

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580044369.1

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 12 月 12 日

[11] 公开号 CN 101087787A

[22] 申请日 2005. 12. 22

[21] 申请号 200580044369.1

[30] 优先权

[32] 2004. 12. 23 [33] EP [31] 04030622.7

[86] 国际申请 PCT/EP2005/013850 2005. 12. 22

[87] 国际公布 WO2006/066913 英 2006. 6. 29

[85] 进入国家阶段日期 2007. 6. 22

[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 康拉德·霍诺尔德 克拉斯·卡努扎

伯及特·马斯宙斯特

沃夫冈·舍费尔

斯蒂芬·沙伊布勒赫

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

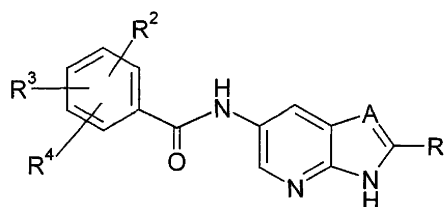
权利要求书 7 页 说明书 58 页

[54] 发明名称

苯甲酰胺衍生物，它们的制备及作为药剂的应用

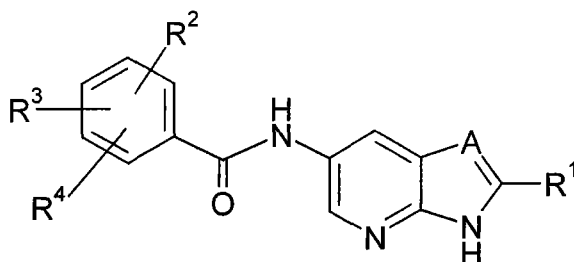
[57] 摘要

本发明的目的是式(I)的化合物、它们的药用盐、对映异构形式、非对映异构体和外消旋物、上述化合物的制备、含有它们的药物及它们的制备，以及这些化合物在控制或预防疾病如癌症中的应用。



式(I)

1. 根据式 I 的化合物,



式 I

其中,

R^1 为任选被以下基团取代的苯基:

卤素, 氰基, 硝基, 氨基, $-C(O)OH$, 杂环基, $-O-$ 杂环基, $-S(O)_2NH_2$, $-X-$ 烷基或 $-Y-$ 环烷基;

或任选被以下基团取代的杂芳基:

卤素, 硝基, 氨基, 杂环基或 $-Z-$ 烷基;

并且全部烷基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基或烷基磺酰基;

X 为单键, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2-S(O)_2NH-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-NRC(O)-$ 或 $-C(O)NR-$;

Y 为 $-NRC(O)-$ 或 $-C(O)NR-$;

Z 为单键, $-NH-$ 或 $-O-$;

R 为氢或烷基, 其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素或烷氧基;

R^2 , R^3 和 R^4 独立地表示氢, 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, 氨基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷基, 其中所述的烷基和烷氧基任选被卤素取代一次或几次;

A 为 $=CH-$ 或 $=N-$;

及其所有药用盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中
- R^1 为任选被以下基团取代一至三次, 优选一次或两次的苯基:
卤素, 硝基, 氨基, $-C(O)OH$, 杂环基,
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基;
或任选被以下基团取代一次或两次的杂芳基:
杂环基或 $-Z$ -烷基;
并且全部烷基任选被羟基, 烷氧基或二烷基氨基取代一次或两次;
- X 为 $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-NRC(O)-$ 或 $-C(O)NR-$;
 Z 为单键或 $-NR-$;
 R 为氢或烷基, 其中所述的烷基任选被烷氧基取代一次或两次;
- R^2 和 R^3 独立地表示氢, 卤素, 硝基, 氨基, 烷氧基或烷基; 和
 R^4 为氢。
3. 根据权利要求1的化合物, 其中
- R^1 为任选被以下基团取代一至三次, 优选一次或两次的苯基:
 $-X$ -烷基; 并且所述的烷基任选被烷氧基取代一次或两次;
- X 为 $-O-$ 或 $-NRC(O)-$;
 R 为氢;
 R^2 和 R^3 独立地表示氢, 氯, 烷氧基或烷基;
 R^4 为氢; 以及
 A 为 $=CH-$ 。
4. 根据权利要求3的化合物, 选自:
2-氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺;
2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺;

2-甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2,4-二氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺；
2-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-氯-5-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；
2,4-二氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；
4-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；
3,5-二甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；
3,5-二甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-苯甲酰胺；
2-甲氧基-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2,4-二氯-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-6-甲基-苯甲酰胺；以及
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-5-甲氧基-苯甲酰胺。

5. 根据权利要求1的化合物, 其中

R^1 为任选被以下基团取代一至三次, 优选一次或两次的苯基:
氟, 硝基, 氨基, $-C(O)OH$, 杂环基, $-S(O)_2NH_2$
或-X-烷基; 并且所述的烷基任选被羟基, 烷氧基
或二烷基氨基取代一次或两次;

X 为-NR-, -O-, -S-, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, -NRC(O)-或-C(O)NR-;

R 为氢或烷基, 其中所述的烷基任选被烷氧基取代一次或两次;

R^2 和 R^3 独立地表示氢, 卤素, 硝基, 氨基或烷基;

R^4 为氢; 以及

A 为=N-。

6. 根据权利要求5的化合物, 选自:

2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-溴-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-甲基-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-氯-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-氯-N-{2-[3-(3-甲氧基-丙酰基氨基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺;

5-氨基-2-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

5-氨基-2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺;

2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺;

2-氯-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺;

2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺;

2-氯-N-[2-(3-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺;

2-氯-N-[2-(4-吗啉-4-基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-
苯甲酰胺；
2-氯-N-{2-[3-(2-羟基-乙基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲
酰胺；
3-[6-(2-氯-苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-苯甲酸；
3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(3-甲氧基-丙
基)-苯甲酰胺；
3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-异丙基-苯甲
酰胺；
2-氯-N-(2-{3-[2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基氨基甲酰基]-苯基}-3H-咪
唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(3-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(4-氨磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(4-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(3-甲亚磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰
胺；
2-氯-N-[2-(4-甲磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
N-[2-(3-氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰
胺；以及
N-(2-{4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-3-氟-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶
-6-基)-2-氯-苯甲酰胺。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中

R¹ 为任选被以下基团取代一次或两次的杂芳基：

杂环基或-Z-烷基；并且所述的烷基任选被烷氧基
取代一次或两次；

Z 为单键或-NR-；

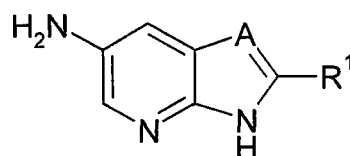
- R 为氢；
 R^2 和 R^3 独立地表示氢或卤素；
 R^4 为氢； 以及
 A 为=N-。

8. 根据权利要求 7 的化合物，选自：

- 2-氯-N-(2-噻吩-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
 2-氯-N-(2-噻吩-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
 2-氯-N-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
 2-氯-N-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
 N-[2-(1H-苯并咪唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺；
 2-氯-N-[2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺； 以及
 2-氯-N-{2-[2-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺。

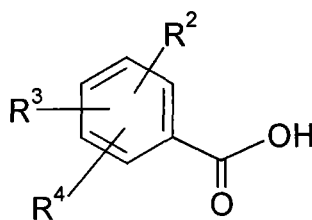
9. 根据权利要求 1 的式 I 的化合物的制备方法，其中

(a) 式 II 的化合物



式 II,

其中 A 和 R^1 具有在上面式 I 所给出的含义，
 与式 III 的化合物反应



式 III,

- 其中 R^2 , R^3 和 R^4 具有在上面式 I 所给出的含义, 并且其中羧酸在反应之前被活化,
- 得到相应的式 I 的化合物,
- (c) 将所述的式 I 的化合物从反应混合物中分离出来, 以及
- (d) 如果需要, 转化成药用盐。
10. 一种药物, 其含有根据权利要求 1 至 8 中任何一项的一种或多种化合物作为活性成分, 以及药用辅剂。
11. 根据权利要求 10 的药物, 其用于治疗癌症。
12. 根据权利要求 10 的药物, 其用于治疗由 src 家族酪氨酸激酶的不适当激活介导的疾病。
13. 根据权利要求 1 至 8 中任何一项的一种或多种化合物在制备用于治疗癌症的药物中的应用。
14. 根据权利要求 1 至 8 中任何一项的一种或多种化合物用于治疗癌症的应用。

苯甲酰胺衍生物，它们的制备及作为药剂的应用

本发明涉及抑制蛋白激酶活性的苯甲酰胺衍生物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物及其制备，以及这些化合物作为药学活性剂的应用。

发明背景

蛋白激酶为催化磷酸基从 ATP 转移至蛋白上的氨基酸残基如酪氨酸，丝氨酸，苏氨酸或组氨酸的酶。这些蛋白激酶的调节对于控制各种各样的细胞事件，包括增殖和迁移是必要的。

已知酪氨酸激酶的不适当活化与多种疾病状态有关，这些疾病状态疾病状态包括炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者肿瘤病症，或者骨病。例如，参见 Susva, M.等, Trends Pharmacol. Sci., 21(2000) 489-495; Biscardi, J.S.等, Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119。

酪氨酸激酶为一类蛋白激酶。由参与各种信号传导途径的至少 8 个成员(Src, Fyn, Lyn, Yes, Lck, Fgr, Hck 和 Blk)的 Src 家族代表细胞质蛋白酪氨酸激酶的主要家族(Schwartzberg, P.L., Oncogene 17 (1998) 1463-1468)。此酪氨酸激酶家族的原型成员为 Src, 其与许多细胞类型中的增殖和迁移响应有关(Sawyer, T., 等, Expert Opin. Investig. Drugs 10 (2001) 1327-1344)。已经表明 Src 活性在不同的癌症中升高，所述的癌症如乳腺，结肠(>90%)，胰腺(>90%)和肝(>90%)肿瘤。高度提高的 Src 活性还涉及转移(>90%)和不良预后。反义 Src 信息阻碍结肠肿瘤细胞在裸小鼠中的生长(Staley, C.A., Cell Growth Differ. 8 (1997) 269-274)，提示 Src 抑制剂可以使肿瘤生长减慢。而且，除了其在细胞增殖中的作用外，Src 还在应激反应途径，包括缺氧反应中起作用。具有表达反义 Src 信息的结肠肿瘤细胞的裸小鼠研究具有减少的血管形成(Ellis, L.M., 等, J. Biol. Chem. 273 (1998) 1052-1057)，提示 Src 抑制剂可以是抗血管形成的以及抗增殖的。

Src 破坏 E-钙黏着蛋白相关的细胞-细胞相互作用 (Avizienyte, E., 等, Nature Cell Bio. 4 (2002) 632-638)。低分子量的 Src 抑制剂防止此破坏, 从而降低癌症细胞转移 (Nam, J.S., 等, Clin. Cancer Res. 8 (2002) 2430-2436)。

Src 抑制剂可以防止由 VEGF-介导的血管渗透性提高所导致的继发损伤, 如中风后所发现的 (Eliceiri, B.P., 等, Mol. Cell. 4 (1999) 915-924; Paul, R., 等, Nat. Med. 7 (2001) 222-227)。

Src 的阻断防止包括具有相同动力学的 Flk, VE-钙黏着蛋白, 和 β -联蛋白的复合物的解离, 防止 VEGF-介导的 VP/水肿, 并且导致 VEGF-介导的渗透性的 Src 需求, 并为作为对于具有急性心肌梗死的患者的治疗选择的 Src 抑制提供基础(Weis, S., 等, J. Clin. Invest. 113 (2004) 885-894)。

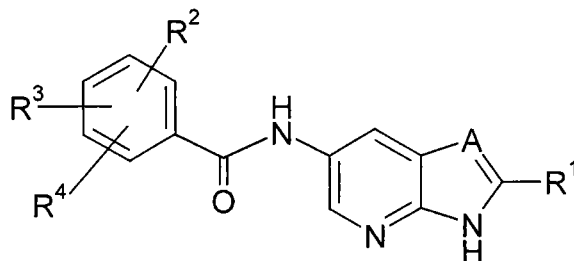
Src 还在骨质疏松中起作用。发现 Src 生产缺乏的基因工程小鼠显示骨质疏松, 不能再吸收骨 (Soriano, P., 等, Cell 64 (1991) 693-702; Boyce, B.F., 等, J. Clin., Invest. 90 (1992) 1622-1627)。这种缺陷的特征在于缺乏破骨细胞活性。由于破骨细胞通常表达高水平的 Src, 所以, Src 激酶活性的抑制可以用于治疗骨质疏松(Missbach, M., 等, Bone 24 (1999) 437-449)。

低分子量的蛋白激酶抑制剂在本领域中是广泛已知的。对于 src 抑制, 这样的抑制剂基于例如噻吩并-吡啶衍生物 (US 2004/0242883); 吡啶并-嘧啶衍生物 (WO 04/085436); 吡啶并-嘧啶酮衍生物 (WO 04/041823); 嘧啶衍生物 (WO 03/004492 和 WO 01/00213); 喹啉衍生物 (WO 01/94341 和 WO 02/016352); 异噁唑衍生物 (WO 02/083668) 和吡唑衍生物 (WO 02/092573)。

从 WO 04/024897 中, 已知一些苯基-氮杂-苯并咪唑类为 IgE-介导的免疫反应的抑制剂和具有抗增殖作用的细胞因子和白细胞的抑制剂。并且, 从 WO 03/035065 中, 已知一些苯并咪唑-吡唑类和-吡唑类为激酶抑制剂, 特别是抗 Kdr, Syk 和 Itk 酪氨酸激酶的抑制剂。

发明概述

本发明涉及通式 I 的苯甲酰胺衍生物:



式 I

其中,

R^1 为任选被以下基团取代的苯基:

卤素, 氰基, 硝基, 氨基, $-C(O)OH$, 杂环基, $-O-$ 杂环基, $-S(O)_2NH_2$, $-X-$ 烷基或 $-Y-$ 环烷基;

或任选被以下基团取代的杂芳基:

卤素, 硝基, 氨基, 杂环基或 $-Z-$ 烷基;

并且全部烷基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素, 羟基, 烷氧基, 氨基, 烷基氨基, 二烷基氨基或烷基磺酰基;

X 为单键, $-NR-$, $-O-$, $-S-$, $-CH_2-S(O)_2NH-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-NRC(O)-$ 或 $-C(O)NR-$;

Y 为 $-NRC(O)-$ 或 $-C(O)NR-$;

Z 为单键, $-NR-$ 或 $-O-$;

R 为氢或烷基, 其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次: 卤素或烷氧基;

R^2 , R^3 和 R^4 独立地表示氢, 卤素, 氰基, 硝基, 氨基, 羟基, 氨基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷基, 其中所述的烷基和烷氧基任选被卤素取代一次或几次;

A 为 $=CH-$ 或 $=N-$;

及其所有药用盐。

根据本发明的化合物显示出作为蛋白激酶抑制剂的活性, 特别是 src

家族酪氨酸激酶抑制剂的活性，因而可用于治疗由所述酪氨酸激酶介导的疾病。

已知 Src 家族酪氨酸激酶和多种疾病状态有关。可以将本发明的化合物用作活性剂防止和治疗例如移植排斥、炎性肠综合征、类风湿性关节炎、银屑病、再狭窄、变应性哮喘、阿尔茨海默病、帕金森病、中风、骨质疏松症、良性增生和癌症，包括结肠、乳腺、肺和胰腺癌以及白血病。

本发明的目的是式 I 的化合物及它们的药用盐以及它们的对映异构形式、上述化合物的制备、含有它们的药物及它们的制备，以及这些化合物在控制或预防疾病，特别是如上所述的疾病和紊乱的应用，或在制备相应药物中的应用。

发明详述

如本文所用的，术语“烷基”是指饱和的、直链或支链的含有 1 至 4 个、优选 1 个或者 2 个碳原子的烃，如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，2-丁基，叔丁基。

如本文所用的，术语“烷氧基”是指如上所定义的烷基，其通过氧(-O-)原子连接。

如果所述的烷基或烷氧基被卤素取代一次或几次，它优选被氟或氯，特别是氟所取代。实例为二氟甲基，三氟甲基，2,2,2-三氟乙基，全氟乙基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，2,2,2-三氟乙氧基，全氟乙氧基等，特别是三氟甲基和三氟甲氧基。

如本文所用的术语“卤素”是指氟，氯，溴和碘，优选氟，氯或溴，并且更优选氟和氯。

如在 R^1 的定义中所用的术语“卤素”优选为氟。如在 R^2 的定义中所用的术语“卤素”优选为氯或溴，更优选为氯。

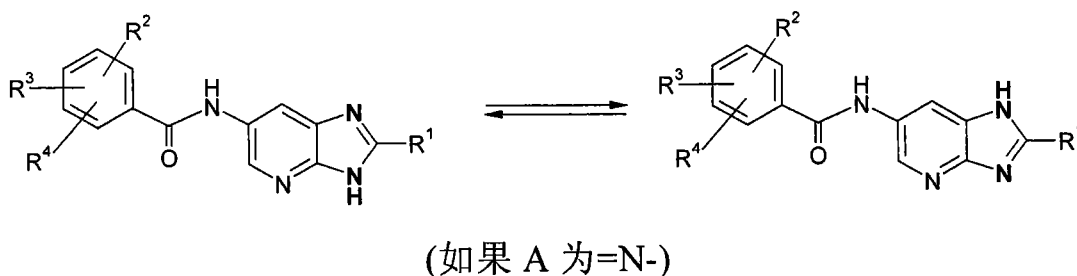
术语“杂芳基”是指单或双环芳族环，其选自：吡啶基，噻吩基，苯并咪唑基，嘧啶基，噻唑基，喹啉基，哒嗪基，吡嗪基，噁唑基，喹唑啉基，吲哚基，苯并噻吩基或苯并呋喃基，特别是选自：吡啶基，噻吩基，苯并咪唑基，嘧啶基，噻唑基，喹啉基或哒嗪基，并且更优选选自：吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基。

术语"杂环基"是指具有 5 至 6 个环原子的饱和单环烃环，其含有最多 3 个，优选 1 个或 2 个独立地选自 N, O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子。这样的饱和杂环基可以任选地被如上所定义的烷基，优选被甲基取代一至三次，优选一次或两次。这样的饱和杂环基的实例为吡咯烷基，吗啉基，哌嗪基，N-甲基-哌嗪基，哌啶基等，优选吗啉基和 N-甲基-哌嗪基。

如果 R¹ 为苯基，所述的苯基任选地在邻位、间位或对位被取代一次或几次，优选一次或两次。

如果 R¹ 为杂芳基，所述的杂芳基任选被取代一次或几次，优选一次或两次。

式 I 的化合物可以以不同互变异构体形式和其可变混合物存在。式 I 的化合物的所有互变异构体形式及其混合物是本发明的目的。例如，如果式的定义中的 A 为=N-，则式 I 的吡啶基-咪唑环系的咪唑部分可以以如下所示的两种互变异构体形式存在：



本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中 R¹ 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH，杂环基，
-S(O)₂NH₂ 或-X-烷基；

或任选被以下基团取代的杂芳基：

卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；

并且所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：
卤素，氰基，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基，
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基；
或任选被以下基团取代的杂芳基：
卤素，硝基，氨基或 $-Z$ -烷基；
并且所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

A 为 $=N-$ 。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^4 为氢；以及

A 为 $=N-$ 。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基，
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基，
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：
卤素，氰基，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基，
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
A 为 $=N-$ 。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：
卤素，氰基，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基，
 $-S(O)_2NH_2$ 或 $-X$ -烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为 $=N-$ 。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为苯基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为苯基；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为苯基；以及

A 为 $=N-$ 。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为苯基；

R^4 为氢；以及

A 为 $=N-$ 。

这样的化合物例如可以选自：

N-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；

2-氯-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；

2-氯-6-甲基-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；

2-溴-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
 2-氯-5-硝基-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
 5-氨基-2-氯-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
 2-甲基-5-硝基-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；以及
 5-氨基-2-甲基-*N*-(2-苯基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH 或-S(O)₂NH₂。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH 或-S(O)₂NH₂；

以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH 或-S(O)₂NH₂；

以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH 或-S(O)₂NH₂；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-*N*-[2-(4-氨磺酰基-苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
 2-氯-*N*-[2-(4-硝基-苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
 2-氯-*N*-[2-(3-硝基-苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]-苯甲酰胺
N-[2-(3-氨基-苯基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺；以及
 3-[6-(2-氯-苯甲酰基氨基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基]-苯甲酸。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团取代的苯基：
杂环基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团取代的苯基：
杂环基；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团取代的苯基：
杂环基；以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团取代的苯基：
杂环基；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如为：

2-氯-N-[2-(4-吗啉-4-基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：
-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：
-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

X 为单键，-NR-，-O-，-S-，-CH₂-S(O)₂NH-，
-NHS(O)₂-，-S(O)₂NH-，-S(O)₂-，-S(O)-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为单键，-NR-，-O-，-S-，-CH₂-S(O)₂NH-，
-NHS(O)₂-，-S(O)₂NH-，-S(O)₂-，-S(O)-；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为单键，-NR-，-O-或-S-；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺； 乙酸盐；

2-氯-N-[2-(3-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺； 以及

2-氯-N-[2-(4-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

X 为-CH₂-S(O)₂NH-，-NHS(O)₂-，-S(O)₂NH-，-S(O)₂-或-S(O)-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为-CH₂-S(O)₂NH-，-NHS(O)₂-，-S(O)₂NH-，-S(O)₂-或-S(O)-；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如为：

2-氯-N-[2-(3-甲亚磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及

X 为-NRC(O)-或-C(O)NR-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为-NRC(O)-或-C(O)NR-；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如为：

N-[2-(3-乙酰氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺；

3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺；以及

3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-异丙基-苯甲酰胺。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团任选取代的杂芳基：

卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团任选取代的杂芳基：
卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
 R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团任选取代的杂芳基：
卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团任选取代的杂芳基：
卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；
 R^4 为氢；以及
A 为=N-。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，杂环基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，杂环基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
 R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，杂环基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，杂环基或-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
 R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，其任选被以下基团取代：
卤素，硝基，氨基，-Z-烷基；
其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；以及
A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，其任选被以下基团取代：
 卤素，硝基，氨基，-Z-烷基；
 其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
 基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-N-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；以及
 2-氯-N-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
 -Z-烷基；

Z 为单键。

本发明的一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
 -Z-烷基；

Z 为单键；以及

R^4 为氢。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
 -Z-烷基；

Z 为单键；以及

A 为=N-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：
 -Z-烷基；

Z 为单键；

R^4 为氢；以及

A 为=N-。

这样的化合物例如可以选自：

N-[2-(1*H*-苯并咪唑-5-基)-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺；
2-氯-*N*-(2-噻吩-2-基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；以及
2-氯-*N*-(2-噻吩-3-基-3*H*-咪唑并[4,5-*b*]吡啶-6-基)-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH，杂环基，
-S(O)₂NH₂ 或-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟
基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为苯基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-甲基-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-甲氧基-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2,4-二氯-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺
2-氯-6-甲基-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；以及
3,5-二甲氧基-*N*-(2-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

卤素，氰基，硝基，氨基，-C(O)OH 或-S(O)₂NH₂；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团取代的苯基：

杂环基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟

基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟

基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为单键，-NR-，-O-，-S-，-CH₂-S(O)₂NH-，

-NHS(O)₂-，-S(O)₂NH-，-S(O)₂-，-S(O)-；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟

基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为单键，-NR-，-O-或-S-；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

这样的化合物例如可以选自：

N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-苯甲酰胺；

3,5-二甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

4-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

2,4-二氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

2-氯-5-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；以及

2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ ， $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})-$ ；

R^4 为氢；以及

A 为 $=\text{CH}-$ 。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代的苯基：

-X-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

X 为 $-\text{NRC}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$ ；

R^4 为氢；以及

A 为 $=\text{CH}-$ 。

这样的化合物例如为：

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯甲酰

胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-6-甲基-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2,4-二氯-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-5-甲氧基-苯甲酰胺；以及

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为被以下基团任选取代的杂芳基：

卤素，硝基，氨基或-Z-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：

卤素，硝基，氨基，杂环基或-Z-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为吡啶基，其任选被以下基团取代：

卤素，硝基，氨基，-Z-烷基；

其中所述的烷基任选被以下基团取代一次或几次：卤素，羟基，烷氧基，氨基，烷基氨基或二烷基氨基；

R^4 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R¹ 为噻吩基或苯并咪唑基，其任选被以下基团取代：

-Z-烷基；

Z 为单键；

R⁴ 为氢；以及

A 为=CH-。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R¹ 为任选被以下基团取代一至三次，优选一次或两次的苯基：

卤素，硝基，氨基，-C(O)OH，杂环基，

-S(O)₂NH₂ 或-X-烷基；

或任选被以下基团取代一次或两次的杂芳基：

杂环基或-Z-烷基；

并且所述的烷基任选被羟基，烷氧基或二烷基氨基取代一次或两次；

X 为-NR-， -O-， -S-， -S(O)₂-， -S(O)-， -NRC(O)-或-C(O)NR-；

Z 为单键或-NR-；

R 为氢或烷基，其中所述的烷基任选被烷氧基取代一次或两次；

R² 和 R³ 独立地表示氢，卤素，硝基，氨基，烷氧基或烷基；和

R⁴ 为氢。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-N-{2-[3-(3-甲氧基-丙酰基氨基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-{2-[3-(2-羟基-乙基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；

2-氯-N-(2-{3-[2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基氨基甲酰基]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；

2-氯-N-[2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-氯-N-[2-(4-甲磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
2-甲氧基-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-
苯甲酰胺；
N-(2-{4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-3-氟-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-
基)-2-氯-苯甲酰胺；以及
2-氯-N-{2-[2-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-
基}-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R¹ 为任选被以下基团取代一至三次，优选一次或两次的苯基：
-X-烷基；并且所述的烷基任选被烷氧基取代一次
或两次；

X 为-O-或-NRC(O)-；

R 为氢；

R² 和 R³ 独立地表示氢，氯，烷氧基或烷基；

R⁴ 为氢；以及

A 为=CH-。

这样的化合物例如可以选自：

2-氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰
胺；
2-甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2,4-二氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯甲酰
胺；
2-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；
2-氯-5-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-
基}-苯甲酰胺；
2,4-二氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯

甲酰胺；

4-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

3,5-二甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

3,5-二甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺；

N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-苯甲酰胺；

2-甲氧基-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2,4-二氯-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺；

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-6-甲基-苯甲酰胺； 以及

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-5-甲氧基-苯甲酰胺。

本发明的另一个实施方案为根据式 I 的化合物，其中

R^1 为任选被以下基团取代一至三次，优选一次或两次的苯基：
氟，硝基，氨基， $-C(O)OH$ ，杂环基， $-S(O)_2NH_2$
或-X-烷基；并且所述的烷基任选被羟基，烷氧基
或二烷基氨基取代一次或两次；

X 为-NR-， -O-， -S-， $-S(O)_2-$ ， $-S(O)-$ ， -NRC(O)-或-C(O)NR-；

R 为氢或烷基，其中所述的烷基任选被烷氧基取代一次或两次；

R^2 和 R^3 独立地表示氢，卤素，硝基，氨基或烷基；

R^4 为氢； 以及

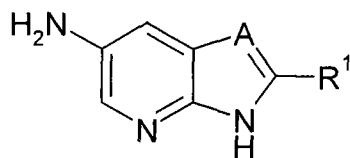
A 为=N-。

这样的化合物例如可以选自：

- 2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-溴-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-甲基-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-氯-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[3-(3-甲氧基-丙酰基氨基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 5-氨基-2-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 5-氨基-2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-[2-(3-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-[2-(4-吗啉-4-基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-{2-[3-(2-羟基-乙基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺；
- 3-[6-(2-氯-苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-苯甲酸；
- 3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺；
- 3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-异丙基-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-(2-{3-[2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基氨基甲酰基]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺；
- 2-氯-N-[2-(3-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺；

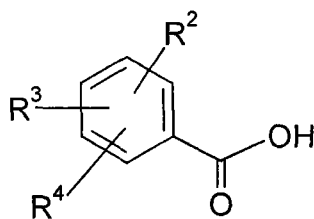
本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物的制备方法，其中

(a) 式 II 的化合物



式 II,

其中 A 和 R¹ 具有如在上面式 I 所给出的含义，
与式 III 的化合物反应



式 III,

其中 R², R³ 和 R⁴ 具有在上面式 I 所给出的含义，并且其中羧酸
在反应之前被活化，

得到相应的式 I 的化合物，

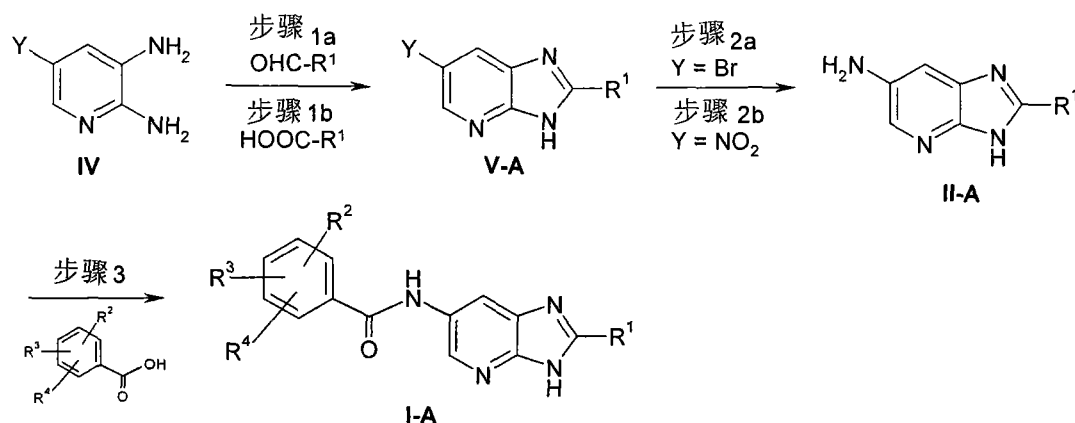
(c) 将所述的式 I 的化合物从反应混合物中分离出来，以及

(d) 如果需要，转化成药用盐。

可以由本领域的技术人员已知可以应用于制备化学相关化合物的任何方法，来制备通式 I 的衍生物或其药用盐。这些方法，当用于制备式 I 的衍生物或其药用盐时，是作为本发明的另外特征提供的，并且由下面方案 1 和 2 的代表性实例所举例说明，其中，除非另外指出，R¹, R², R³, R⁴ 和 A 具有上面对于式 I 所给出的含义。必须的原料是可商购的或可以通过有机化学的标准程序得到的。在后面的实施例中描述了这样的原料的制备。备选地，可以通过与在有机化学家的普通技术之内的程序相类似的程序得到必须的原料。

方案 1

式 I 的化合物的制备根据式 I 中的“A”的性质而变化。其中“A”为=N-的本发明化合物可以根据方案 1 制备，并且称为 I-A。



方案 1 中，R¹，R²，R³ 和 R⁴ 具有上面对于式 I 所给出的含义，并且 Y 为溴(对于通过步骤 2a 的路线)或硝基(对于通过步骤 2b 的路线)。

步骤 1a: 可以在 60 至 200°C 的高温，在适宜的溶剂如乙腈，硝基苯，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，二甲亚砜(DMSO)，二甲苯，或甲氧基乙醇中，任选在氧化剂如氧或铁(III)盐或硫，或 2,3-二氯-5,6-二氰基-对-苯醌(DDQ)存在下，进行芳族醛与式 IV 的 2,3-二氨基-吡啶衍生物的缩合。

步骤 1b: 可以在 100-220°C 范围内的温度，用缩合剂如多磷酸，POCl₃，或 P₄O₁₀，任选在与甲烷磺酸的混合物中，实现与芳族羧酸或其适宜衍生物，与式 IV 的 2,3-二氨基-吡啶衍生物的缩合。

步骤 2a: 在其中 Y 为溴的式 V-A 的化合物中，通过在催化剂如 CuSO₄ 或 CuI 存在下，在氨水中加热，可以由氨基置换这样的溴。可以加入增溶性的共溶剂如 N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二甲基乙酰胺，并且该反应在 100-180°C 的温度，在密封容器中进行。

备选地，可以通过在标准的 Hartwig/ Buchwald 条件(例如，用碱如叔丁醇钠或钯催化剂如 Pd₂(dba)₃ 和膦配体如三叔丁基膦(phosphane))下的偶合，将氨基官能团以保护形式作为叔-丁氧羰基氨基取代基引入。

步骤 2b: 对于其中 Y 为硝基的式 V-A 化合物，由标准条件如用木炭载的 Pd 作为催化剂，在溶剂如甲醇，乙醇，四氢呋喃 (THF)，或乙酸乙

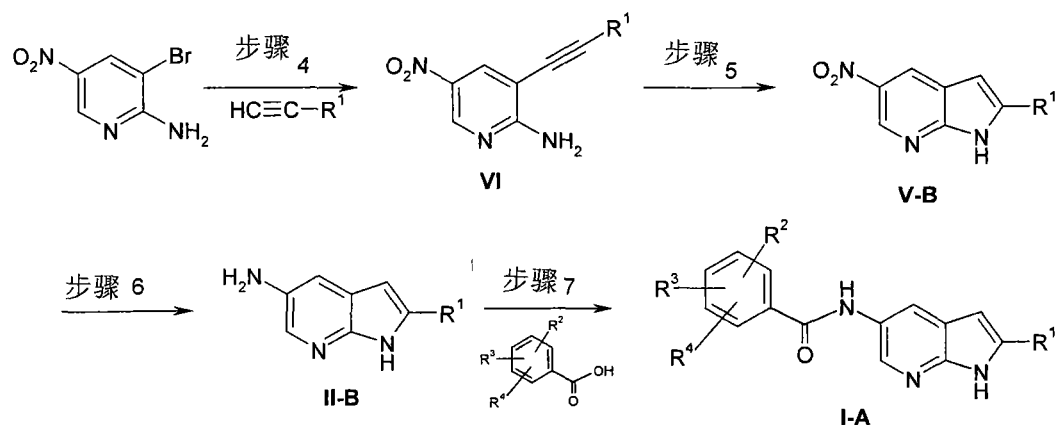
酯中，在室温或最高 80°C 下的多相氢化；或用 Pd 催化剂和甲酸三乙铵，在溶剂如甲醇中，在回流条件下的均相氢化，来完成硝基的还原。也可以用基础金属如铁或锡，在酸性介质如乙酸或 HCl 水溶液，在室温至 120°C，进行该还原。另一种适宜的还原剂将是水或甲醇中的硫化铵，或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的氯化锡(II)。

步骤 3: 可以用适宜的式 III 的羧酸以两步程序进行式 II-A 化合物上的氨基部分的酰化。在第一步骤中，式 III 的羧酸成为活化的。该反应在惰性溶剂或稀释剂如在二氯甲烷，二噁烷，四氢呋喃 (THF)或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中，在活化剂存在下进行。适宜的活化剂是例如，草酰氯或亚硫酸氯，氯甲酸异丁酯，N-羟基苯并三唑，N,N'-羰基二咪唑，二环己基碳二亚胺，N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDC)，2-吗啉代-乙基-肼(MEI)等。其它活化剂也是可以使用的并且对于本领域的技术人员是周知的。有时可以将活化羧酸衍生物(例如，酰卤)作为中间体分离出来。但是，该反应通常以单罐(one-pot)程序，在没有分离活化的羧酸中间体的情况下进行。在第二步骤中，式 II-A 的胺与活化的羧酸反应，得到式 I-A 的化合物。该反应有时可以由 N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)等催化。

如果使用过量的式 III 的羧酸，可以使用例如在 N-1 或 N-3 上发生杂环核上的同时酰化。通过随后用水或甲醇中的氨在室温的处理，可以容易地将这样的双酰化的中间体裂开为适宜的单酰化的化合物。

方案 2

式 I 的化合物的制备根据式 I 中的“A”的性质而变化。其中“A”为=C-的本发明化合物可以根据方案 2 制备，并且称为 I-B。



方案 1 中， R^1 ， R^2 ， R^3 和 R^4 具有上面对于式 I 所给出的含义。

步骤 4: 在所谓的 Sonogashira 反应的标准条件下，用铜催化剂如 CuI 或 CuCl 和钯催化剂如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $PdCl_2(PhCN)_2$ / $PtBu_3$ ，和碱如三乙胺或二异丙胺，在惰性溶剂如四氢呋喃 (THF)，二噁烷，N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，或乙腈中，乙炔基-芳烃可以与 3-溴-5-硝基-吡啶-2-基胺偶合。该反应在室温或更高，最高 $160^\circ C$ 下进行。

备选地，可以首先将乙炔基-芳烃由本领域中已知的程序转化为单活性的炔基-Zn 或-Sn 衍生物：用强碱如丁基锂将乙炔基-芳烃除去质子化，以生成炔基-Li 中间体，其与 $ZnCl_2$ 或 Bu_3SnCl 反应，得到所需要的锌或锡中间体。随后，在标准的交叉偶合条件下，例如，通过在溶剂如甲基乙酰胺，四氢呋喃 (THF)，或甲苯中的钯磷配合物如 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 或 $Pd_2(dba)_3$ / $PtBu_3$ 的催化，可以将这些偶合到所述的溴吡啶上。

步骤 5: 通过在惰性溶剂如 N-甲基吡咯烷酮(NMP)，四氢呋喃 (THF)，或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)，或乙醇中，在室温至回流范围内的温度下，用碱如叔丁醇钾，氢化钾，或乙醇钠的处理，可以实现炔中间体至吡咯环的环化。备选地，该碱可以由催化剂如 CuI 代替。

步骤 6 和步骤 7: 这些步骤类似于上面方案 1 下的步骤 2b 和步骤 3。

在基团 R^1 ， R^2 ， R^3 和 R^4 上的某些取代基对于上面所述的合成次序的条件可能是非惰性的，并且可以要求由本领域已知的标准保护基团保护。例如，可以将氨基或羟基作为叔-丁氧羰基衍生物加以保护。备选地，一些取代基可以在反应次序结束时由其它基团衍生。例如可以合成式 I 的化合物，从而在基团 R^1 上带有硝基-或 乙氧基羰基或烷硫基取代基，所述的取代基最后由标准程序转化为氨基-，酰基氨基-，或烷基磺酰基氨基取代基，

或为氨基酰基取代基，或为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基取代基。

通式 I 的化合物可以含有一个或几个手性中心，且随后可以以外消旋或旋光形式存在。可以按照公知的方法将外消旋物分离成对映体。例如，通过与旋光酸反应可以由外消旋混合物形成可以通过结晶分离的非对映体盐，所述的旋光酸如 D-或 L-酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或樟脑磺酸。备选地，还可以通过使用在商购的手性 HPLC-相上的色谱法实现对映体的分离。

根据本发明的化合物可以以其药用盐形式存在。术语"药用盐"指的是保持式 I 化合物的生物有效性和特性且由适宜的非毒性有机酸或无机酸或有机碱或无机碱形成的常用酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐包括例如来源于无机酸和那些来源于有机酸的那些盐，所述的无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；所述的有机酸如对-甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。碱加成的盐包括那些来源于铵、钾、钠的盐和季铵氢氧化物，如氢氧化四甲基铵的那些盐。将药物化合物化学修饰成盐是药物化学工作者众所周知的技术，目的是为使化合物获得改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性。其例如描述于 Stahl, P.H.,和 Wermuth,G.,(编辑), Handbook of Pharmaceutical.Salts,Verlag Helvetica Chimica Acta(VHCA),Zürich(2002)或 Bastin, R.J.等, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435。

可以将根据本发明的化合物及其药用盐作为药物使用，例如药物制剂形式。可以通过口服、例如以片剂、包衣片、锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式给予所述药物制剂。然而，还可以通过直肠、例如以栓剂形式或通过非肠道、例如以注射液形式进行给药。

可以通过用药物上惰性的、无机或有机载体加工根据本发明的化合物而得到上述药物制剂。例如，可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等用作片剂、包衣片、锭剂和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的适宜载体为例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇类等。然而，随活性物质特性的不同，就软明胶胶囊而言通常不需要载体。用于生产溶液和糖浆剂的适宜载体例如有水、多元醇类、甘油、植物油等。用于栓剂的适宜载体例如有天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇

类等。

此外，药物制剂可以含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。

本发明的一个实施方案为药物，其含有与药用辅剂一起的一种或多种式 I 的化合物作为活性成分。

本发明的另一个实施方案为所述的药物，其用于治疗由 src 家族酪氨酸激酶的不适宜激活介导的疾病。

本发明的另一个实施方案为所述的药物，其用于治疗炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者骨病。

本发明的另一个实施方案为所述的药物，其用于治疗癌症。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗由 src 家族酪氨酸激酶的不适宜激活介导的疾病。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗癌症。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者骨病。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物作为 src 家族酪氨酸激酶抑制剂的应用。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物作为细胞信号调节和抗增殖剂的应用。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物用于炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者骨病的应用。

本发明的另一个实施方案为一种或多种根据式 I 的化合物用于治疗癌症的应用。

例如通过使用下列程序得到药物制剂：

1. 将 4.0 g 玻璃珠称入定制的管 GL 25, 4 cm (该珠填充半支管)。
2. 加入 50 mg 化合物、用刮刀(spatulum)分散并涡旋。
3. 加入 2 ml 明胶溶液(重量珠: 明胶溶液= 2: 1)并涡旋。

4. 加盖并用铝箔包封以避光。
 5. 为研磨物制备平衡重。
 6. 在 Retsch 研磨机中以 20/s 研磨 4 小时(对某些物质以 30/s 研磨达 24 小时)。
 7. 通过以 400 g 离心 2 分钟, 在与接收小瓶连接的过滤储蓄器上用两层滤膜(100 μm)从珠上提取混悬剂。
 8. 将提取物移入量筒。
 9. 用小体积反复洗涤(在此为 1 ml 步骤)至达到终体积或提取物澄清。
 10. 用明胶填充至终体积并匀化。
- 上述制剂得到颗粒尺寸为 1 和 10 μm 之间的式 I 化合物有微混悬剂。该微混悬剂适宜于口服应用, 并且用于下面所述的体内药物动力学试验。

药理活性

根据本发明的化合物作为 src-家族酪氨酸激酶的抑制剂的活性是通过使用下面的试验显示的。

SRC-抑制剂-试验参数:

反应混合物:

ATP	5 μM
肽(Ro + Ja133-Ro)	10 μM
Ja133-Ro	196nM
Ro	9.8 μM
PT66	230ng/ml

试验缓冲液: 4mM MgCl₂
 2mM TCEP
 50mM HEPES
 0.1% Tween 20
 pH 7.3

酶: 2.5 U/ml

抑制剂: 最大 25 μM

最小 0.42nM

材料:

Eu-标记的磷酸酪氨酸抗体: -用于 Lck Cisbio Mab PT66-K,
-用于 Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024
(均可商购)。

肽: Ro: NH₂-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂, 和
Ja133-Ro: Ja133-G-氨基辛酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K
-CONH₂, 其中 Ja133 是 LightCycler-Red 640-N-
羟基琥珀酰亚胺酯;

这两种肽都是在 Zinsser SMP350 肽合成仪上用优化固相肽合成法合成的(Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412)。简言之, 通过重复结合 20 倍过量的氨基酸, 每种氨基酸都根据侧链功能用临时的哌啶不稳定的 Fmoc-以及永久的酸不稳定叔丁基-、BOC-和叔丁氧基保护, 在 160mg (22.8 μ mol 尺度)的 Rink-Linker 改性的聚苯乙烯固相上组装所述肽。将底物序列 AEEIYGEFEAKKKK 的 N-末端再安装上间隔氨基酸氨基辛酸和甘氨酸。在断开 N-末端临时保护基后, 用 1.5 倍量的 LightCycler-Red 640-N-羟基琥珀酰亚胺酯(购自 Roche Diagnostics GmbH)和三乙胺标记仍然结合和保护着的肽。3 小时后, 用二甲基甲酰胺和异丙醇洗涤树脂, 直至蓝色树脂的洗脱物变无色。将全保护和标记的肽从固相中除去, 并且通过用 80%三氟乙酸、10%乙二硫醇、5% Thioanisol 和 5%水的混合物进行处理, 除去永久保护基。通过制备反相 HPLC 纯化最后分离底物。纯化后得到 12.2mg RP-HPLC 单峰纯的蓝色材料(冻干物)。用 MALDI 质谱 [2720.0]证实同一性。

酶: Upstate Lck(p56^{lck}, 活性), Upstate Src(p60^{c-src}, 部分纯化), 均购自 UBI, Upstate Biotech, Inc.。

时间分辨的荧光分析(Time-resolved Fluorescence Assay): 读数器: Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 多标记计数器; 液体处理系统:

Beckman Coulter, Biomek 2000。

ATP、TweenTM20、4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)购自 Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂ 和 MnCl₂ 购自 Merck Eurolab, 三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TCEP)购自 Pierce, 384 孔小体积荧光板购自 Falcon。

试验描述:

首先将酶和相应量的根据本发明的抑制剂在水溶液中于 15°C 预温育 15 分钟。然后, 通过加入包含 ATP、肽和 PT66 的反应混合物并进行振荡, 开始磷酸化反应。立即在合适的孔板读数器中使用时间分辨的荧光光谱监测该反应的进程。

使用非线性曲线拟合(XLfit 软件 (ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK)), 可以从反应速度获得 IC₅₀ 值。

实施例号	IC50 src [μM]	IC50 lck [μM]
4-5	0.007	0.049
1-1	0.021	0.481
2-1	0.135	0.160
1-2, 1-3, 1-6, 1-7, 3-1, 4-1, 4-2, 4-6, 4-7, 4-8, 6-3, 7-2, 7-3, 7-5, 7-7, 9-1, 10-1, 11-1, 12-1, 12-12, 12-4, 12-5, 12-7, 12-14, 13-1, 14-1	0.005-0.300	0.040-9.000
1-4, 1-5,	0.300-3.500	1.000-9.000

提供下面的实施例和参考文献以帮助理解本发明, 其真正的范围描述在后附权利要求中。应当理解的是, 在没有离开本发明的精神的情况下, 可以在所列出的程序中进行各种修改。

实施例

原料

5-溴-2,3-二氨基吡啶购自 Aldrich。

2,3-二氨基-5-硝基吡啶如在 Cai, S. X.等, J.Med.Chem. 40 (1997) 3679 – 3686 中所述制备。

所使用的取代的苯甲醛是本领域中已知的, 并且是由文献程序制备的, 例如如在 Magdolen, P.等, Tetrahedron 5 (2001) 4781-4785 中对于 4-吗啉代-苯甲醛所述, 或如下所述制备的:

4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯甲醛

4.82 g 氢氧化钾溶解于 70 ml 乙醇, 并且用 8.46 g (2-氯-乙基)-二乙基-胺盐酸盐处理。将混合物搅拌, 直到每种物质都溶解, 然后加入 5.0 g 苯甲醛, 并且回流 16 小时。将混合物用水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取, 将有机相用苛性钠洗涤几次。在干燥并且蒸发溶剂之后, 将粗产物在没有进一步纯化下使用。产量 3.90 g

3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-苯甲醛

将在 9 ml 无水 THF 中的 2.14 g (7,52 mmol) 2-[2-(3-溴-苯基)-乙氧基]-四氢-吡喃冷却至 -78 C, 并且用 9,87 ml 在己烷中的丁基锂的 1.6M 溶液 (15,79 mmol) 滴加处理。搅拌 30 分钟之后, 滴加 2,31 g (31,58 mmol) N,N-二甲基甲酰胺, 并且于 -78 C 继续搅拌另外的 15 分钟。将混合物慢慢地温热至室温, 并且搅拌另外 60 分钟。加入水和二氯甲烷, 有机相分离, 并且水相用二氯甲烷萃取几次。将合并的有机相干燥, 蒸发, 并且剩余物在乙酸乙酯庚烷混合物中, 由二氧化硅色谱纯化。得到 1,66 g 的标题化合物, 为淡黄色油。

N-(3-甲酰基-苯基)-3-甲氧基-丙酰胺

在 10 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中的 0.76 g (7,31 mmol) 3-甲氧基丙酸用 1.25 g (7,71 mmol) 1,1'-羰基-二咪唑处理, 并且于室温搅拌 1 小时。加入 1,00 g 3-氨基苄醇, 并且继续搅拌过夜。除去溶剂, 并且剩余物在乙酸乙酯中, 经过二氧化硅色谱, 得到 1,26 g N-(3-羟基甲基-苯基)-3-甲氧基-丙酰胺。

将上面的 1,26 g N-(3-羟基甲基-苯基)-3-甲氧基-丙酰胺溶解于 50 ml 丙酮中, 加入 12,60 g 二氧化锰, 并且将混合物于室温搅拌过夜。将混合物过滤, 并且蒸发滤液, 并且在乙酸乙酯/庚烷混合物中, 由二氧化硅色谱纯化。得到 0,77 g 的标题化合物, 为无色油。

取代的苯基-乙炔类是由如在 US 4,162,265A 中所述的文献程序, 通过酰化 3-或 4-氨基-苯基乙炔, 或由文献程序, 通过烷基化 3-或 4-羟基苯基乙炔而制备的。例如,

3-(2-甲氧基乙氧基)苯基乙炔

将 3-羟基苯基乙炔 (237mg, 2mmol) 与在丙酮 (5mL) 中的 2-溴乙基甲基醚 (0.23mL, 2.4mmol) 和碳酸钾 (322mg, 2.4mmol) 在微波炉 (CEM Discover) 中一起加热至 110°C 45 分钟。将水 (1mL) 加入至混合物中, 并且将整个用二氯甲烷 (2x25mL) 萃取。将合并的有机物用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且真空浓缩, 提供褐色油。该油由柱色谱 (SiO₂, 二氯甲烷) 纯化, 提供 3-(2-甲氧基乙氧基)苯基乙炔, 为无色油 (247mg, 70% 收率)。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ= 7.23 (1H, dd, *J* 8.8, 8.0), 7.08 (1H, dt, *J* 7.6, 1.2), 7.04 (1H, dd, *J* 1.48, 2.7), 6.94 (1H, ddd, *J* 1.0, 2.6, 8.3), 4.11 (2H, t, *J* 4.6), 3.74 (2H, t, *J* 4.6), 3.45 (3H, s), 3.05 (1H, s)。

备选地, 4-(2-甲氧基乙氧基)苯基乙炔是由相应的碘苯和三甲代甲硅烷基乙炔, 通过 Sonogashira 偶合而制备的, 如在 Tsuji, M., J.Org.Chem. 68 (2003) 9589-9597-支持信息 S.1-36 - http://pubs.acs.org/subscribe/journals/jocean/supinfo/jo035090f/jo035090fsi20030918_025110.pdf 中对于 4-甲氧基苯基乙炔所述的。

3-(乙酰基氨基)苯基乙炔

将乙酸酐 (13.8mL, 144mmol) 滴加到 3-乙炔基苯胺 (14.0g, 120mmol) 和 4-(二甲基氨基)-吡啶 (DMAP) (1.5g, 12mmol) 在四氢呋喃 (300mL) 中的溶液中。将混合物于室温搅拌 2 小时, 将水 (100mL) 加入到混合物中, 并且将整个用二氯甲烷 (2x250mL) 萃取。将合并的有机物用 10% 柠檬酸 (100mL), 接着用饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且真空浓缩, 提供 3-(乙酰基氨基)苯基乙炔, 为黄色固体 (18.3g, 96%)。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ= 7.62 (1H, s), 7.53 (1H, d, *J* 7.7), 7.41 (1H, br.s), 7.28-7.22 (2H, m), 3.06 (1H, s), 2.17 (3H, s)。

6-吗啉-4-基-烟酸

将在 24 ml 无水乙腈中的 3.00g 6-氯烟酸与 16,6 ml 吗啉混合, 并且加

热至回流 48 小时。将混合物在真空下蒸发，并且将剩余物溶解于水中。将粗产物通过加入 10% 乙酸水溶液而沉淀，通过过滤分离，并且用水和甲醇洗涤，得到 1,83 g 的标题化合物。

终产物

实施例 1-1: 2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺

a) 6-硝基-2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

将在 250 ml 硝基苯中的 14.05 g 2,3-二氨基-5-硝基吡啶 和 9.68 g 苯甲醛加热至 140-150°C 15 小时。通过真空蒸馏除去溶剂，并且将剩余物分散在乙酸乙酯中，过滤，并且将过滤剩余物用乙酸乙酯彻底洗涤。

产量 16.0 g

b) 2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺

将 12.0 g 6-硝基-2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶溶解于 1 l 乙酸中。加入 18 g 铁粉，并且将混合物在搅拌下加热至 80°C。在 2 小时之后，将混合物冷却至室温，并且用硅藻土过滤。将硅藻土垫用甲醇洗涤，并且将合并的滤液蒸发。将剩余物溶解于甲醇/ 二氯甲烷 1: 1 中，并且用氧化硅过滤。将滤液浓缩至 100 ml 的体积，将得到的沉淀通过过滤收集并且用甲醇洗涤。产量 7.68 g

2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺

将在 4 ml 无水吡啶中的 100 mg 2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺 (0.38 mmol,) 冷却至 -40°C，并且用 92 mg (1.1 当量) 2-氯苯甲酰氯处理。移走冷却浴，将混合物于室温搅拌 1 小时。蒸发溶剂，并且剩余物在甲醇 / 二氯甲烷混合物中，由二氧化硅色谱纯化。产量 35 mg。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 8.66 (宽 s)和 8.53 (宽 s, 共 (together) 2H); 8.18 (m, 2H); 7.65-7.48 (m, 7H)。

以如对于实施例 1-1 所述的类似方式，得到下面的实施例：

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
1-2	2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	
1-3	2-溴-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.45(s)和 13.08 (s, 共 1H); 10.79 (宽 s)和 10.68 (宽 s, 共 1H); 8.56 (s)和 8.45 (s, 共 2H); 8.20 (m, 2H); 7.77-7.46 (m, 7H)。
1-4	2-甲基-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.81 (宽 s, 1H); 8.59 (s)和 8.51 (宽 s)和 8.41 (s, 共 3H); 8.34-8.13 (m, 4H); 7.67-7.54 (m, 5H); 2.56 (s, 3H)。
1-5	2-氯-5-硝基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.63(s)和 13.13 (s, 共 1H); 11.05 (s)和 10.92 (s, 共 1H); 8.54 (m)和 8.44 (s, 共 3H); 8.37 (d, 1H); 8.25 (d, 1H); 8.20 (d, 1H); 7.93 (d, 1H); 7.66 (m, 3H)。
1-6	N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.62 (宽 s, 2H) 8.18 (m, 2H); 8.01 (m, 2H); 7.62-7.55 (m, 6H)。
1-7	2-氯-N-{2-[3-(3-甲氧基丙酰基氨基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.03 (宽 s, 1H); 10.79 (宽 s, 1H); 10.18 (s, 1H); 8.56 (d) 和 8.54 (宽 s, 共 3H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.53 (d, 1H); 7.52-7.49 (m, 3H); 3.66 (t, 2H); 3.27 (s, 3H); 2.61 (t, 2H)。

实施例 2-1: 5-氨基-2-甲基-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺

将 1.80 g 来自实施例 1-4 的产物溶解于 30 ml 甲醇和 30 ml 四氢呋喃 (THF) 中, 并且用 0.5 g 10% 木炭载的钨于室温氢化 45 分钟。通过在小的氧化硅垫上的过滤除去催化剂, 并且将氧化硅用甲醇/THF 1:1 彻底洗涤。蒸发滤液, 得到 1.11 g 的标题产物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 13.50(s)和 13.08 (s, 共 1H); 10.43 (s, 1H); 8.61 (s, 1H); 8.51 (宽 s, 1H); 8.21 (d, 2H); 7.61-7.52 (m, 3H); 6.96 (d, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.60 (d, 1H); 5.18 (宽 s, 2H); 2.24 (s, 3H)。

实施例 3-1: 5-氨基-2-氯-N-(2-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺

将在 30 ml 乙醇中的 700 mg 来自实施例 1-5 的产物在水浴中于室温冷却。慢慢地加入 1.20 g 氯化锡(II)和 2 ml 浓 HCl, 并且将混合物于 40°C 搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 并且将剩余物用碳酸钠水溶液调节至 pH 5。在用水稀释之后, 将沉淀通过过滤分离出来, 并且用水和乙醚洗涤。将过滤剩余物分散在甲醇中, 并且再用硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用甲醇彻底洗涤, 并且将合并的滤液蒸发。将剩余物由制备 HPLC 纯化。产量 192 mg。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 13.20(宽 s, 1H); 10.63 (s, 1H); 8.58 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.21 (d, 2H); 7.61-7.52 (m, 3H); 7.17 (d, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.68 (d, 1H); 5.50 (宽 s, 2H)。

实施例 4-1: 2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

a) {2-[4-(6-溴-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-苯氧基]-乙基}-二乙基-胺

将在 120 ml 硝基苯中的 3.31 g 5-溴-2,3-二氨基吡啶和 3.90 g 4-(2-二乙基氨基乙氧基)-苯甲醛加热至 140-150°C 24 小时。通过真空蒸馏除去溶剂。将剩余物分散在乙酸乙酯中, 并且将粗产物通过过滤分离出来, 并用更多的乙酸乙酯彻底洗涤。产量 1.45 g

b) 2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺

向在 1 ml N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的 250 mg 来自实施例 4-1a)的产物中, 加入 32 mg 五水合硫酸铜和 3.1 ml 浓氨。将混合物在加盖玻璃小瓶中, 于微波炉中, 在 151°C 和 18 巴加热 5 小时。冷却后, 将混合物用甲醇稀释, 过滤, 并且蒸发。将剩余物转移至在 RP (C-18)氧化硅短柱上的水中, 并且用水洗脱。蒸发洗脱剂得到 105 mg 的标题产物。

2-氯-N-{2-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

将在 4 ml 无水吡啶中的 100 mg 来自实施例 4-1b)的产物于室温用 161 mg 2-氯苯甲酰氯处理。将混合物搅拌 16 小时和蒸发。将剩余物溶解于 3 ml 甲醇中, 并且与 1 ml 浓氨一起搅拌 1 小时。真空下除去溶剂, 并且剩余物由制备 HPLC 纯化。产量 46 mg。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 10.56 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.15 (d, 2H); 7.64 (m, 1H); 7.59 (d, 1H); 7.53 (m, 1H); 7.48 (m, 1H); 7.09 (d, 2H); 4.11 (t, 2H); 2.82 (t, 2H); 2.58 (q, 未与 DMSO 分离); 1.00(t, 6H)。

以与如对于实施例 4-1 所述的类似方式, 得到下面的实施例:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$
4-2	2-氯-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, CD_3OD) : δ = 8.62 (宽 s)和 8.49 (宽 s, 共 2H); 8.12 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.58-7.47 (m, 3H); 7.16 (d, 2H); 4.25 (t, 2H); 3.81 (t, 2H); 3.47 (s, 3H)。

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
4-3	2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.52(s)和 13.05 (s, 共 1H); 10.82 (s)和 10.70 (s, 共 1H); 8.60 (s)和 8.55 (s)和 8.45 (s, 共 2H); 7.82 (宽 s)和 7.77 (宽 s, 共 2H); 7.70-7.45 (m, 5H); 7.12 (宽 s, 1H); 4.22 (宽 s, 2H); 3.73 (宽 s, 2H)。
4-4	2-氯-N-[2-(3-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.82 (s, 1H); 8.97 (s, 1H); 8.57 (d)和 8.52 (s)和 8.45 (s, 共 3H); 8.28 (d, 1H); 7.80 (t, 1H); 7.65-7.58 (m, 4H)。
4-5	2-氯-N-[2-(4-吗啉-4-基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.25 (s)和 12.80 (s, 共 1H), 10.74 (s)和 10.63 (s, 共 1H); 8.49-8.34 (m, 2H); 8.07 (d, 2H); 7.65-7.54 (m, 4H); 7.11 (s, 2H); 3.76 (s, 4H); 3.27 (s, 未与 H ₂ O 分离)。
4-6	2-氯-N-(2-噻吩-2-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.60 (s)和 13.12 (s, 共 1H), 10.80 (s)和 10.68 (s, 共 1H); 8.57-8.37 (dd, 2H); 7.93 (d)和 7.81 (s, 共 2H); 7.67-7.49 (m, 4H); 7.27 (s, 1H)。
4-7	2-氯-N-(2-噻吩-3-基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.43 (s)和 12.99 (s, 共 1H), 10.79 (s)和 10.68 (s, 共 1H); 8.56-8.51 (t)和 8.40-8.30 (t, 共 3H); 7.83-7.76 (m, 2H); 7.67-7.49 (m, 4H)。

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
4-8	2-氯-N-{2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.57 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.06 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.58-7.47 (m, 3H); 7.15 (d, 2H); 3.47 (s, 4H); 2.86 (s, 4H); 2.54 (s, 3H)。

实施例 4-9:

2-氯-N-{2-[3-(2-羟基-乙基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

a) 2-{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺

是如对于实施例 2-1 所述, 开始于 5-溴-2,3-二氨基吡啶 和 3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-苯甲醛而制备的。

b) 2-氯-N-{2-[3-(2-羟基-乙基)-苯基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

将 210 mg (0,62 mmol) 2-{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺溶解于 2 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中, 并且冷却至 0 C。加入 200 mg 2-氯苯甲酰氯(0,683 mmol), 并且于 0 C 继续搅拌 10 分钟, 并且于室温搅拌另外的 3 小时。真空下除去溶剂, 并且将剩余物放入 3 ml 甲醇和 1 ml 浓氨水中。将混合物于室温搅拌 1 小时, 之后将其蒸发。将剩余物在乙酸乙酯/甲醇混合物中, 由二氧化硅色谱纯化, 得到 53 mg 的脱保护的羟基乙基标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ=10.80 (宽 s)和 10.60 (宽 s, 共 1H); 8.59-8.44 (m, 2H); 8.07 (m, 2H); 7.68-7.40 (m, 6H); 4.72 (s, 1H, 用 D₂O 交换); 3.71 (m, 2H) ; 2.85 (s, 2H)。

实施例 5-1: 3-[6-(2-氯-苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]-苯甲酸

a) 3-(6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -2-基)-苯甲酸

将在 50 ml 硝基苯中的 0.87 g 3-羧基苯甲醛和 0.866 g 2,3-二氨基-5-硝基吡啶加热至 160°C 30 小时。将混合物冷却至室温, 并且加入 200 ml 乙酸乙酯和 100 ml 乙醚。将沉淀的产物通过过滤收集并且干燥。产量 1.135 g

b) 3-(6-氨基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -2-基)-苯甲酸

将 620 mg 来自实施例 5-1a) 的硝基化合物用 0.2 g 10% 木炭载的钯, 在 10 ml 四氢呋喃 (THF) 和 70 ml 的混合物中于室温进行氢化。5 小时之后, 用小的氧化硅垫滤掉催化剂, 并且用稀 HCl 水溶液洗涤氧化硅。真空下蒸发滤液, 得到 616 mg 的标题化合物, 为盐酸盐。

3-[6-(2-氯-苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -2-基]-苯甲酸

将在 2 ml 无水 NMP 中的 100 mg 来自实施例 5-1b) 的产物于 0°C 用 72 mg 2-氯苯甲酰氯处理。30 分钟之后, 将混合物温热至室温, 并且搅拌另 1 小时。加入 25 mg 氢氧化钾在 0.5 ml 水中的溶液, 并且继续搅拌 1 小时。真空下除去溶剂, 并且将剩余物溶解于 2.5 g 氢氧化钠在 100 ml 水中的溶液中。将水性混合物用二氯甲烷洗涤, 调节至 pH 1-2, 并且首先用二氯甲烷, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物蒸发, 分散在 10 ml 甲醇+ 10 ml 二氯甲烷+ 10 乙酸乙酯的混合物中, 和过滤。将滤液蒸发, 得到 110 mg 的标题产物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 13.38 (宽 s; 1H); 10.94 (s) 和 10.44 (s, 共 1H); 8.86 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 8.58 (d, 2H); 8.10 (d, 1H); 7.79-7.43 (m, 5H)。

实施例 6-1: 3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -2-基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺

将在 0.75 ml 无水 DMF 中的 35 mg 来自实施例 5 的酸用 18 mg 羰基二咪唑于室温进行处理。1 小时之后, 加入 12 mg 3-甲氧基丙胺, 并且继续搅拌 4 小时。加入 5 ml 水, 并且在真空下蒸发溶剂。将剩余物溶解于

0.5 g 氢氧化钠在 50 ml 水中的溶液中，并且用二氯甲烷洗涤。将水相用 HCl 调节至 pH 2，并且用二氯甲烷萃取几次。将合并的有机相用浓碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥并且蒸发。产量 9 mg

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 10.43 (s)和 9.90 (s, 共 1H); 8.73 (s, 1H); 8.62 (t, 1H); 8.36 (m, 2H); 8.23 (s, 1H); 7.82 (d, 1H); 7.73-7.47 (m, 5H); 3.43-3.29 (m, 7H); 1.81 (m, 2H)。

以与如对于实施例 6-1 所述的类似方式，得到下面的实施例：

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
6-2	3-(6-(2-氯苯甲酰基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-N-异丙基-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.79 (s)和 10.70 (s, 共 1H); 8.68 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.30 (m, 3H); 7.99 (d, 1H); 7.68-7.37 (m, 5H); 4.17 (m, 1H); 1.22 (d, 6H)。
6-3	2-氯-N-(2-{3-[2-甲氧基-1-甲氧基甲基-乙基氨基甲酰基]-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO): δ= 10.80 (宽 s, 1H); 8.70 (s, 1H); 8.59 (s)和 8.52 (宽 s, 共 3H); 8.32 (d, 1H); 8.00 (d, 1H); 7.68 (m, 2H); 7.62 (d, 1H); 7.58-7.48 (m, 2H); 4.38 (m, 1H); 3.50 (m, 4H); 3.30 (s, 未与 H ₂ O 分离)。

实施例 7-1: 2-氯-N-[2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺

a) 6-溴-2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

将 0.30 g 5-溴-2,3-二氨基吡啶 和 0.212 g 2-甲基-吡啶 -4-羧酸在 3 g 多磷酸中，于 160°C，在搅拌下加热 16 小时。将混合物用水稀释，并且通过过滤除去不溶性组分。将水从滤液中蒸发，并且将剩余物分散在吡啶中。再次，通过过滤除去不溶性组分，并且蒸发滤液。将得到的剩余物用水彻底洗涤，并且干燥。

产量 130 mg。

b) [2-(2-甲基-吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基-胺

是由 7-1a)和氨，类似于实施例 4-1b)得到的。在甲醇/二氯甲烷混合物中，由二氧化硅色谱纯化。

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

将在 0.5 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的 15 mg 来自实施例 7-1b)的产物用 12.3 mg 2-氯苯甲酰氯于 0°C 进行处理。于室温继续搅拌 2 小时，之后在真空下蒸发溶剂。将剩余物在甲醇二氯甲烷 1: 10 中，由二氧化硅色谱纯化。将含有产物的馏分收集，蒸发，并且进一步由制备 HPLC-MS 纯化。

得到 8 mg 的标题产物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 13.80 (宽 s)和 13.40 (宽 s, 共 1H); 10.83 (宽 s; 1H); 8.67-8.58 (m, 3H); 8.00 (s, 1H); 7.92 (s, 1H); 7.68-7.45 (m, 4H); 2.60 (s, 未与 DMSO 分离)。

以与如对于实施例 7-1 所述的类似方式，得到下面的实施例：

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
7-2	2-氯-N-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.66 (s)和 13.20 (s, 共 1H); 10.83 (s)和 10.71 (s, 共 1H); 9.24 (d, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.47-8.40 (m, 2H); 7.68-7.46 (m, 5H); 2.57 (s, 未与 DMSO 分离)。
7-3	2-氯-N-[2-(3-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 13.55 (宽 s)和 13.13 (宽 s, 共 1H); 10.80 (宽 s)和 10.68 (宽 s, 共 1H); 8.62-8.42 (m, 2H); 8.09(宽 d, 1H); 7.99 (宽 s, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55 (d, 1H); 7.52-7.49 (m, 3H); 7.43 (d, 1H); 2.58 (s, 3H)。

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
7-4	2-氯-N-[2-(4-氨磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.65 (宽 s 和 8.57 (宽 s, 共 2H); 8.24 (d, 2H); 8.03 (d, 2H); 7.64 (d, 1H); 7.61-7.38 (m, 3H)。
7-5	N-[2-(1H-苯并咪唑-5-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-2-氯-苯甲酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.63 (s, 1H); 8.53 (s)和 8.48 (s, 共 2H); 8.35 (s, 1H); 8.13 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.67-7.34 (m, 4H)。
7-6	2-氯-N-[2-(4-硝基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.98 (宽 s, 1H); 8.77 (s)和 8.73 (s, 共 1H); 8.59 (m, 3H); 7.87-7.63 (m, 6H)。
7-7	2-氯-N-[2-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.76 (s)和 10.65 (s, 共 1H); 8.93 (d, 1H); 8.51 (t, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.28 (dd, 1H); 7.67-7.43 (m, 4H); 7.03 (t, 1H); 3.72 (s, 4H); 3.61 (s, 4H)。

实施例 8-1: 2-氯-N-[2-(4-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺

a) 2-(4-甲硫基-苯基)-6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

将在 20 ml 多磷酸中的 1.0 g 2,3-二氨基-5-硝基吡啶 和 1.125 g 4-甲硫基苯甲酸在搅拌下加热至 160°C 15 小时。将混合物冷却, 并且倾倒入水中。通过加入氢氧化钠将 pH 调节至 4-5, 并且通过过滤收集沉淀。将过滤剩余物在 50 ml 吡啶中于 60°C 搅拌, 冷却, 并且通过过滤除去不溶性组分。将滤液蒸发, 并且剩余物在没有进一步纯化下用于下面的步骤。产量 0.656 g 的 30%纯度

b) 2-(4-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基胺

将 0.656 g 来自实施例 8-1a)的硝基化合物和 0.326 g 的粉末锡悬浮在

20 ml 水和 10 ml 浓 HCl 的混合物中，并且于 80°C 搅拌。3 小时之后，将混合物冷却至室温，用 50 ml 甲醇稀释，并且过滤。将滤液再用 50 ml 水稀释，并且通过加入氨调节至 pH ~12。将得到的沉淀再用小的氧化硅垫过滤出，并且将滤液蒸发。将剩余物溶解于甲醇/二氯甲烷 2:1 中，并且用氧化硅垫再过滤一次。最后将滤液蒸发，并且将剩余物在没有进一步纯化下原样用于下一步骤。产量 195 mg 的 60% 纯度

2-氯-N-[2-(4-甲硫基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺

将在 1.5 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的 150 mg 来自实施例 8-1b) 的产物在冰浴中冷却。加入 105 mg 2-氯苯甲酰氯，并且将混合物在冷却下搅拌 30 分钟，然后于室温搅拌另外的 2 小时。加入 0.5 ml 浓氨，并且继续搅拌另外的 20 分钟。真空下除去溶剂，并且将剩余物由二氧化硅色谱，首先用二氯甲烷洗脱，然后用甲醇/二氯甲烷 1:40 洗脱而纯化。产量 43 mg

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=13.51$ (宽 s)和 13.17 (宽 s, 共 1H); 10.80 (s)和 10.68 (s, 共 1H); 8.57 (s)和 8.53 (s)和 8.42 (s, 共 2H); 8.42 (d)和 8.12 (d, 共 1H); $7.67\text{-}7.42$ (m, 6H); 2.57 (s, 3H)。

实施例 9-1: 2-氯-N-[2-(3-甲亚磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 -6-基]-苯甲酰胺

将 110 mg 间-氯过苯甲酸(m-CPBA) (70%)溶解于 20 ml 二氯甲烷中，并且通过用硫酸镁过滤而干燥。于 4°C，将 2 ml 的此溶液 (= 11 mg m-CPBA)加入到 21 mg 来自实施例 7-3 的产物在 2 ml 二氯甲烷中的悬浮液中，30 分钟之后，将温度升高至室温，并且继续搅拌另外 60 分钟。除去溶剂，并且将剩余物通过二氧化硅色谱，首先用二氯甲烷，然后用二氯甲烷/甲醇/浓氨 40 : 2 : 1 洗脱而纯化。产量 6 mg

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): $\delta=10.84$ (s)和 10.73 (s, 共 1H); $8.62\text{-}8.50$ (m, 3H); 8.35 (宽 s, 1H); 7.83 (m, 2H); 7.67 (d, 1H); $7.63\text{-}7.49$ (m, 3H); 2.85 (s, 3H)。

实施例 9-2: 2-氯-N-[2-(4-甲磺酰基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺

将在 1,5 ml 甲醇, 0,2 ml 水和 0,2 ml 二甲基甲酰胺的混合物中的 36 mg 2-氯-N-[2-(4-甲磺基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-苯甲酰胺和 55 mg 过硫酸氢钾制剂于室温搅拌 2 小时。加入水, 并且将粗产物通过过滤分离出来, 进一步由二氧化硅色谱, 首先用二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/ 甲醇 30: 1 洗脱而纯化。产量 10 mg

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 10.85 (宽 s)和 10.73 (宽 s, 共 1H); 8.62 (宽 s)和 8.55 (宽 s, 共 2H); 8.45 (宽 s, 2H); 8.14 (d, 2H); 7.67 (d, 1H); 7.61 (d, 1H); 7.58-7.49 (m, 2H); 2.53 (s, 未与 DMSO 分离)。

实施例 10-1: N-[2-(3-氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺

将在 3 ml 四氢呋喃 (THF)和 3 ml 甲醇中的 50 mg 来自实施例 4-4 的硝基-苯基衍生物用 20 mg 10%木炭载的 Pd, 于室温氢化 45 分钟 (42 毫巴)。将催化剂过滤掉, 并且用甲醇洗涤。将滤液蒸发, 并且剩余物在甲醇/水混合物中, 由 C-18 RP 二氧化硅色谱纯化。产量 20 mg

¹H-NMR (400 MHz, D₆-DMSO): δ= 13.05 (宽 s; 1H); 10.89 (宽 s)和 10.62 (宽 s, 共 1H); 8.76 (s)和 8.67 (s)和 8.61 (宽 s, 共 2H); 7.81-7.55 (m, 4H); 7.46 (宽 s; 1H); 7.36 (t, 1H); 6.87 (d, 1H); 5.49 (宽 s, 2H)。

实施例 11-1: N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基]-2-氯-苯甲酰胺

将 10 mg 来自实施例 10-1 的产物溶解于 1 ml 无水吡啶中, 并且于室温加入 6 μl 乙酰氯。在搅拌过夜之后, 蒸发溶剂, 并且将剩余物溶解于 3 ml 甲醇中。加入 1 ml 浓氨, 并且将混合物于室温搅拌 1 小时。再次蒸发溶剂, 并且剩余物在水甲醇混合物中, 由 C-18 RP 二氧化硅色谱而纯化。产量 7.3 mg

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 13.22 (宽 s; 1H); 10.75 (宽 s)和 10.49 (宽 s, 共 1H); 10.17 (s, 1H); 8.65 (s)和 8.55 (s, 共 2H); 8.51 (s,

2H); 7.83 (d, 1H); 7.73-7.47 (m; 6H); 2.10 (s, 3H)。

**实施例 12-1: 2-氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基)-苯甲酰胺
a) 5-硝基-3-苯基乙炔基-吡啶-2-基胺**

将 1.83 g 2-氨基-3-溴-5-硝基吡啶、0.29 g PdCl₂(PPh₃)₂ 和 79 mg CuI 混合在 36 ml 无水四氢呋喃 (THF) 中, 并且加入 3.45 ml 三乙胺和 1.12 g 苯基乙炔。于室温继续搅拌 12 小时, 然后除去溶剂, 并且剩余物在乙酸乙酯 / 庚烷洗脱剂中, 由氧化硅快速色谱纯化。产量 855 mg。

b) 5-硝基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

将在 15 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮(NMP)中的 0.843 g potassium tert. butylate 用 0.855 g 来自实施例 12-1a)的产物在 15 ml NMP 中的溶液处理。将混合物于室温搅拌 12 小时, 然后转移至约 150 g 氧化硅的短柱上。将产物相继用庚烷、然后庚烷 / 乙酸乙酯 1: 1 洗脱。将含有产物的馏分收集, 并且蒸发, 并且将剩余物分散在水中。过滤并且过滤剩余物用水和庚烷洗涤, 得到 0.55 g 的标题产物。

c) 2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基胺

将在 15 ml 甲醇中的 200 mg 来自实施例 12-1b)的产物用 40 mg 10% 木炭载的 Pd 于室温氢化 2.5 小时。将混合物过滤, 并且产物在甲醇水中, 由 C-18 RP 二氧化硅色谱纯化。产量 107 mg

2-氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基)-苯甲酰胺

将 109 mg 来自实施例 12-1c)的产物溶解于 4 ml 无水吡啶中。于室温加入 272 mg 2-氯苯甲酰氯, 并且将混合物搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 并且将剩余物与 3 ml 甲醇和 1 ml 浓氨一起于室温搅拌 1 小时。最后真空下除去溶剂, 并且剩余物由二氧化硅色谱纯化。收集含有产物的馏分, 并且进一步由制备 HPLC-MS 纯化。产量 13 mg。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ= 8.40 (s)和 8.38 (s, 共 2H); 7.88 (d, 2H); 7.69-7.35 (m, 7H); 6.89 (s; 1H)。

实施例 12-2: 2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺

a) 3-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-硝基-吡啶-2-基胺

在黑暗中, 将 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基乙炔 (6.3g, 36mmol) 加入至三乙胺(1.92mL, 14mmol), 2-氨基-3-溴-5-硝基吡啶(4g, 18mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (966mg, 1.38mmol) 和 CuI (262mg, 1.38mmol) 在无水四氢呋喃 (80mL) 中的溶液中。将混合物于室温搅拌 48 小时, 然后真空浓缩, 并且溶解于二氯甲烷(150mL)中。将有机溶液用水(25mL)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且真空浓缩至其原始体积的 20%, 然后加入庚烷 (20mL)。将得到的黄色固体过滤并且干燥, 得到 3-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-硝基-吡啶-2-基胺 (4.2g, 74%收率)。

¹H-NMR (400 MHz; d⁶-DMSO): δ= 8.89 (1H, d, *J* 2.7), 8.34 (1H, d, *J* 2.7), 7.39 (1H, m), 7.35 (1H, d, *J* 8.0), 7.30 (1H, dt, *J* 1.0, 7.6), 7.04 (1H, ddd, *J* 1.0, 2.6, 8.2), 4.15 (2H, t, *J* 4.5), 3.69 (2H, t, *J* 4.5), 3.34 (3H, s)。

MS: M = (ES+) 314 (M+H), 355 (M + 乙腈)

b) 2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

将叔丁醇钾(1.18g, 10.5mmol)加入至 3-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基乙炔基]-5-硝基-吡啶-2-基胺 (1.57g, 5mmol) 在四氢呋喃和二甲基甲酰胺的 2: 1 混合物(75mL)中的溶液中。将混合物于 70°C 加热 16 小时, 然后真空除去四氢呋喃。将混合物倾倒在氧化硅垫上, 并且用乙酸乙酯, 然后用 10% 在乙酸乙酯中的甲醇洗涤。将有机物真空浓缩至它们原始体积的 5%, 并且加入水(30mL)。将得到的棕色固体过滤并且干燥, 提供 2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.3g, 83%)。

¹H-NMR (400 MHz; d⁶-DMSO): δ= 12.88 (1H, s), 9.04 (1H, d, *J* 2.6), 8.77 (1H, d, *J* 2.6), 7.52-7.50 (2H, m), 7.36 (1H, app. t, *J* 8.1, 7.8), 7.18 (1H, s), 6.95 (1H, dd, *J* 1.8, 8.1), 4.15 (2H, t, *J* 4.6), 3.65 (2H, t, *J* 4.6), 3.25 (3H, s)。

MS: M = (ES+) 314 (M+H), 355 (M + 乙腈)

c) 2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺

向 2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (7.1mmol, 2.2g)和铁粉(6.7g)在乙醇 (50mL)中的混合物中, 加入 HCl (浓) (0.7mL)和水(5mL)。将混合物于 70°C加热 3 小时, 然后冷却, 并且通过 Celite®过滤。真空除去溶剂, 并且将剩余物溶解于乙酸乙酯 (30mL)中, 用饱和碳酸氢钠(15mL)洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并且真空浓缩。将粗产物由柱色谱 (SiO₂, 乙酸乙酯)纯化, 提供 2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基胺 (1.2g, 60%)。

¹H-NMR (400 MHz; d⁶-DMSO): δ= 11.62 (1H, s), 7.78 (1H, d, *J* 2.0), 7.53-7.50 (2H, m), 7.38 (1H, app. t, *J* 8.0), 7.13 (1H, d, *J* 2.3), 6.93 (1H, dd, *J* 1.7, 8.0), 6.75 (1H, d, *J* 2.0), 4.8 (2H, br.s), 4.24 (2H, t, *J* 4.6), 3.76 (2H, t, *J* 4.6), 3.40 (3H, s)。

MS: M = (ES⁺) 284 (M+H)

2-氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基}-苯甲酰胺

如对于实施例 12-1 所述, 将上面的氨基化合物用 2-氯苯甲酰氯酰化, 得到标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 12.12 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.37 (s, 1H); 7.68-7.45 (m, 6H); 7.38 (t, 1H); 7.00 (s; 1H); 6.94 (s, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.72 (t, 2H)。

以与如对于实施例 12-2 所述的类似方式, 得到下面的实施例:

实施例号	系统名称	¹ H-NMR
12-3	2-甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 10.23 (s, 1H); 8.51 (宽 s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.97 (d, 2H); 7.72 (d, 1H); 7.58-7.46 (m, 3H); 7.38 (t, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 7.00 (s, 1H); 3.95 (s, 3H)。

实施 例号	系统名称	¹ H-NMR
12-4	2,4-二氯-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.95 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.74 (d, 2H); 7.59 (s, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.27 (t, 2H); 7.15 (t, 1H); 6.76 (s, 1H)。
12-5	2-氯-6-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.25 (s, 1H); 10.69 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.03 (d, 2H); 7.57 (t, 2H); 7.50-7.39 (m, 4H); 7.05 (s, 1H); 2.46 (s, 3H)。
12-6	N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-4-甲氧基-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.08 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.10 (s, 1H); 8.01 (d, 2H); 7.60 (d, 1H); 7.54 (d, 1H); 7.40 (t, 1H); 7.09 (d, 2H); 6.78 (s, 1H); 3.86 (s, 3H); 2.09 (s, 3H)。
12-7	2-甲基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.92 (s, 1H); 10.14 (s, 1H); 8.26 (s, 1H); 8.19 (s, 1H); 7.76 (s)和 7.74 (s, 共 2H); 7.33-7.26 (m, 3H); 7.23-7.11 (m, 4H); 6.76 (s, 1H); 2.23 (s, 3H)。
12-8	2-氯-5-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺	
12-9	2,4-二氯-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.28 (s, 1H); 10.75 (s, 1H); 8.56 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.95 (s, 1H);) 7.84 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 7.68 (dd, 2H); 7.52 (t, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.08 (d, 1H); 4.35 (t, 2H); 3.86 (t, 2H); 3.49 (未与 H ₂ O 分离)。

实施 例号	系统名称	¹ H-NMR
12-10	4-甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 11.99 (s, 1H); 10.09 (s, 1H); 8.40 (s, 1H); 8.24 (s, 1H); 7.94 (d, 2H);) 7.47 (m, 2H); 7.30 (t, 1H); 7.02 (d, 2H); 6.91 (s, 1H); 6.85 (d, 1H); 4.13 (t, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.64 (t, 2H); 3.27 (未与 H ₂ O 分离)。
12-11	3,5-二甲氧基-N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.09 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 8.47 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.55 (宽 s)和 5.52 (s, 共 2H); 7.38 (t, 1H); 7.16 (s, 2H); 6.99 (s, 1H); 6.94 (d, 1H); 6.74 (t, 1H); 4.21 (t, 2H); 3.85 (s, 6H); 3.72 (t, 2H); 3.35 (s, 未与 H ₂ O 分离)。
12-12	3,5-二甲氧基-N-(2-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.13 (s, 1H); 10.26 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.96 (d, 2H); 7.49 (t, 2H); 7.36 (t, 1H); 7.16 (s, 2H); 6.96 (s, 1H); 6.74 (t, 1H); 3.85 (s, 6H)。
12-13	N-{2-[3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-2-甲基-苯甲酰胺	(400 MHz, d ⁶ -DMSO) : δ= 12.13 (s, 1H); 10.38 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 7.59-7.55 (m, 3H); 7.48-7.35 (m, 4H); 7.02 (s, 2H); 6.97 (d, 1H); 4.25 (t, 2H); 3.76 (t, 2H); 3.36 (s, 未与 H ₂ O 分离); 2.47 (s, 3H)。
12-14	2-甲氧基-N-{2-[4-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基}-苯甲酰胺	(400 MHz, CD ₃ OD) : δ= 8.49 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.09 (d, 1H); 7.94 (d, 2H); 7.70 (t, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.26 (t, 1H); 7.20 (d, 2H); 6.88 (s, 1H); 4.33 (t, 2H); 4.20 (s, 3H); 3.92 (t, 2H); 3.59 (s, 3H)。

实施例 12-15: N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-苯甲酰胺

是类似于实施例 12-2, 开始于 3-(乙酰基氨基)苯基乙炔而制备的。在通过环化反应制备中间体 N-[3-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-苯基]-乙酰胺时, 需要如实施例 12-2 中的更高等摩尔的碱(叔丁醇钾)。

制备 N-[3-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-苯基]-乙酰胺

将叔丁醇钾(2.25g, 20mmol)加入至 N-[4-(2-氨基-5-硝基-吡啶-3-基乙炔基)-苯基]-乙酰胺(1.48g, 5mmol) 在四氢呋喃和二甲基甲酰胺的 2: 1 混合物(75mL)中的溶液中。将混合物于 70°C 加热 16 小时, 然后真空除去四氢呋喃。将混合物倾倒在氧化硅垫上, 并且用 10% 在乙酸乙酯中的甲醇洗脱。将有机物真空浓缩至它们原始体积的 5%, 并且加入水(30mL)。将得到的棕色固体过滤并且干燥, 提供 N-[3-(5-硝基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-苯基]-乙酰胺(1.01g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 12.97 (1H, s), 10.17 (1H, s), 9.16 (1H, d, J 2.5), 8.94 (1H, d, J 2.5), 8.24 (1H, s), 7.70 (1H, d, J 7.8), 7.63 (1H, d, J 8.2), 7.50 (1H, app. t, J 7.9), 7.10 (1H, s), 2.15 (3H, s)。

MS: $M = (\text{ES}^+) 297 (M+H), 338 (M+\text{乙腈}), 593 (2M+H), 889 (3M+H)$

N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基]-2-氯-苯甲酰胺

如实施例 9-1 中所述, 将上面的硝基化合物还原为氨基化合物, 然后用 2-氯苯甲酰氯酰化, 得到标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ = 12.14 (s, 1H); 10.56 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.41 (s, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.67-7.37 (m, 7H); 6.81 (s, 1H); 2.09 (s, 3H)。

以与如对于实施例 12-15 所述的类似方式, 得到下面的实施例:

实施例号	系统名称	$^1\text{H-NMR}$
12-16	N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -5-基]-2,4-二氯-苯甲酰胺	(400 MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$) : δ = 12.24 (s, 1H); 10.69 (s, 1H); 10.16 (s, 1H); 8.48 (d, 2H); 8.18 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.70-7.66 (m, 2H); 7.63 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 6.96 (d, 1H); 2.18 (s, 3H)。

12-17	N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯甲酰胺	(400 MHz, d^6 -DMSO) : δ = 12.11 (s, 1H); 10.17 (s, 1H); 10.07 (s, 1H); 8.43 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.71-7.56 (m, 3H); 7.70 (t, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.10 (t, 1H); 6.79 (s, 1H); 3.95 (s, 3H); 2.10 (s, 3H)。
12-18	N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-6-甲基-苯甲酰胺	(400 MHz, d^6 -DMSO) : δ = 12.28 (s, 1H); 10.73 (s, 1H); 10.19 (s, 1H); 8.51 (s, 2H); 8.20 (s, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.68 (d, 1H); 7.55-7.49 (m, 3H); 7.44 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 2.49 (s, 3H); 2.21 (s, 3H)。
12-19	N-[2-(3-乙酰基氨基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基]-2-氯-5-甲氧基-苯甲酰胺	(400 MHz, d^6 -DMSO): δ = 11.99 (s, 1H); 10.39 (s, 1H); 9.93 (s, 1H); 8.27 (d, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 7.41 (d, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.27 (t, 1H); 7.08 (s, 1H); 6.96 (d, 1H); 6.67 (s, 1H); 3.70 (s, 3H); 1.95 (s, 3H)。

实施例 13-1:

N-(2-{4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-3-氟-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氯-苯甲酰胺

a) 2-(3,4-二氟-苯基)-6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

将 1.00 g 2,3-二氨基-5-硝基-吡啶和 0.95 g 3,4-二氟苯甲醛在 60 ml 硝基苯中, 于 160 C 搅拌 26 小时。真空除去溶剂, 并且于 60 C, 将剩余物溶解于 40 ml 吡啶中。将溶液在冰浴中冷却。将沉淀的产物通过过滤分离出, 并且干燥, 得到 0,5 g 的标题产物。

b) [2-氟-4-(6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-苯基]-双-(2-甲氧基-乙基)-胺

将 0,5 g 2-(3,4-二氟-苯基)-6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 0,1 ml NMP 和 0,51 g 双(2-甲氧基乙基)-胺在搅拌下加热至 170 C 18 小时。真空除去挥发性物质, 并且将剩余物在二氯甲烷/ 甲醇混合物中, 首先由二氧化硅色谱纯化, 然后由制备 HPLC 纯化。

得到 42 mg 的标题化合物。

N-(2-{4-[双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-3-氟-苯基}-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-2-氯-苯甲酰胺

如对于 4-9 所述, 将上面的硝基化合物氢化为氨基化合物, 随后用 2-氯苯甲酰氯酰化, 得到标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 10.77 (s)和 10.66 (s, 与 1H); 8.54-8.47 (t, 2H); 8.37 (s, 1H); 7.91-7.80 (m, 2H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.55-7.48 (m, 2H); 7.17 (m, 1H); 3.53 (m, 8H); 3.25 (s, 6H)。

(400 MHz, CD₃OD): δ= 8.27 (宽 s, 2H); 7.79 (m, 2H); 7.14 (t, 1H); 5.02 (m, 1H); 3.61 (m, 8H); 3.35 (s, 未与 MeOH 分离); 1.35 (d, 6H)。

实施例 14-1:

2-氯-N-{2-[2-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

a) 2-(2-氯-吡啶-4-基)-6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

是如对于实施例 8-1 所述, 开始于 2-氯吡啶-4-羧酸和 2,3-二氨基-5-硝基吡啶而制备的。

b) (3-甲氧基-丙基)-[4-(6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)-吡啶-2-基]-胺

将在 12 ml 无水 N-甲基吡咯烷酮(NMP)和 1,18 g (13 mmol) 3-甲氧基丙胺中的 1,20 g (4,35 mmol) 2-(2-氯-吡啶-4-基)-6-硝基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, 在密封容器中, 在微波反应器中加热至 200 C 30 分钟。真空除去溶剂, 并且将剩余物溶解于 20 ml 乙酸乙酯和 30 ml 5% HCl 水溶液的混合物中。将 HCl 相分离, 并且通过加入浓氨使其为碱性 pH。将碱性水相用二氯甲烷萃取, 并且将有机相合并, 且干燥。蒸发剩余物, 并且在乙酸乙

酯/甲醇混合物中，经过二氧化硅色谱而纯化，得到 480 mg 的标题产物。

c) 2-[2-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基胺

如在实施例 1-1 中所述，将上面的硝基化合物用铁粉还原，并且在乙酸乙酯/甲醇混合物中，由二氧化硅色谱而纯化。

得到 360 mg 的标题化合物

2-氯-N-{2-[2-(3-甲氧基-丙基氨基)-吡啶-4-基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基}-苯甲酰胺

将 170 mg (0,57 mmol) 上面的氨基化合物溶解于 3 ml NMP 中，并且于 0 °C 用 157 mg (0,85 mmol) 2-氯苯甲酰氯滴加处理。于室温继续搅拌 2 小时，然后加入甲醇和几 ml 的浓氨，并且将混合物搅拌另 1 小时。蒸发，并且在乙酸乙酯/甲醇混合物中，经过二氧化硅色谱而纯化，得到 115 mg 的标题产物。

¹H-NMR (400 MHz, d⁶-DMSO): δ= 13.72 (s) 和 13.20 (s, 共 1H); 10.80 (宽 s, 1H); 8.60 (s) 和 8.55 (宽 s, 共 2H); 8.15 (d, 1H); 7.66 (d, 1H); 7.60 (d, 1H); 7.57-7.47 (m, 2H); 7.22 (宽 d, 2H); 6.82 (宽 s, 1H, 用 D₂O 交换); 3.43 (t, 2H); 3.35 (m, 未与 H₂O 分离); 3.26 (s, 3H); 1.81 (m, 2H)。

参考文献

- Avizienyte, E., 等, *Nature Cell Bio.* 4 (2002) 632-638
- Bastin, R.J., 等, *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435
- Biscardi, J.S., 等, *Adv. Cancer Res.* 76 (2000) 61-119
- Boyce, B.F., 等, *J. Clin. Invest.* 90 (1992) 1622-1627
- Cai, S. X., 等, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 3679 - 3686
- Eliceiri, B.P., 等, *Mol. Cell.* 4 (1999) 915-924
- Ellis, L.M., 等, *J. Biol. Chem.* 273 (1998) 1052-1057
- Magdolen, P., 等, *Tetrahedron* 57 (2001) 4781-4785
- Missbach, M., 等, *Bone* 24 (1999) 437-449
- Nam, J.S., 等, *Clin. Cancer Res.* 8 (2002) 2430-2436
- Paul, R., 等, *Nat. Med.* 7 (2001) 222-227
- Sawyer, T., 等, *Expert Opin. Investig. Drugs* 10 (2001) 1327-1344
- Schwartzberg, P.L., *Oncogene* 17 (1998) 1463-1468
- Soriano, P., 等, *Cell* 64 (1991) 693-702
- Stahl, P. H., 和 Wermuth, G., (编辑), *Handbook of Pharmaceutical Salts*,
Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002)
- Staley, C.A., *Cell Growth Differ.* 8 (1997) 269-274
- Susva, M., 等, *Trends Pharmacol. Sci.* 21 (2000) 489-495
- Tsuji, M. , *J. Org. Chem.* 68 (2003) 9589-9597-supporting information S.1-36
-[http : //pubs.acs.org/subscribe/journals/joceah/supinfo/jo035090f/
jo035090fsi20030918_025110.pdf](http://pubs.acs.org/subscribe/journals/joceah/supinfo/jo035090f/jo035090fsi20030918_025110.pdf).
- US 2004/0242883
- US 4,162,265A
- Weis, S., 等, *J. Clin. Invest.* 113 (2004) 885-894
- WO 01/00213
- WO 01/94341
- WO 02/016352
- WO 02/083668
- WO 02/092573

WO 03/004492

WO 03/035065

WO 04/024897

WO 04/041823

WO 04/085436