲基乙基酯:

按照中间体 3 中所述的步骤,使用 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑和溴代乙酸二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 382.0。

中间体 29

[3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基] 乙酸 1,1-二甲基乙基酯:

按照中间体 5 中所述的步骤, 使用[4-溴-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]乙酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 430.2。

中间体 30

[3-(4-硝基苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基] 乙酸:

按照中间体 6 中所述的步骤, 使用[3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 364。

中间体 31

[3-(4-[(苯基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基] 乙酸:

将[3-(4-硝基苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]乙酸 (31.0mmol)、元素锡粉末(5.30mmol)、6.0N 盐酸水溶液(5.3mL)和绝对乙醇(5.3mL)的非均匀混合物在 70°C 下搅拌 1h。将该溶液通过 Celite 过滤, 并真空浓缩。将生成的苯胺溶于无水吡啶(10mL)中, 并滴加异氰酸苯酯(11.17mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4h。真空浓缩后, 通过 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到白色固体的标题化合物(93%)。ESMS $[M+H]^+$: 453.2。

中间体 32

1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

在封闭管中将 4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (11.48mmol; WO03/000690A1)、醋酸钾(34.43mmol)、联硼酸二频哪醇酯(bis(pinacolato)diboron)(13.77mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.46mmol), 随后将无水 1,4-二噁烷(115mL)混合。将反应混合物在 100°C 下搅拌 45 分钟, 然后冷却至室温。在用乙酸乙酯(50mL)稀释

后, 并通过 Celite 填料过滤, 将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (Analogix, 20-50% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到白色固体的标题产物(92%)。ESMS $[M+H]^+$: 384.0。

中间体 33

N-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N'*-苯基脲:

按照中间体 31 中所述的步骤, 使用 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 357.0。

中间体 34

N-{4-[4-溴-1-(四氢-2-呋喃基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲:

向冷却至 0°C 的 *N*-[4-(4-溴-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N'*-苯基脲(0.28mmol)的无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(6mL)溶液中滴加 1.0M 叔丁醇钾的四氢呋喃(1.12mmol)溶液。将反应混合物在低温下再搅拌 15 分钟, 随后滴加四氢呋喃溴化物(0.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18h, 随后用饱和的氯化铵水溶液(1mL)终止。将反应混合物用水(3mL)稀释, 并用乙酸乙酯萃取(3x5mL)。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。经 Gilson 反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物(53%)。ESMS $[M+H]^+$: 441.4。

中间体 35

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS: $[M-(CH_3)_2CC(CH_3)_2+2H]^+$: 302.2; HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) 11.63 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 1.32 (s, 12H)。

中间体 36

N-{4-[4-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲:

按照中间体 34 中所述的步骤, 使用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 439.2。

中间体 37

N-{4-[4-溴-1-(2-[(1,1-二甲基乙基)(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲:

按照中间体 34 中所述的步骤, 使用(2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷, 得到标题产物。ESMS[M+H]⁺: 515.4。

中间体 38

N-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-5-基)苯基]-*N'*-苯基脲:

按照中间体 31 中所述的步骤, 使用 4-溴-1-乙基-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 385.3, 387.2。

中间体 39

1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 1 中所述的步骤, 使用叔丁基胍盐酸盐, 得到主要异构体的标题化合物(80%)。ESMS (M - C(CH₃)₃ + 2H): 190.0; HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.32 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.48(d, 1H), 6.25 (d, 1H), 1.42 (s, 9H)。

中间体 40

1-(1,1-二甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑

按照中间体 1 中所述的步骤, 使用叔丁基胍盐酸盐, 得到主要异构体的标题化合物。ESMS (M - C(CH₃)₃ + 2H): 190.0; HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.20 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.7(d, 1H), 6.55(d, 1H), 1.25 (s, 9H)。

中间体 41

4-溴-1-(1,1-二甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 2 中所述的步骤, 使用 1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑, 得到标题化合物。ESMS [M- C(CH₃)₃ + 2H]: +: 268.0, 270.0; HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.35 (d, 2H), 8.2 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 1.4(s, 9H)。

中间体 42

N-{4-[4-溴-1-(1,1-二甲基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N'*-苯基脲:

按照中间体 31 中所述的步骤,使用 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 415.4。

中间体 43

4-溴-1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 2 中所述的步骤,使用 1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M- C(CH₃)₃ +2H]⁺: 268.0, 270.0, HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.38 (d, 2H), 7.7 (m, 3H), 1.4 (s, 9H)。

中间体 44

1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 5 中所述的步骤,使用 4-溴-1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS[M-C(CH₃)₃+H]⁺: 315.2. HNMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ 8.28(d, 2H), 7.65 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.05 (s, 12H)。

中间体 45

4-[1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤,使用 1-(1,1-二甲基乙基)-5-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑代替 1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 362.2。

中间体 46

4-溴-3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 3 中所述的步骤,使用烯丙基溴,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 308.2。

中间体 47

3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑:

按照中间体 5 中所述的步骤, 使用 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1H-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 356.2。

中间体 48

4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤, 使用 3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 346.2。

中间体 49

4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤, 使用 4-溴-3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1H-吡唑和(1-苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 486.2。

中间体 50

3-{3-(4-硝基苯基)-4-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}-1-丙醇:

向冷却至 0°C 的 0.5M 的 9-硼杂二环[3.3.1]壬烷的四氢呋喃(6.16mL)溶液中加入 4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-丙烯-1-基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(2.06mmol)的四氢呋喃(14mL)溶液。将反应混合物在室温下在惰性气氛下搅拌 4.5h, 并然后再次冷却至 0°C, 随后用水(1.7mL)终止。在 0°C 下搅拌 15 分钟后, 滴加 6N 氢氧化钠水溶液(1.24mL), 随后滴加 30% 过氧化氢水溶液(0.865mL)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1.5h, 用 6N 盐酸水溶液中和, 并真空浓缩。将水(10mL)加入到残余物中, 并将溶液用乙酸乙酯(3x15mL)萃取, 将合并的有机层经硫酸镁干燥, 并真空浓缩, 得到标题化合物(84%)。ESMS $[M+H]^+$: 504.2。

中间体 51

3-[3-(4-硝基苯基)-4-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]-1-丙醇:

按照中间体 21 中所述的步骤, 使用 3-{3-(4-硝基苯基)-4-[1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}-1-丙醇, 得到标题化合物。
ESMS [M+H]⁺: 364.2。

中间体 53

4-(3-溴-2-噻吩基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤, 使用 1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和 2,5-二溴噻吩, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 434.2。

中间体 54

{4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯:

向 4-(3-溴-2-噻吩基)-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (5.3mmol) 在 40mL 的 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中加入 4-(*N*-Boc-氨基)苯基硼酸(13.8mmol)、四(三苯基磷)合钨(0)(0.17mmol)、水(16mL)和氢氧化钡(21.2mmol)。将该反应于 80°C 下加热 36h。蒸发该 1,2-二甲氧基乙烷, 并将残余物溶于乙酸乙酯中, 并用水(50mL)洗。将粗产物通过硅胶色谱法(0-50% 乙酸乙酯/己烷)纯化, 得到标题化合物(40%)。ESMS [M+H]⁺: 392.2。

中间体 55

4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯胺:

按照中间体 21, 并然后按照实施例 11 中所述的步骤, 使用 1,1-二甲基乙基 {4-[2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-3-噻吩基]苯基}, 得到标题化合物。
ESMS [M+H]⁺: 292.2。

中间体 56

2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑:

将 3-溴-(4-硝基苯基)-乙酮(2.5mmol)和硫代乙酰胺(3mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液在 65°C 下加热 8h。加入乙酸乙酯(40mL)，并将溶液用水(3x20mL)洗。将产物由醚中结晶来纯化，得到标题产物(80%)。ESMS $[M+H]^+$: 221.2。

中间体 57

5-溴-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑:

将溴(6 mmol)滴加到 2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑(5 mmol)的氯仿(20 mL)溶液中，并将溶液回流 4 h。蒸发溶剂，并将产物由醚中结晶来纯化，得到标题化合物(60%)。ESMS $[M+H]^+$: 300.2。

中间体 58

4-[2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤，使用 5-溴-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑和[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 491.2。

中间体 59

4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯胺:

按照中间体 7 中所述的步骤，使用 4-[2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 461.2。

中间体 60

N-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]-*N'*-苯基脲:

按照实施例 1 中所述的步骤，使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯胺，得到标题产物。ESMS

[M+H]⁺: 581.2。

中间体 61

N-乙基-N'-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]脲:

按照实施例 1 中所述的步骤, 使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯胺和异氰酸乙酯, 得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 532.2。

中间体 62

N,N-二甲基-N'-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯基]脲:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1,3-噻唑-4-基)苯胺和 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 532.2。

中间体 63

5-溴-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑:

按照文献: *Synthetic Communications* **2003**, 33(9), 1611-14; *J. Org. Chem.* **1977**, 42(8), 1476; *Synlett* **2001**, 10, 1563; *Organic Letters* **2003**, 5(16), 2911-14 中所述的步骤, 使用 4-硝基苯基苯乙酮 (可市购获得), 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 284。

中间体 64

4-[2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑-5-基]-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤, 使用 5-溴-2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噻唑和[(4-甲基苯基)磺酰基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 476.2。

中间体 65

4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯胺:

按照中间体 7 中所述的步骤,使用 4-[2-甲基-4-(4-硝基苯基)-1,3-噁唑-5-基]-1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 445.2。

中间体 66

N-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯基]-*N'*-苯基脲:

按照中间体 31 中所述的步骤,使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯胺,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 564.0。

中间体 67

N-乙基-*N'*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯基]脲:

按照中间体 31 中所述的步骤,使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯胺和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 516.2。

中间体 68

N,N-二甲基-*N'*-[4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯基]脲:

按照中间体 31 中所述的步骤,使用 4-(2-甲基-5-{1-[(4-甲基苯基)磺酰基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1,3-噁唑-4-基)苯胺和二甲基氨基甲酰氯,得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 516.2。

中间体 69

4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 7-氧化物:

在氮气下,在室温下,向 4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(25mmol)的乙醚

(400mL)溶液中加入间-氯过苯甲酸(40mmol)。将该反应搅拌 2.5h。将生成的沉淀过滤，并用冷乙醚(50mL)洗，得到灰白色固体的标题化合物(87%)。ESMS[M+H]⁺: 213.2。

中间体 70

4-溴-6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

在氮气下，在 50°C 下，向 4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 7-氧化物(27mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(57mL)中的悬浮液中加入甲磺酰氯(67.5mmol)。在完成加入后，将该反应在 75°C 下搅拌 1 小时。将反应物冷却至室温，并用水(60mL)终止。然后，将其冷却至 5°C，并加入 6N 氢氧化钠溶液使 pH 升至 7。除去冰浴，并将生成的浆料在室温下搅拌 3h。过滤该沉淀，用水(50mL)洗，并在高真空下干燥，得到白色固体的标题产物(89%)。ESMS [M+H]⁺: 231.0。

中间体 71

6-氯-4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 6 中所述的步骤，使用 4-溴-6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和 1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 368.2。

中间体 72

{4-[4-(6-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基]苯基}胺:

按照中间体 7 中所述的步骤，使用 6-氯-4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 338.4。

中间体 73

[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺:

按照中间体 7 中所述的步骤，使用 4-溴-1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 266.0。

中间体 74

[(4-{4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-

基}苯基)甲基]二甲胺:

按照中间体 6 中所述的步骤,使用 6-氯-4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和 *N,N*-二甲基氨基甲基苯基-4-硼酸频哪醇酯,得到黄色固体的标题化合物(37%)。ESMS [M+H]⁺: 467.2。

中间体 75[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基}苯基)甲基]二甲胺:

按照中间体 12 中所述的步骤,使用[(4-{4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-6-基}苯基)甲基]二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 437.4。

中间体 764-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸:

按照中间体 6 中所述的步骤,使用乙基 4-溴-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸和 1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 378.2。

中间体 774-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-吗啉基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

按照实施例 15a 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸和 4-(2-氨基乙基)-吗啉,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 490.4。

中间体 784-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-吗啉基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

按照中间体 12 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-吗啉基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 460.4。

中间体 79

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

在氮气下,将 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-羧酸(0.331mmol)、2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基胺(0.993mmol)和 *N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.397mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液在室温下搅拌 17h。将该反应真空浓缩,并通过 Gilson 反相 HPLC 纯化,得到固体的标题化合物(20%)。ESMS $[M+H]^+$: 503.4。

中间体 80

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

按照中间体 12 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 473.4。

中间体 81

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(甲硫基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

按照中间体 79 中所述的步骤,使用 2-(甲硫基)乙基胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 451.2。

中间体 82

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(甲硫基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺:

按照中间体 12 中所述的步骤,使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-*N*-[2-(甲硫基)乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲酰胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 421.2。

中间体 83

4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛(carbaldehyde):

在氮气下, 在-78°C 下, 将正丁基锂(2.5M 的己烷溶液, 3.56mmol)滴加到二异丙基胺(3.56mmol)在无水四氢呋喃(5mL)中的溶液中。将该反应在-78°C 下搅拌 30 分钟, 并然后通过注射器滴加 4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(2.97mmol)的无水四氢呋喃(1mL)溶液。将生成的反应在-78°C 下搅拌 2h, 并然后通过注射器滴加 *N,N*-二甲基甲酰胺(11.88mmol)的四氢呋喃(1mL)溶液。将该反应在-78°C 下搅拌 2h, 并然后用饱和的氯化铵水溶液(10mL)终止。将混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取, 并将合并的有机层经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。通过硅胶色谱法纯化(Analox IF280, 70-100% CH₂Cl₂/己烷), 得到白色固体的标题化合物(66%)。ESMS [M+H]⁺: 365.0。

中间体 841-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 330.2。

中间体 85*N*-(4-{4-[2-甲酰基-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡啶-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 *N*-(4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡啶-3-基)苯基)-*N'*-苯基脲和 1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 591.4。

中间体 86*N*-(4-{1-乙基-4-[2-({[2-(4-吗啉基)乙基]氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡啶-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

在氮气下, 将 *N*-(4-{4-[2-甲酰基-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡啶-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲(0.1mmol)、4-(2-氨基乙基)-吗啉(0.2mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.2mmol)在二氯甲烷(1mL)和乙酸(0.25mL)

中的溶液在室温下搅拌 30 分钟。将该反应用 1N 氢氧化钠溶液(5mL)终止，并用乙酸乙酯萃取(3x5mL)。将合并的有机层用盐水(5mL)洗，经硫酸镁干燥，并真空浓缩，得到粗产物的标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 705.6。

中间体 87

N-(4-{4-[2-({2-(二甲基氨基)乙基}氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 86 中所述的步骤，使用(2-氨基乙基)二甲胺，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 663.4。

中间体 88

N-{[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}-2-(甲基磺酰基)乙胺:

按照中间体 86 中所述的步骤，使用 2-氨基乙基甲基磺酸盐，并通过硅胶色谱法(Analox IF280, 25-80%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到固体的标题产物(34%)。ESMS $[M+H]^+$: 472.2。

中间体 89

N-(4-{1-乙基-4-[2-({2-(甲基磺酰基)乙基}氨基}甲基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤，使用 *N*-{[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}-2-(甲基磺酰基)乙胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 698.4。

中间体 90

{[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}二甲胺:

按照中间体 86 中所述的步骤，使用二甲胺(2M 的四氢呋喃溶液)，并通过硅胶色谱法(Analox IF280, 0-10% 甲醇/二氯甲烷，含有 10%氢氧化铵)纯化，得到固体的标题产物(46%)。ESMS $[M+H]^+$: 394.0。

中间体 91

N-(4-{4-[2-[(二甲基氨基)甲基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 {[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}二甲胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 620.6。

中间体 92

2-([4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基)氨基)乙醇:

按照中间体 86 中所述的步骤, 使用乙醇胺, 得到固体的标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 409.2。

中间体 93

N-(4-{1-乙基-4-[2-[(2-羟乙基)氨基]甲基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 2-([4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基)氨基)乙醇。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 636.4。

中间体 94

N-{[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丙胺:

按照中间体 86 中所述的步骤, 使用 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪, 并通过硅胶色谱法纯化(Analox IF280, 0-10% 甲醇/二氯甲烷, 含有 10%氢氧化铵), 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 505.4。

中间体 95

N-(4-{1-乙基-4-[2-([3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基)氨基]甲基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N'*-苯基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 *N*-{[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}-3-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-丙胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 732.4。

中间体 99

4-溴-2-(3-甲酰基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

在密封压力管中加入 4-溴-2-碘-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (2.1mmol; 以 WO03/000690A1 中公开的方法制备)、3-甲酰基苯硼酸 (2.1mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(15mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液(5mL)和四(三苯基磷)合钯(0)(0.1mmol)。将该反应用氮气吹扫, 盖上盖子并于 100°C 搅拌 16h。冷却至室温后, 将该反应真空浓缩, 溶于乙酸乙酯中, 用水、盐水洗, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发至干。通过快速硅胶色谱法(0-4%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)纯化, 得到白色固体的标题化合物(77%)。ESMS $[M + H]^+$: 441.2。

中间体 100

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-甲酰基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

在密封压力管中加入 4-溴-2-(3-甲酰基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.6 mmol)、3-(4-硝基苯基)-1-乙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑(1.7 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)、饱和的碳酸氢钠水溶液(4 mL)和四(三苯基磷)合钯(0) (0.09 mmol)。将该反应用氮气吹扫, 盖上盖子并于 100°C 搅拌 8h。冷却至室温后, 将该反应真空浓缩, 溶于乙酸乙酯中, 用水、盐水洗, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空下蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(5-10%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化, 得到黄色固体的标题化合物(81%)。ESMS $[M + H]^+$: 578.3。

中间体 101

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

向搅拌的 4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-甲酰基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.3mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入 2M 二甲胺的四氢呋喃(2.0mmol)溶液, 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.9mmol)。将该反应在室温下搅拌 4h, 并在真空下浓缩至干。将残余物溶

于乙酸乙酯中，用盐水洗，干燥(硫酸钠)，过滤，并真空蒸发。通过硅胶快速色谱法(0-5%(5%氢氧化铵，甲醇)/二氯甲烷)纯化，得到黄色固体的标题化合物(87%)。ESMS $[M + H]^+$: 607.4。

中间体 102

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

用5分钟的时间，向搅拌的4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(1.1 mmol)的HOAc (20 mL) 溶液中分批加入锌粉 (8.0 mmol)。将该反应在室温下搅拌 1 h，通过Celite填料过滤，用乙酸冲洗，并在真空下浓缩至干。将残余物由甲醇/甲苯再次蒸发多次以除去多余的乙酸，溶于甲醇(35 mL) 中，并用6 N氢氧化钠 (1.5 mL)处理。将反应混合物搅拌，并于70 °C加热8 h。冷却至室温后，将该反应真空浓缩，用冷水研磨，过滤，用水洗，并真空干燥，得到淡橙色固体的粗产物。ESMS $[M + H]^+$: 437.2。

中间体103

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体101中所述的步骤，使用吗啉，并搅拌过周末，得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 649.6。

中间体104

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体102中所述的步骤，使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 479.4。

中间体 105

4-溴-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体99中所述的步骤,使用4-乙酰氨基苯基硼酸,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 470.2。

中间体106

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体100中所述的步骤,使用4-溴-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶代替4-溴-2-(3-甲酰基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 607.4。

中间体107

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

将4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.8mmol)和20%氢氧化钡(II)/碳(0.1g)的搅拌溶液在室温下用氢气球氢化3天。将该反应通过Celite填料过滤,用乙酸乙酯冲洗,并真空浓缩,得到灰白色固体的标题产物(52%)。ESMS $[M + H]^+$: 577.4。

中间体108

4-[3-(4-*N*-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照实施例1中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(4-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 696.4。

中间体109

4-溴-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体99中所述的步骤,使用3-乙酰氨基苯基硼酸,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 470.2。

中间体110

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体100中所述的步骤,使用4-溴-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 607.4。

中间体111

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体107中所述的步骤,使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题产物。ESMS $[M + H]^+$: 577.4。

中间体112

4-[3-(4-*N*-苯基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照实施例1中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题产物。ESMS $[M + H]^+$: 696.4。

中间体113

4-[3-(4-*N*-乙基氨基甲酰基氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照实施例48中所述的步骤,使用4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-(3-乙酰氨基苯基)-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和异氰酸乙酯,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 648.6。

中间体114

4-溴-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体99中所述的步骤,使用4-[(*N,N*-二甲基氨基)甲基]苯基硼酸,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 470.0。

中间体 115

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体100中所述的步骤,使用4-溴-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 607.6。

中间体116

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体102中所述的步骤,使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(二甲基氨基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 437.4。

中间体 117

4-溴-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体99中所述的步骤,使用4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苄基]吗啉,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 512.2,

中间体118

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体100中所述的步骤,使用4-溴-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 649.2。

中间体119

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体102中所述的步骤,使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(*N*-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 479.4。

中间体 120

4-溴-2-[2-(乙氧基羰基)-乙-1-烯]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

在密封压力管中加入 4-溴-2-碘-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(5.4mmol)、丙烯酸乙酯(7.6mmol)、丙腈(25mL)、二异丙基胺(8.0mmol)和二乙酸钨(II)(0.11mmol)。将该反应用氮气吹扫,盖上盖子并于 100°C 搅拌 16h。冷却至室温后,将该反应真空浓缩,溶于乙酸乙酯中,用水、盐水洗,经硫酸钠干燥,过滤并在真空下蒸发至干。通过快速硅胶色谱法(0-5%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(22%)。ESMS $[M + H]^+$: 435.0。

中间体 121

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-乙-1-烯]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 100 中所述的步骤,使用 4-溴-2-[2-(乙氧基羰基)-乙-1-烯]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 572.4。

中间体122

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-1-乙基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

向搅拌的4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(乙氧基羰基)-乙-1-烯]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.77mmol)在乙酸(15mL)中的溶液中加入锌粉(6.1mmol)。搅拌18h后,加入另外量的锌粉(6.1mmol),并将反应于40°C搅拌24h。冷却至室温后,将该反应通过Celite填料过滤,用乙酸冲洗,并在真空下蒸发至干。将残余物溶于二氯甲烷(50mL)中,用1N碳酸钠水溶液、盐水洗,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩至干。按照中间体 21中所述的步骤,得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 404.4。

中间体 123

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

向 4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛(0.52mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入吡咯烷

(2.08mmol), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.08mmol)。1h后, 将反应混合物用水(5mL)终止, 并用乙酸乙酯(5mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(4x10mL)萃取, 并将合并的萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(5%甲醇/二氯甲烷, 含有5%浓氢氧化铵)纯化, 得到金黄色固体的所需化合物(93%)。ESMS $[M+H]^+$: 633.4。

中间体 124

4-(1-乙基-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯胺:

向4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.487mmol)的冰醋酸(4mL)溶液中加入锌粉(3.41mmol)。1h后, 将该反应过滤, 并将残余的锌用乙酸冲洗。将滤液减压浓缩, 并用1:1甲醇/甲苯共沸五次以除去残余的乙酸。将粗品苯胺溶于甲醇中, 用6N NaOH(1.46mmol)处理, 并加热至70°C。5h后, 将反应混合物减压浓缩, 并将残余物悬浮于冷水中, 并剧烈搅拌。过滤收集沉淀, 并在高真空下干燥至恒重, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 463.4。

中间体 125

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2-[1-(4-吗啉基羧基)-1,2,3,6-四氢-4-吡啶基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

将4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸1,1-二甲基乙基酯(0.38mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用4N盐酸的二噁烷(1mL)溶液处理, 并在室温下搅拌1h。将该反应在真空下浓缩, 并用二氯甲烷蒸发一次。将生成的残余物悬浮于吡啶(5mL)中, 并用4-吗啉甲酰氯(3.00mmol)处理, 并搅拌48h。将该反应物收集, 并通过 Gilson 反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物(55%)。ESMS $[M+H]^+$: 668.4。

中间体 126

N'-[4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯胺和

2 M 二甲胺的四氢呋喃溶液, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 337.2。

中间体 127

N-{4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用(4-甲基磺酰基氨基苯基)硼酸, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 506.2。

中间体 128

N-{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 *N*-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-苯基]甲磺酰胺, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 506.2。

中间体 129

4-溴-2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 3-(吗啉代)苯基硼酸, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 498.4。

中间体 130

4-溴-2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 4-(吗啉代)苯基硼酸, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 498.4。

中间体 131

{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}二甲胺:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 3-(二甲基氨基)苯基硼酸, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 456.2。

中间体 132

{4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}二甲胺:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 4-(二甲基氨基)苯基硼酸, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 456.2。

中间体 133

4-溴-2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体 99 中所述的步骤, 使用 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-吡啶基]吗啉, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 499.2。

中间体 134

N-{4-[4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 *N*-{4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 *N*'-[4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 684.6。

中间体 135

N-{3-[4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 *N*-{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲磺酰胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 *N*'-[4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 684.4。

中间体 136

N-(4-{1-乙基-4-[2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤, 使用 4-溴-2-[3-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 *N*'-[4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲, 得到标题产物。ESMS $[M+H]^+$: 676.4。

中间体 137

N'-(4-{1-乙基-4-[2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 4-溴-2-[4-(4-吗啉基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N'*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 676.4。

中间体 138

N'-(4-{4-[2-[3-(二甲基氨基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}二甲胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N'*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 634.6。

中间体 139

N'-(4-{4-[2-[4-(二甲基氨基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用{4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}二甲胺。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N'*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 634.6。

中间体 140

N'-(4-{1-乙基-4-[2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 4-溴-2-[6-(4-吗啉基)-3-吡啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N'*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脲,得到标题产物。ESMS [M+H]⁺: 677.4。

中间体 141

3-(4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑:

在密封压力管中加入 3-(4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)-4-溴-1H-吡唑 (11.1mmol)、联硼酸二频哪醇酯(13.8mmol)、醋酸钾(35.6mmol)、二氯化双(三苯基膦)合钯(II)(0.5mmol)和二噁烷(60mL)。将该反应用氮气吹扫, 盖上盖子, 搅拌并于 100°C 加热 8h。冷却至室温后, 将该反应在真空下蒸发至干, 溶于乙酸乙酯中, 过滤除去不溶物, 并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(75%乙酸乙酯, 正己烷)纯化, 得到灰白色固体的标题化合物(45%)。ESMS $[M+H]^+$: 359.2。

中间体 142

4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-[4-(N-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体100中所述的步骤, 使用4-溴-2-[4-(N-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶和3-(4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 665.2。

中间体143

4-[3-(4-氨基苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-[4-(N-吗啉基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体102中所述的步骤, 使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡唑-4-基]-2-[4-(N-吗啉基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 495.4。

中间体144

4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-2-[3-(N-吡咯烷基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

按照中间体101中所述的步骤, 使用吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 633.6。

中间体145

4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶:

按照中间体102中所述的步骤,使用4-[3-(4-硝基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-2-[3-(*N*-吡咯烷基甲基)苯基]-1-苯基磺酰基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*],得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 463.4。

中间体146

N,N-二甲基-1-{4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲胺:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用({4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲基)二甲胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 518.4; $[M-(CH_3)_2CC(CH_3)_2 + 3 H]$: 436.2。

中间体 147

4-溴-1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑:

按照中间体 3 中所述的步骤,使用碘甲烷,得到淡黄色固体的标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 282.0。

中间体 148

[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺:

按照中间体 7 中所述的步骤,使用 4-溴-1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 252.0。

中间体 149

N'-[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脒:

按照实施例 5a 中所述的步骤,使用[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺和 2*M* 二甲胺的四氢呋喃溶液,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 323.2。

中间体 150

4-溴-1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑:

按照中间体 3 中所述的步骤, 使用异丙基碘, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 310。

中间体 151{4-[4-溴-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}胺:

按照中间体 7 中所述的步骤, 使用 4-溴-1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 280.2。

中间体 152N'-{4-[4-溴-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲:

按照实施例 5a 中所述的步骤, 使用 {4-[4-溴-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-3-基]苯基}胺和 2M 二甲胺的四氢呋喃溶液, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 351.2。

中间体 153N,N-二甲基-1-(4-{4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)甲胺:

按照中间体 100 和中间体 21 中所述的步骤, 使用 N,N-二甲基-1-{4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯基}甲胺和 4-溴-1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 453.2。

中间体 154[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)甲基]二甲胺:

按照中间体 7 中所述的步骤, 使用 N,N-二甲基-1-(4-{4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基}苯基)甲胺, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 423.4。

中间体 155

N,N-二甲基-1-(4-{4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲胺:

按照中间体 100 和中间体 21 中所述的步骤,使用 *N,N*-二甲基-1-{4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲胺和 4-溴-1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 481.4。

中间体 156

[(4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]二甲胺:

按照中间体 7 中所述的步骤,使用 *N,N*-二甲基-1-(4-{4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 451.4。

中间体 157

1-甲基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑

按照中间体 5 中所述的步骤,使用 4-溴-1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M]⁺: 329.4。

中间体 158

1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑

按照中间体 5 中所述的步骤,使用 4-溴-1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑,得到标题化合物。ESMS [M]⁺: 357.2。

中间体 159

4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛

按照中间体 99 中所述的步骤,使用(4-甲酰基苯基)硼酸,得到标题化合物。ESMS [M]⁺: 441.2。

中间体 160

4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛

按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 1-乙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑和 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺:

中间体 161

4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛

按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛和 1-甲基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 564.2。

中间体 162

4-[4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛

按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡啶-2-基]苯甲醛和 1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑, 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 592.4。

中间体 163

2-(乙基{4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}氨基)乙醇:

按照中间体 101 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛和 2-(乙基氨基)乙醇, 得到黄色固体的标题化合物。ESMS [M + H]⁺: 651.4。

中间体 164

2-[(4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}甲基)(乙基)氨基]乙醇:

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 2-(乙基{[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]甲基}氨基)乙醇, 得到标题化合物。ESMS $[M + H]^+$: 481.2。

中间体 165

2-[4-({4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲基)-1-哌嗪基]乙醇:

按照中间体 101 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-甲醛和 2-(1-哌嗪基)乙醇, 得到标题化合物。ESMS $(M + H)^+$: 692.4。

中间体 166

2-{4-[4-({4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇:

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 2-[4-({4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲基)-1-哌嗪基]乙醇, 得到标题化合物。ESMS $(M + H)^+$: 522.4。

中间体 167

4-{1-乙基-4-[2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯胺;

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-[4-(4-吗啉基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 479.0。

中间体 168

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

按照中间体 101 中所述的步骤, 使用 3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛和吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 633.0。

中间体 169

4-(1-乙基-4-{2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯胺

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 463.0。

中间体 170

4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体 101 中所述的步骤, 使用 4-[4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯甲醛和吡咯烷, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$ = 647.6。

中间体 171

4-(1-(1-甲基乙基)-4-{2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯胺

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-[4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$ =477.3。

中间体 172

3-溴-4-甲基苯甲醛

向搅拌的3-溴-4-甲基苄醇(4.43g, 22mMol)的CHCl₃(100mL)溶液中加入MnO₂(15g, 172mMol)。将该反应搅拌并回流(70°C油浴)18h, 冷却至室温, 通过Celite®过滤, 用CHCl₃冲洗, 并在真空下浓缩至干。通过硅胶快速色谱法(10%EtOAc, 己烷)纯化, 得到标题产物(3.0g, 68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ9.98 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 2.50 (s, 3 H)。

中间体173**4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲醛**

按照中间体5中所述的步骤,使用3-溴-4-甲基苯甲醛,得到标题化合物。

ESMS [M+H]⁺: 246.4。

中间体174**3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯甲醛**

按照中间体 99 中所述的步骤,使用 4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯甲醛和 3-甲酰基-6-甲基-苯基硼酸频哪醇酯(boronate pinacolato ester),得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 455.0。

中间体 175**3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯甲醛**

按照中间体 100 中所述的步骤,使用 3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯甲醛,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 592.4。

中间体 176**(({3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯基}甲基)二甲胺**

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯甲醛,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 621.6。

中间体 177**[(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯基}甲基)二甲胺**

按照中间体102中所述的步骤,使用(({3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-4-甲基苯基}甲基)二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 451.4。

中间体 178

(2-{4-溴-3-[(1E,2Z)-1-亚乙基-4-硝基-2,4-戊二烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}乙基)甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

按照中间体 3 中所述的步骤,使用 2-(N-叔丁氧基羰基-N-甲基氨基)乙基溴,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 425.2。

中间体 179

{2-[3-[(1E,2Z)-1-亚乙基-4-硝基-2,4-戊二烯-1-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

按照中间体 5 中所述的步骤,使用(2-{4-溴-3-[(1E,2Z)-1-亚乙基-4-硝基-2,4-戊二烯-1-基]-1H-吡唑-1-基}乙基)甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 472.2。

中间体 180

{2-[4-[2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

按照中间体 100 中所述的步骤,使用{2-[3-[(1E,2Z)-1-亚乙基-4-硝基-2,4-戊二烯-1-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯和({4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯基}甲基)二甲胺,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 736.4。

中间体 181

(2-{3-(4-氨基苯基)-4-[2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-1-基}乙基)甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

按照中间体 102 中所述的步骤,使用{2-[4-[2-{4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 566.6。

中间体 182

4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛

按照中间体 99 中所述的步骤,使用(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 459.2。

中间体 183

4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛

按照中间体 100 中所述的步骤,使用 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛,得到标题化合物。ESMS[M+H]⁺: 596.2。

中间体 184

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 4-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛和吡咯烷,得到标题化合物。ESMS[M+H]⁺: 651.4。

中间体 185

4-(1-乙基-4-{2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基}-1H-吡唑-3-基)苯基]胺

按照中间体102中所述的步骤,使用4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2-[3-氟-4-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 481.4。

中间体 186

5-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛

按照中间体 99 中所述的步骤,使用(4-氟-3-甲酰基苯基)硼酸,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 459.2。

中间体187

5-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛

按照中间体 100 中所述的步骤,使用 5-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 596.2。

中间体 188

4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 5-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]-2-氟苯甲醛,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 651.4。

中间体 189

[4-(1-乙基-4-{2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基)苯基]胺

按照中间体102中所述的步骤,使用4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-2-[4-氟-3-(1-吡咯烷基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 481.4。

中间体 190

{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯基}甲醇

按照中间体 99 中所述的步骤,使用[3-(羟基甲基)苯基]硼酸,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 443.2。

中间体 191

{3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯基}甲醇

按照中间体 100 中所述的步骤,使用{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯基}甲醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 580.4。

中间体 192

(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲醇

按照中间体102中所述的步骤,使用{3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 410.4。

中间体 193

2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基]乙醇

按照中间体5中所述的步骤,使用2-(3-溴苯基)乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 249.4。

中间体194

2-{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}乙醇

按照中间体99中所述的步骤,使用2-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基]乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 457.2。

中间体195

2-{3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}乙醇

按照中间体100中所述的步骤,使用2-{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 594.4。

中间体196

2-(3-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-乙基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)乙醇

按照中间体102中所述的步骤,使用2-{3-[4-[1-乙基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 424.2。

中间体 197

{2-[4-[2-[3-(羟基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

按照中间体100中所述的步骤,使用{3-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲醇和{2-[3-[(1*E*,2*Z*)-1-亚乙基-4-硝基-2,4-戊二烯-1-基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 709.2。

中间体198

[2-(3-(4-氨基苯基)-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基)乙基]甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

按照中间体102中所述的步骤,使用{2-[4-[2-[3-(羟基甲基)苯基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 539.5。

中间体 199

(2-{3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

向搅拌的[2-(3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-{2-[3-(羟基甲基)苯基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基)乙基]甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(1.24g, 2.0mMol)的 CHCl₃(100mL)溶液中加入活性 MnO₂(2.5g, 28.7mMol)。将该反应搅拌并回流(70°C 油浴)8h,冷却至室温,通过 Celite® 填料过滤,用 CHCl₃ 冲洗,并在真空下蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(5至10%MeOH的(1:1)EtOAc/CHCl₃溶液)纯化,得到淡黄色固体的标题化合物(0.94g, 77%)。ESMS [M+H]⁺: 608.6。

中间体 200

{2-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-(2-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-1-基]乙基}甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

按照中间体 101 中所述的步骤,使用(2-{3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-4-[2-(3-甲酰基苯基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙基)

甲基氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 637.5。

中间体 201

4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯甲醛

按照中间体 5 中所述的步骤，使用 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯甲醛和二氯化[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 488.4。

中间体 202

N'-[4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-基}苯基]-N,N-二甲基脲

按照中间体 6 并然后按照中间体 21 中所述的步骤，使用 4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基]苯甲醛和 N'-[4-(4-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 465.4。

中间体 203

4-溴-1-(甲基磺酰基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑

按照中间体 3 中所述的步骤，使用甲磺酰氯，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 347.8/345.8。

中间体 204

N'-{4-[4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲

按照中间体 7 中所述的步骤，使用 4-溴-1-(甲基磺酰基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑，并然后按照实施例 47 中所述的步骤，使用二甲胺，得到标题化合物。ESMS [M]⁺: 387.2。

中间体 205

N'-[4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基]-1H-吡唑-3-基}苯基]-N,N-二甲基脲

按照中间体 6 并然后按照中间体 21 中所述的步骤,使用 4-[1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛和 *N*'-{4-[4-溴-1-(甲基磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]苯基}-*N,N*-二甲基脒,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 380.2。

中间体 206

2-{4-[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇的制备

按照中间体 101 并然后按照中间体 102 中所述的步骤,使用 4-{4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯甲醛和 2-(1-哌嗪基)乙醇,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 536.4。

中间体 207

2-乙酰基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐 (Ennova MedChem Group, Inc), 得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 301.4。

中间体 208

2-乙酰基-7-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉:

按照中间体 99 中所述的步骤,使用 2-乙酰基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉,得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 510.2。

中间体 209

N'-(4-{4-[2-(2-乙酰基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脒:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 2-乙酰基-7-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N*'-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脒,

并搅拌 4.5 小时，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 688.6。

中间体 210

7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉:

按照中间体 3 中所述的步骤，使用 7-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐和碘甲烷，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 226.0。

中间体 211

2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉:

按照中间体 32 中所述的步骤，使用 7-溴-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 273.4。

中间体 212

7-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉:

按照中间体 99 中所述的步骤，使用 2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 482.2。

中间体 213

N'-(4-{1-乙基-4-[2-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-7-异喹啉基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-*N,N*-二甲基脒:

按照中间体 32 中所述的步骤，使用 7-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉。使用该粗产物并按照中间体 100 中所述的步骤，使用 *N'*-[4-(4-溴-1-乙基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-*N,N*-二甲基脒，并搅拌 4.5 小时，得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 660.6。

中间体 214

1-[2-(4-溴苯基)乙基]吡咯烷:

在氮气下，在室温下，通过注射器向 4-溴苯乙醇(2.54mmol)和对-甲苯磺

酰氯(2.74mmol)在无水二氯甲烷(5mL)中的溶液中滴加三乙胺(2.74mmol)。将该反应在室温下搅拌 16 小时。形成白色沉淀。将 1N HCl 溶液(5mL)加入到悬浮液中,该反应变为澄清。分离各层,并将有机层用饱和的碳酸氢钠水溶液(5mL)洗,经硫酸镁干燥,并真空浓缩,得到白色固体。在氮气下,向此粗产物中加入吡咯烷(1mL),并将该反应在 50°C 下搅拌 90 分钟。将反应物冷却至室温,并真空浓缩。将生成的残余物溶于乙酸乙酯(20mL)中,并依次用水(20mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(20mL)洗,经硫酸镁干燥,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(20-100%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到白色固体的标题化合物(80%)。ESMS $[M+H]^+$: 254.2。

中间体 215

1-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基]乙基}吡咯烷:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 1-[2-(4-溴苯基)乙基]吡咯烷,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 301.4。

中间体 216

4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶:

按照中间体 99 中所述的步骤,使用 1-{2-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)苯基]乙基}吡咯烷,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 510.2。

中间体 217

N'-{4-[1-乙基-4-(1-(苯基磺酰基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-N,N-二甲基脲:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-{4-[2-(1-吡咯烷基)乙基]苯基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶,并然后按照中间体 100 中所述的步骤,使用 N'-[4-(4-溴-1-乙基-1H-吡唑-3-基)苯基]-N,N-二甲基脲,并搅拌 4.5 小时,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 688.6。

中间体 218

2-[4-({4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡

咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲基)-1-哌嗪基]乙醇:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛和 2-(1-哌嗪基)乙醇,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 678.4。

中间体 219

2-{4-[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基)甲基]-1-哌嗪基}乙醇:

按照中间体 102 中所述的步骤,使用 2-[4-({4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯基}甲基)-1-哌嗪基]乙醇,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 508.4。

中间体 220

N-[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺:

按照实施例 47 中所述的步骤,使用[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺和吡咯烷,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 349.2。

中间体 221

N-(4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺:

按照中间体 32 中所述的步骤,使用 4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]苯甲醛,并然后按照中间体 100 中所述的步骤,使用 *N*-[4-(4-溴-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)苯基]-1-吡咯烷甲酰胺,得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 631.4。

中间体 222

N-(4-{4-[2-(4-{[乙基(2-羟乙基)氨基]甲基}苯基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺:

按照中间体 101 中所述的步骤,使用 *N*-(4-{4-[2-(4-甲酰基苯基)-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基}苯基)-1-吡咯烷甲酰胺和 2-(乙基氨基)乙醇的二氯乙烷(代替二氯甲烷)溶液,得到标题化合物。

ESMS $[M+H]^+$: 704.6。

中间体 223

2-[乙基({4-[4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-2-基]苯基}甲基)氨基]乙醇:

按照中间体 101 中所述的步骤, 使用 4-[4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-2-基]苯甲醛和 2-(乙基氨基)乙醇 (18.8 mmol), 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 665.4。

中间体 224

2-[[4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-(1-甲基乙基)-1H-吡唑-4-基]-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}苯基]甲基](乙基)氨基]乙醇:

按照中间体 102 中所述的步骤, 使用 2-[乙基({4-[4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-2-基]苯基}甲基)氨基]乙醇, 得到标题化合物。ESMS $[M+H]^+$: 495.4。

中间体 225

4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

将 4-溴-2-碘-1-(苯基磺酰基)-2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 (0.44mmol)、3-吡啶基硼酸(0.35mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.013mmol)在 4: 1 的 1,4-二噁烷(4mL): 饱和的碳酸钠(1mL)溶液中的溶液在 100°C 在封闭管中搅拌 18h。真空浓缩后, 将残余物在乙酸乙酯(5mL)和水(5mL)之间分配。将有机层用盐水(1x5mL)洗, 经硫酸镁干燥, 并浓缩。通过快速色谱法(0-20% 乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化, 得到黄色油状的标题化合物(50%)。ESMS $[M+H]^+$: 414.8。

中间体 226

4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)]-1-(苯基磺酰基)-2-(3-吡啶基)-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

按照中间体 100 中所述的步骤, 使用 1-异丙基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑和 4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-吡啶

-3-基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 565.2。

中间体 227

4-{1-(1-甲基乙基)-4-[2-(3-吡啶基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯胺

按照中间体 102 中所述的步骤，使用 4-[1-(1-甲基乙基)-3-(4-硝基苯基)]-1-(苯基磺酰基)-2-(3-吡啶基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 395.1。

中间体 228

N,N-二甲基-2-[3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]乙胺

按照中间体 3 中所述的步骤，使用 3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑(2.4 mmol)和 2-氯-*N,N*-二甲基乙胺盐酸盐，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 261.2。

中间体 229

2-[4-溴-(3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基)]-*N,N*-二甲基乙胺

将 *N,N*-二甲基-2-[3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]乙胺(1.9mmol)和溴(2.9mmol)在氯仿(10mL)中的溶液在室温下搅拌 2h。真空浓缩后，将残余物在乙酸乙酯(5mL)和 1:1 的碳酸氢钠(5mL): 硫代硫酸钠(5mL)溶液之间分配。将有机层用盐水(1x5mL)洗，经硫酸镁干燥并浓缩。用己烷研磨并过滤，得到标题化合物(89%)。ESMS [M+H]⁺: 339.0/341.0。

中间体 230

N,N-二甲基-2-{3-(4-硝基苯基)-4-[1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-1-基}乙胺

按照中间体 100 中所述的步骤，使用 1-(苯基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和 2-[4-溴-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-1-基]-*N,N*-二甲基乙胺，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 517.2。

中间体 231

4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-4-羟基-1-哌啶羧酸

1,1-二甲基乙基酯:

向冷却至 -78°C 的异丙基胺(5.5mmol)的THF(15mL)溶液中滴加正-BuLi(2.5M的己烷溶液, 5.5mmol)。于 -78°C 下搅拌20min, 滴加4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(5.0mmol)的THF(5.0mL)溶液。将生成的橙色溶液于 -78°C 下搅拌2h, 随后滴加1,1-二甲基乙基-4-氧代-1-哌啶羧酸酯(6.1mmol)的THF(5.0mL)溶液。于 -78°C 下再搅拌1.5h后, 将反应混合物温热至室温, 并用饱和的 NH_4Cl (水溶液)终止。用EtOAc(3)萃取, 用盐水洗, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过快速色谱法(120g SiO_2 , 0-5% EtOAc的 CHCl_3 溶液)纯化, 得到白色固体的标题化合物(85%)。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 536.0。

中间体 232

4-羟基-4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯:

按照中间体100中所述的步骤, 使用1-甲基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1*H*-吡唑和4-[4-溴-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 659.2。

中间体 233

4-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-4-羟基-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯:

按照中间体102中所述的步骤, 使用4-羟基-4-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-1-哌啶羧酸 1,1-二甲基乙基酯, 得到标题化合物。ESMS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2。

中间体 234

4-(5-溴-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将5-溴-2-氯嘧啶(5.17mmol)和1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(11.4mmol)在1,4-二噁烷(10ml)中的混合物加热回流2小时。冷却至室温后, 将反应混合物用水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)稀释。分离有机层, 干燥(MgSO_4), 过滤

并真空浓缩，得到残余物，将其通过硅胶色谱法(40g 硅胶，CHCl₃/EtOAc)纯化，得到白色固体的标题化合物(58%)。ESMS [M+H-Boc]⁺: 245.0/243.0。

中间体 235

4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-嘧啶基]-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

将 4-(5-溴-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(3.00mmol)、联硼酸二频哪醇酯(3.30mmol)和醋酸钾(9.00mmol)的混合物用 1,4-二噁烷(10ml)稀释，并用氩气除气 10 分钟。加入二氯化双(三苯基膦)合钯(II)(0.15mmol)，并将生成的混合物在氩气下于 95°C 加热过夜。冷却并用 EtOAc(100ml)稀释后，将混合物经声波处理 10 分钟。通过二氧化硅填料(pad)过滤，并真空浓缩，得到固体残余物，将其在 40g 硅胶(CHCl₃/EtOAc w/ 0.1% MeOH)上纯化。由乙醚/己烷重结晶，得到白色针状的标题产物(44%)。ESMS [M+H]⁺: 391.2。

中间体 236

5-溴-2-(4-甲基-1-哌嗪基)嘧啶

按照中间体 234 中所述的步骤，使用 5-溴-2-氯嘧啶和 N-甲基哌嗪，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 257.0/259.0。

中间体 237

2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)嘧啶

按照中间体 235 中所述的步骤，使用 5-溴-2-(4-甲基-1-哌嗪基)嘧啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 305.2。

中间体 238

4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在氮气下，将 N,N-二异丙基胺(3.6mmol)的 THF(9ml)溶液冷却至 -78°C。用 3 分钟的时间，滴加正-BuLi(2.5M 的己烷溶液，3.3mmol)溶液。搅拌 30 分钟后，用 9 分钟的时间滴加 4-溴-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3.1mmol)的 THF(9ml)溶液。在 -78°C 下再搅拌 2 小时后，用 1 分钟的时间滴加氯代三甲基硅烷(3.1mmol)。在 -78°C 下搅拌 1 小时后，将该反应用饱和的

NH₄Cl(水溶液)(10ml)终止, 温热至室温, 并在水和 EtOAc 之间分配。将水相进一步用 EtOAc 萃取, 并合并有机层, 用盐水洗, 干燥(MgSO₄), 浓缩, 并通过硅胶色谱法(无梯度洗脱, CHCl₃)纯化, 得到白色固体的标题产物(82%)。ESMS [M+H]⁺: 410.8。

中间体 239

4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

将 4-溴-1-(苯基磺酰基)-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(37mmol)和 1-甲基-3-(4-硝基苯基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(37mmol)在 1,4-二噁烷(300ml)和饱和的 NaHCO₃(aq)(100ml)中的混合物用 N₂ 除气 10 分钟, 其后加入四(三苯基膦)合钯(0)(1.85mmol), 并将生成的混合物在 105°C 下加热过夜。然后将该反应浓缩, 用 CHCl₃(200ml)和 EtOAc(200ml)稀释, 声波处理 10 分钟, 通过 Celite 545 过滤, 并浓缩, 得到红色油状物, 将其在 400g 硅胶(CHCl₃/EtOAcw/0.1%MeOH)上纯化, 得到淡黄色泡沫状的标题产物(36%)。ESMS [M+H]⁺: 532.0。

中间体 240

2-碘-4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

在-10°C 下, 向 ICl(1M 的 CH₂Cl₂ 溶液, 43.3mmol)的乙腈(250ml)溶液中加入 4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-2-(三甲基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(8.67mmol)的乙腈(46ml)溶液, 随后在-10°C 下搅拌 5 分钟。将该反应浓缩至大约 1/3 的总体积, 并然后用 EtOAc(500ml)稀释。将该溶液用饱和的 NaHCO₃(水溶液)(100ml)、饱和的 Na₂S₂O₃(水溶液)(100ml)、盐水(100ml)洗, 并经 MgSO₄ 干燥。过滤并真空浓缩, 得到棕褐色的固体, 将其用热的乙腈/Et₂O 研磨, 得到淡棕褐色固体的标题产物(53%)。ESMS [M+H]⁺: 586.0。

中间体 241

4-{5-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯

并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-嘧啶基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

向 2-碘-4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(0.321mmol)和 4-[5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-2-嘧啶基]-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.353mmol)在 1,4-二噁烷(3ml)中的溶液中加入饱和的 NaHCO₃(水溶液)(0.85ml)。用氩气除气 10 分钟后,加入二氯化双(三苯基膦)合钯(II)(0.0161mmol),并将生成的混合物在 95°C 下加热过夜。冷却后,将该反应浓缩,并在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。将有机层用盐水洗,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到黄色油状的标题化合物(定量)。ESMS [M+H]⁺: 722.2。

中间体 242

4-{5-[4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-嘧啶基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

向氯化铵(3.00mmol)的 H₂O(5ml)溶液中加入铁粉(1.66mmol),随后加入 4-{5-[4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-嘧啶基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.333mmol)的甲醇(10ml)溶液。将生成的混合物于 70°C 加热 2 小时,将该热的溶液通过 celite 545 填料过滤,并浓缩,得到黄色固体的标题产物(定量),将其以粗产物用于下一步骤。ESMS [M+H]⁺: 692.2。

中间体 243

4-(5-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

向 4-{5-[4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基]-2-嘧啶基}-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.333mmol)的甲醇(20ml)溶液中加入 6MNaOH(水溶液)(1.5ml)。将生成的溶液于 70°C 加热 4 小时,真空浓缩,并将黄色残余物溶于氯仿中。用饱和的 NH₄Cl(水溶液)洗涤后,将有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到黄色固体的标题产物(99%),将其以粗产物用于下一步骤。ESMS [M+H]⁺: 552.2。

中间体 244

4-(5-{4-[3-(4-{[(二甲基氨基)羰基]氨基}苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯

在氩气下，在 0°C 下，用 3 小时的时间向 4-(5-{4-[3-(4-氨基苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-2-基}-2-嘧啶基)-1-哌嗪羧酸 1,1-二甲基乙基酯(0.326mmol)的吡啶(8ml)溶液中分批加入氯甲酸异丙烯基酯(1.31mmol)，同时保持反应温度为 0°C。浓缩生成的溶液，通过反相色谱法纯化。将此中间体溶于 THF(10ml)中，并加入二甲胺(2M 的 THF 溶液, 20ml)。于 50°C 加热 2 小时后，真空浓缩，得到黄色固体的标题产物(27%)，将其不需进一步纯化而使用。ESMS [M+H]⁺: 623.2。

中间体 245

4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶

按照中间体 241 中所述的步骤，使用 2-碘-4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶和 2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)嘧啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 636.0。

中间体 246

(4-{1-甲基-4-[2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)胺

按照中间体242中所述的步骤，使用4-[1-甲基-3-(4-硝基苯基)-1*H*-吡唑-4-基]-2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 606.2。

中间体247

[4-(1-甲基-4-{2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基}-1*H*-吡唑-3-基)苯基]胺

按照中间体243中所述的步骤，使用(4-{1-甲基-4-[2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶基]-1-(苯基磺酰基)-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-4-基]-1*H*-吡唑-3-基}苯基)胺，得到标题化合物。ESMS [M+H]⁺: 466.2。