

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2009 年 9 月 11 日 (11.09.2009)



(10) 国际公布号
WO 2009/109071 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 9/12 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

[CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。

(72) 发明人; 及

(75) 发明人/申请人 (仅对美国): 张嘉杰 (ZHANG, Jia-jie) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。王广发 (WANG, Guangfa) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。伍小云 (WU, Xiaoyun) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。吴少瑜 (WU, Shaoyu) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。刘中秋 (LIU, Zhongqiu) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。万山河 (WAN, Shanhe) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。庞建新 (PANG,

(21) 国际申请号: PCT/CN2008/000517

(22) 国际申请日: 2008 年 3 月 17 日 (17.03.2008)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

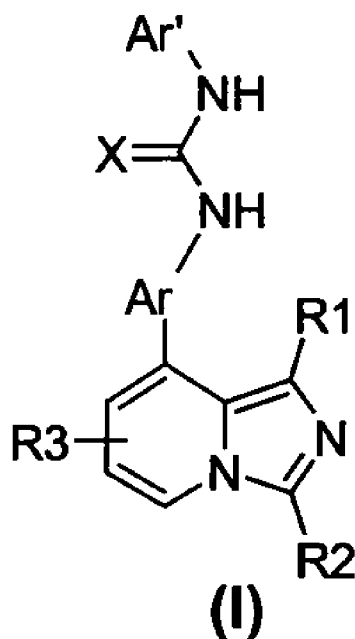
(30) 优先权:
200810026594.8 2008 年 3 月 5 日 (05.03.2008) CN

(71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 南方医科大学 (SOUTHERN MEDICAL UNIVERSITY)

[见续页]

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE COMPOUNDS

(54) 发明名称: 一种咪唑并吡啶类化合物



(57) Abstract: The present invention provides imidazopyridines of formula (I). The compounds show inhibitory activity against protein kinase, especially VEGFR2, FLT3, and C-KIT receptors and so on, and can be used for the preparation of the medicament for treating diseases associated with abnormal high level of kinase activity, such as cancer.

(57) 摘要:

本发明提供了一种新的咪唑并吡啶类化合物, 其分子结构如式 I 所示。该化合物具有抑制蛋白激酶活性的作用, 特别是血管内皮生长因子受体 2、Flt3、c-Kit 等, 可用于制备治疗激酶活性异常增高引起的疾病的药物, 例如癌症。

WO 2009/109071 A1



Jianxin) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。 **徐伟 (XU, Wei)** [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。 **游文玮 (YOU, Wenwei)** [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。 **吴曙光 (WU, Shuguang)** [CN/CN]; 中国广东省广州市广州大道北 1838 号, Guangdong 510515 (CN)。

(74) **代理人: 广州华进联合专利商标代理有限公司 (ADVANCE CHINA I. P. LAW OFFICE)**; 中国广东省广州市先烈中路 69 号东山广场 918-920 室曾旻辉, Guangdong 510095 (CN)。

(81) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,

LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。
- 包括经修改的权利要求(条约第 19 条(1))。

一种咪唑并吡啶类化合物

技术领域

本发明涉及有机化学领域，具体涉及咪唑并吡啶类化合物。

5

背景技术

蛋白激酶是一类磷酸转移酶，其作用是将 ATP 的 γ 磷酸基转移到底物特定的氨基酸残基上，使蛋白质磷酸化。蛋白激酶在信号转导中主要作用有两个方面：其一是通过磷酸化调节蛋白质的活性，磷酸化和去磷酸化是绝大多数信号通路组分可逆激活的共同
10 机制，有些蛋白质在磷酸化后具有活性，有些则在去磷酸化后具有活性；其二是通过蛋白质的逐级磷酸化，使信号逐级放大，引起细胞反应。已有研究表明，蛋白激酶活性的异常不仅与肿瘤直接相关，也是导致一系列其他与炎症或增殖反应有关的人类疾病，例如类风湿性关节炎、心血管和神经系统疾病、哮喘、银屑病等的主要原因。目前已知有四百多种人类疾病与蛋白激酶直接或间接相关。这使得蛋白激酶成为继 G-蛋白偶联受
15 体之后的另一大类重要的药物靶标。

蛋白激酶大家庭有 500 多个成员组成，通常可分为蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinases or PTKs) 及丝氨酸-苏氨酸激酶 (serine-threonine kinases) 两类。按照激酶在细胞中所处的位置，又可分为受体激酶 (receptor kinases) 及非受体激酶，又称细胞内激酶。受体激酶一般属酪氨酸激酶，也称酪氨酸受体激酶 (receptor
20 tyrosine kinases or RTKs)，这类激酶由细胞膜表面的受体部分、跨膜区及细胞内部部分组成，具有催化活性的激酶部分位于细胞内。丝氨酸-苏氨酸激酶绝大多数位于细胞内，属非受体激酶或称细胞质激酶 (cytosolic kinases)。

RTKs 家族中的典型代表为生长因子受体 (growth factor receptors)，至少存在 19 个亚家族 (subfamily)，以下是几个主要的亚家族：

25 (a) HER 家族酪氨酸受体激酶，包括 EGFR (epithelial growth factor receptor)、HER2、HER3 及 HER4。EGFR 为治疗非小细胞肺癌的合成小分子药 Tarceva[®] 及单克隆抗体 Erbitux[®] 的靶标。

(b) 由胰岛素受体 (insulin receptor or IR)、像胰岛素的生长因子 I 型受体 (insulin-like growth factor I receptor or IGF-1R) 及与胰岛素受体相关的受体

确认本

(insulin receptor-related receptor or IRR)组成。其中的 IGF-1R 是公认的好的抗癌靶标,但由于它与 IR 太相似,尤其是细胞内的激酶部分为 100%相同,抑制 IGF-1R 的活性,通常也会抑制 IR 的活性,后者将引起血糖的升高。现在尚未有批准上市的药物。

- 5 (c) 血小板源性生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor or PDGFRs) 家族,包括 PDGFR α 、PDGFR β 、CSF1R、c-kit 及 c-fms。其中的成员是白血病治疗药物 Gleevec[®]的分子靶标。

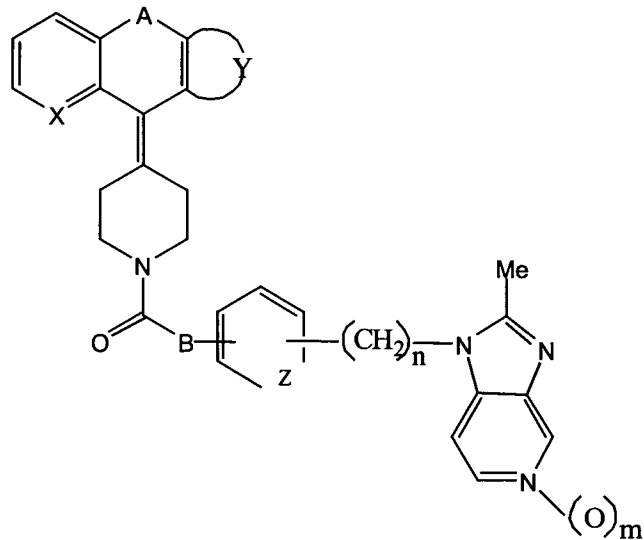
- (d) 血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptors or VEGFRs) 家族,包括 FLT1 (Fms-like tyrosine kinase 1 或 VEGFR1)、KDR (或 VEGFR-2)
10 及 FLT4 (或 VEGFR3)。其中的成员为结直肠癌治疗药物 Avastin[®]的分子靶标。

(e) 成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors or FGFRs) 家族,包括 FGFR1、FGFR2、FGFR3 及 FGFR4 及 7 个配体 FGF1、FGF2、FGF3、FGF4、FGF5、FGF6 及 FGF7。其中的成员作为分子靶标的药物还在临床实验阶段。

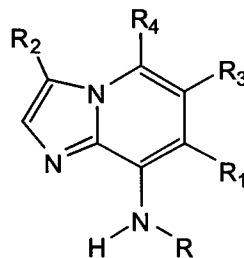
- (f) MET 家族,包括 c-Met 或称人类肝细胞生长因子受体家族 (human hepatocyte
15 growth factor receptor or hHGFR) 及 RON。其中 c-Met 在初始肿瘤的生长及转移中扮演重要的角色。其作为分子靶标的药物还处于临床实验阶段。

- 综上所述,蛋白激酶的活性与人类的很多疾病有关,是治疗这些疾病的药物靶标,但是受体激酶的种类繁多,有必要不断地寻求新的药物。在已知的化合物中,咪唑并吡啶类化合物一类医药用途较广泛的化合物,其种类繁多,但未见具有抑制蛋白激酶(如
20 VEGFR2、FLT3、c-KIT、CSF1R 等)活性作用的咪唑并吡啶类化合物,如:

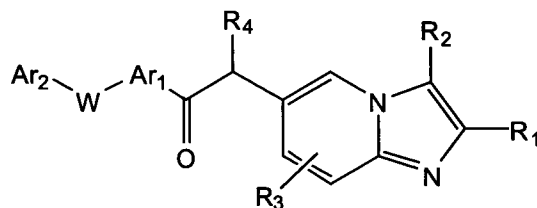
国知局 1992 年 9 月 9 日授权公告的一项“咪唑并吡啶 PAF/H₁ 拮抗剂”的发明专利 (CN1064275) 所记载的一种作为 PAF/H₁ 拮抗剂的咪唑并吡啶类化合物,用于治疗过敏性炎症,其分子结构如下式所示;



国知局 2005 年 11 月 30 日公开的一项“用作细胞周期依赖性激酶抑制剂的新颖咪唑并吡啶”的发明专利申请所记载的一种作为细胞周期依赖性激酶抑制剂的咪唑并吡啶化合物，用于防治与细胞周期依赖性激酶相关联的疾病，如各种癌症、肿瘤和白血病，其其分子结构如下所示；



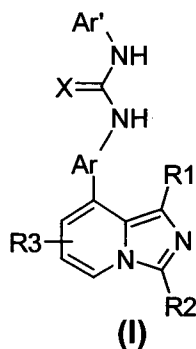
国知局 2007 年 4 月 18 日公开的一项“咪唑并吡啶化合物”的发明专利申请（CN1950372A，优先权日为 2004 年 5 月 10 日）所记载的一种作为黑色素凝集激素受体拮抗剂的咪唑并吡啶化合物，用于治疗肥胖症，其分子结构如下所示；



发明内容

本发明的目的是提供一种新的咪唑并吡啶类化合物，该化合物具有抑制蛋白激酶的药物活性。

本发明所提供的新的咪唑并吡啶类化合物的分子结构如式 I 所示，



其中，

R1 和 R2 各自独立，分别选自：

5 (1) 氢；或者

(2) 氨基或 C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基；或者

(3) C₁₋₁₂ 烷基，羟基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 3-12 元饱和/部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

10 R3 表示：

(1) 氢，氨基，羟基，氰基，卤素，硝基，羧基，巯基，或 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(2) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(3) 乙烯基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙烯基；或者

(4) 乙炔基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙炔基；或者

(5) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的烷氧基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷

基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 5 C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基; 或者

(6) C_{1-12} 烷基取代的氨基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷氧基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基; 或者

(7) C_{1-12} 烷基取代的巯基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷氧基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基; 或者

(8) C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的砷基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的

C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的亚砜基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的砜基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的亚砜基, C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的砜基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基取代的亚砜基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基取代的砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基, C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基, 或 C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基; 或者

(9) 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砜基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砜基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 或 C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基;

X 表示氧, 硫, N-CN, 或 N-NO₂;

Ar 和 Ar' 各自独立, 表示芳基或杂芳基, 该芳环或杂芳环上的 1~4 个氢可被 R₃、芳基或杂芳基取代。

本发明所述的化合物, 还包括如式 I 所示结构的消旋体和对映异构体。

作为本发明的优选方案，所述的化合物中的 R1 表示氢，R2 表示氨基。

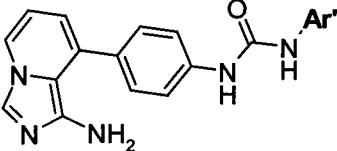
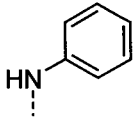
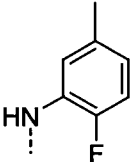
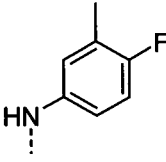
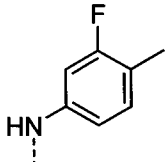
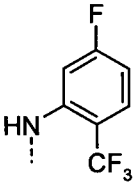
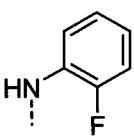
本发明的另一优选方案，所述的化合物中的 R1 表示氨基，R2 表示氢。

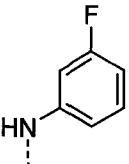
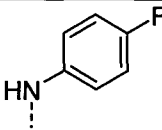
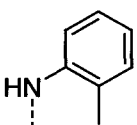
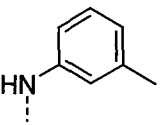
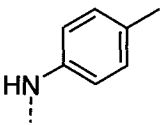
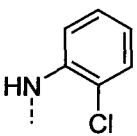
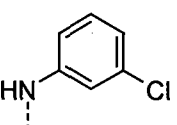
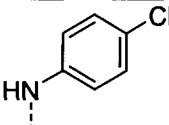
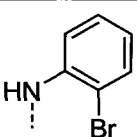
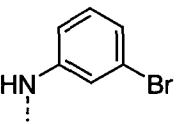
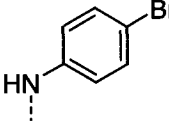
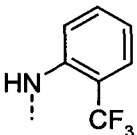
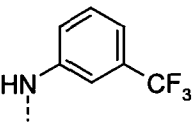
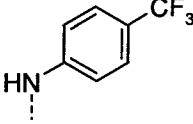
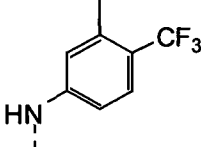
本发明的另一优选方案，所述的化合物中的 X 表示氧。

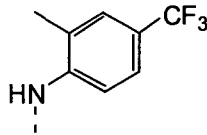
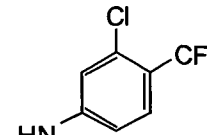
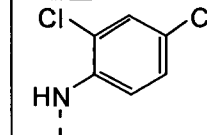
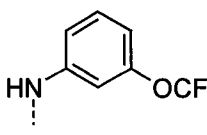
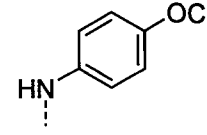
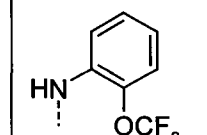
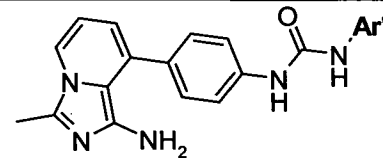
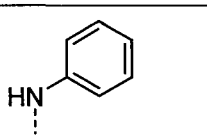
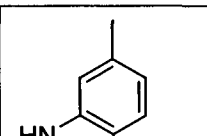
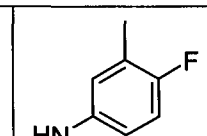
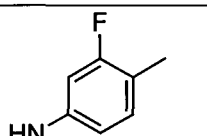
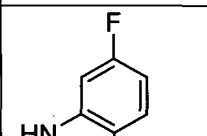
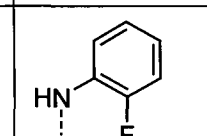
5 本发明的另一优选方案，所述的化合物中的 Ar 和 Ar' 分别为苯环、吡啶、吡啶酮、四氢吡啶酮、咪啶、吡嗪、哒嗪、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、吡咯、氮杂吡咯、苯并咪唑、吡啶啉、吡啶酮中的任何一种，苯环或杂环上的 1~4 个氢可被 R3、芳基或杂芳基取代。

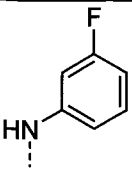
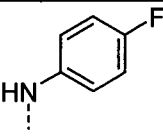
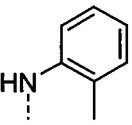
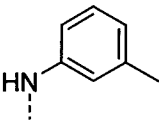
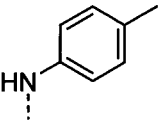
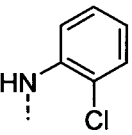
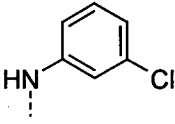
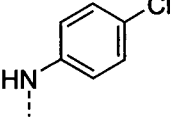
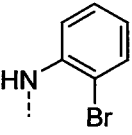
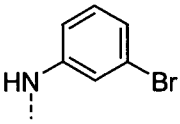
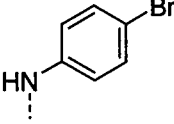
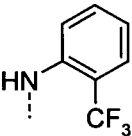
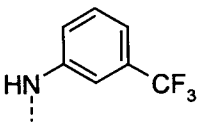
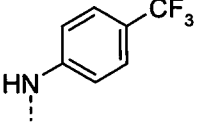
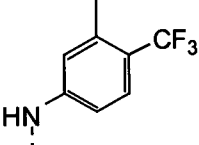
10 本发明的另一优选方案，所述的化合物中的 R1 表示氢或氨基，R2 表示氢或氨基，X 表示氧，Ar 表示苯环，Ar' 表示苯环或者被 1~2 个相同或不同基团取代的苯环，所述的基团是卤素、甲基、甲氧基、卤素取代的甲基或卤素取代的甲氧基；本方案所述的化合物可进一步选自表 1 中任一种。

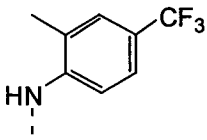
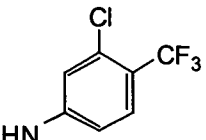
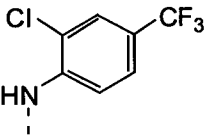
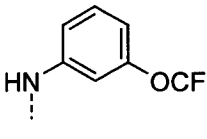
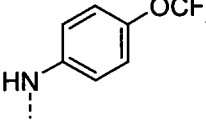
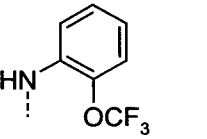
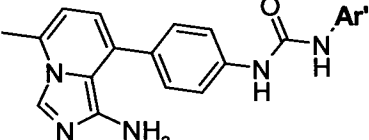
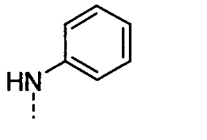
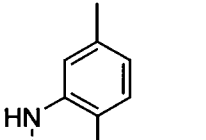
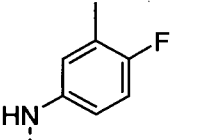
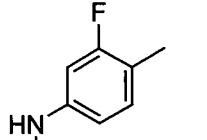
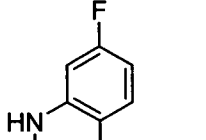
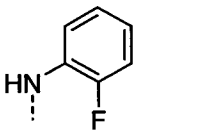
表 1

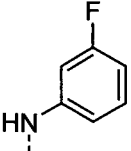
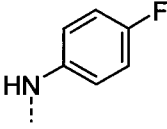
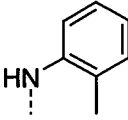
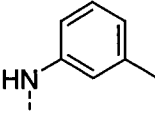
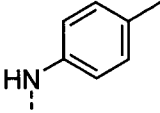
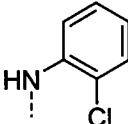
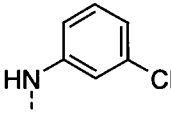
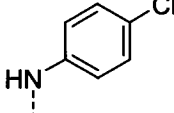
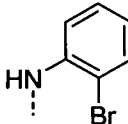
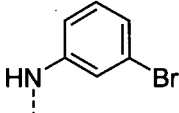
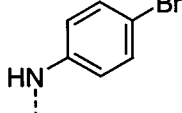
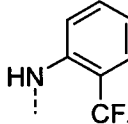
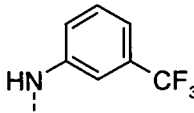
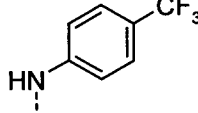
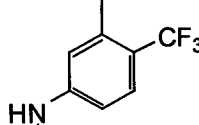
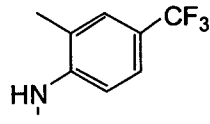
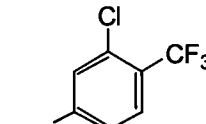
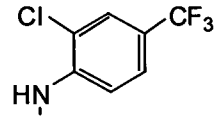
		
		
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲	1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲
		
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲	1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲	1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲

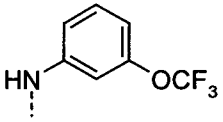
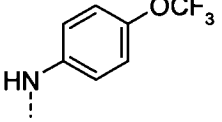
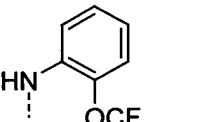
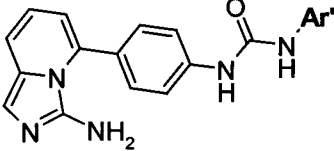
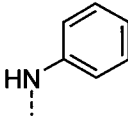
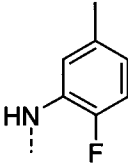
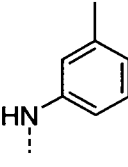
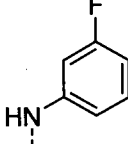
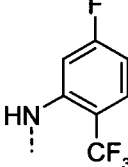
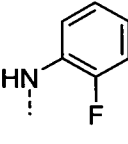
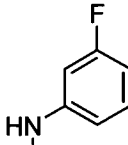
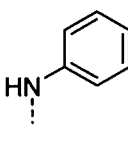
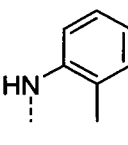
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲

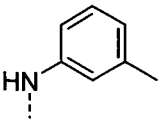
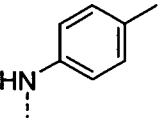
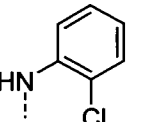
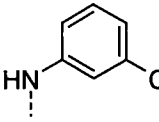
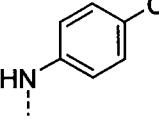
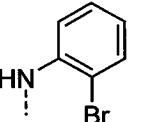
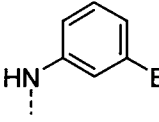
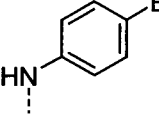
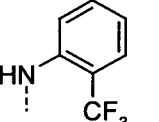
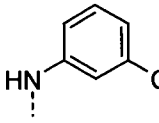
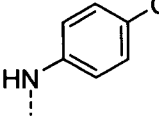
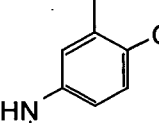
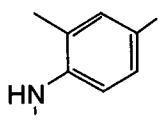
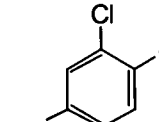
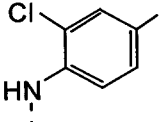
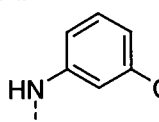
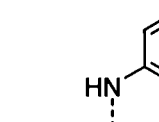
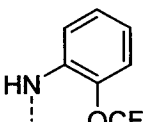
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲
 Ar' =		
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲

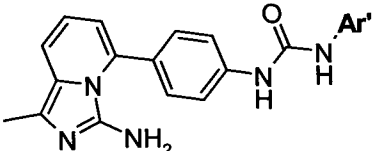
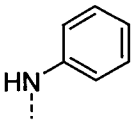
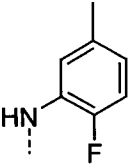
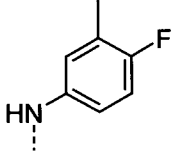
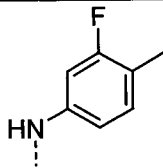
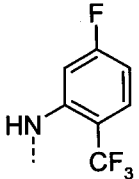
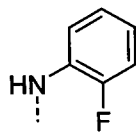
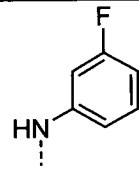
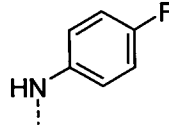
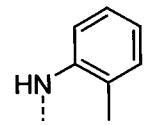
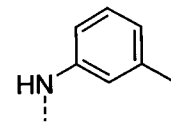
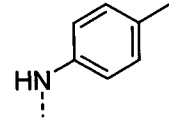
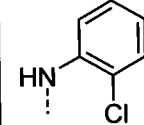
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(3-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(4-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(2-甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(3-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(4-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(2-氯苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(3-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(4-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(2-溴苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(3-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(4-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-8-基)苯 基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡 啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基-4- 三氟甲基苯基)脲

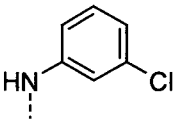
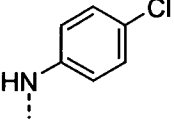
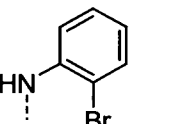
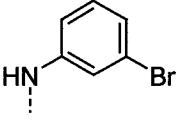
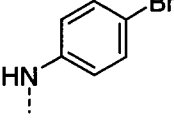
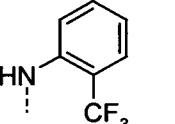
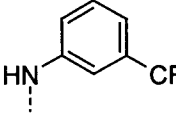
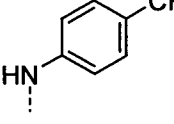
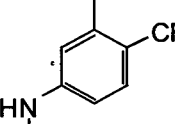
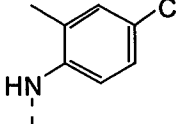
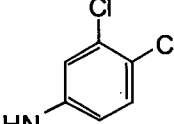
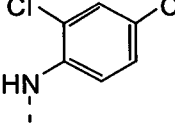
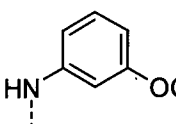
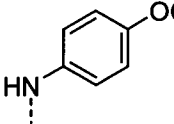
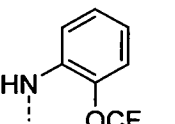
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲
 Ar' =		
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲

 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲

 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基-5-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲
 Ar' =		
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-苯基脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲

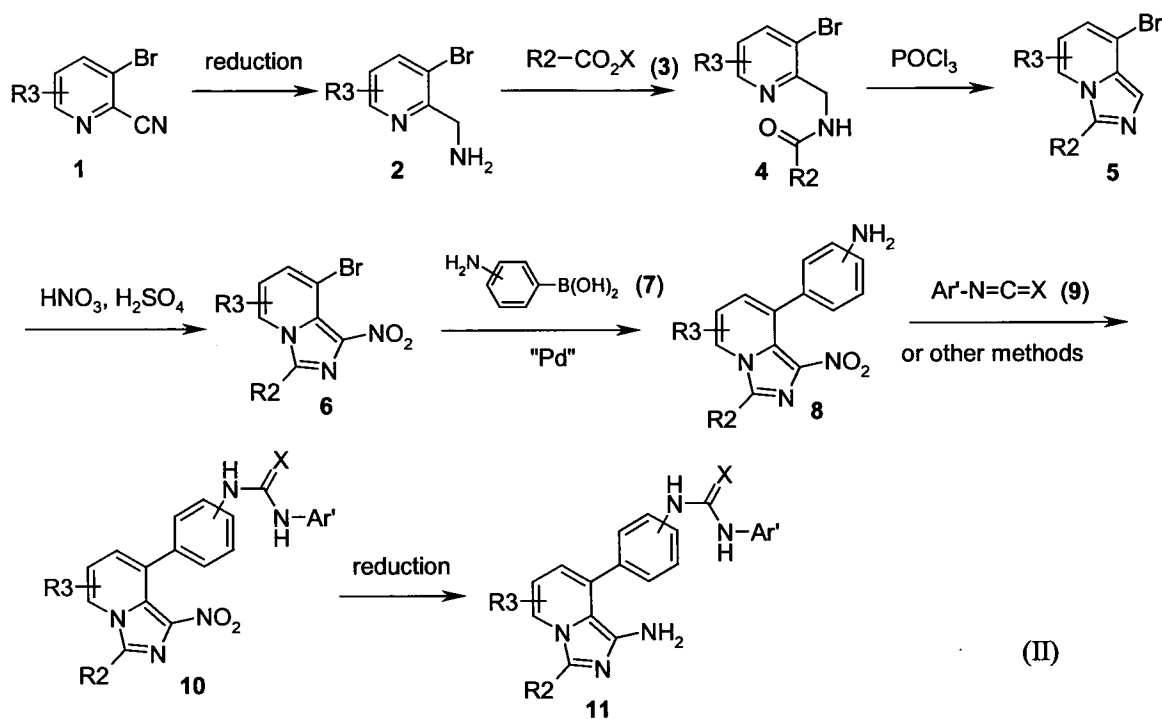
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲

 $\text{Ar}' =$		
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3- 苯基脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑 [1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲

 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲	 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)脲
 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲	 1-[4-(3-氨基-1-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲

根据 R1、R2 和 R3 的不同，本发明所述的化合物可分为两个小类：

1、当 R1 为氨基，R2 和 R3 分别为前面所定义的基团中的任一种时，本发明所述的化合物是 1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶类化合物，该化合物的化学合成方法如下述式 II 所示。



其中，化合物 11 等同于当式 I 中的 R1 为氨基时的化合物。

式 II 所示的合成方法由以下步骤组成：

(1) 在氮气保护下，化合物 1 在有机溶剂中用还原剂还原成含伯胺 2；所述的有机溶剂为甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙酸乙酯、乙醚、丙醚、甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷等，还原剂为氢气、四氢铝锂、硼氢化钠、二异丁基铝氢、红铝等；

(2) 伯胺 2 通过与酸、酰氯或酯 3 反应进一步转化成酰胺 4；

(3) 酰胺 4 与三氯氧磷反应生成双环咪唑[1,5-a]并吡啶中间体 5，

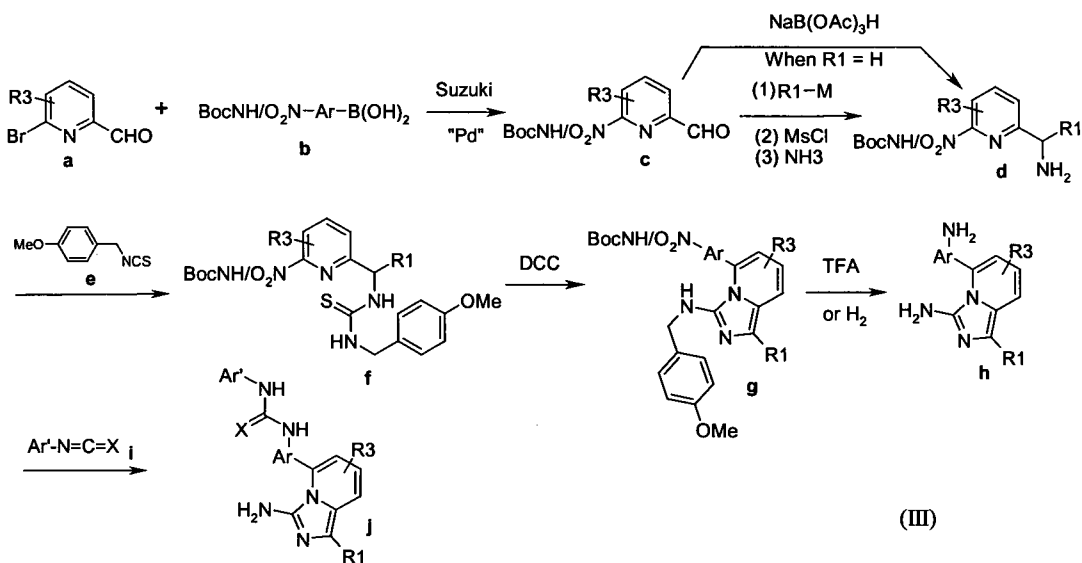
(4) 将中间体 5 硝化产生化合物 6，

(5) 化合物 6 与化合物 7 通过 Suzuki 偶联反应得到 8-芳基取代的化合物 8；

(6) 化合物 8 与异氰酸酯或异硫氰酸酯 9 反应得到脲类化合物 10，最后还原化合物 10 中的硝基得到 1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶类目标产物 11。还原反应所用的溶剂为

甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇、乙酸乙酯、乙醚、丙醚、甲苯、苯、二甲苯、四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷等，还原剂为氢气、四氢铝锂、硼氢化钠、二异丁基铝氢、红铝等。上述反应过程中的起始原料即化合物 1 为 R3 取代的 3-溴-2-氰基吡啶可购买获得。

- 5 2、当 R1 为氢，R2 为氨基，R3 为氢时，本发明所述的化合物是 3-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶类化合物，该化合物的化学合成方法如式 III 所示。



其中，化合物 j 等同于当式 I 中的 R2 = 氨基时的化合物。

- 上述反应过程中的起始原料 a 为 R3 取代的 2-溴-6-甲酰基吡啶，可购买得到；原料 a 与 b 通过金属催化的偶联反应得到化合物 c；c 通过还原胺化得到化合物 b 或与有机金属试剂发生加成反应生成二级醇，再经磺酰化及氨取代得到胺 d；化合物 d 和对甲氧基苄基与异硫氰酸酯 e 反应得到硫脲 f；f 用 N,N'-二环己基碳酰亚胺（DCC）处理，使其关环生成双环咪唑[1, 5-a]并吡啶中间体 g；中间体 g 经三氟乙酸（TFA）脱保护或氢化还原产生二胺 h；最后 h 与异氰酸酯或异硫氰酸酯 i 反应得到目标产物 3-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶类化合物 j。

- 本发明所述的化合物及其消旋体或对映异构体对血管内皮生长因子受体 2（VEGFR2）、酪氨酸激酶 3（FLT3）、人干细胞因子受体（c-Kit）的活性等都有抑制作用，可作为 VEGFR2、FLT3 和 c-Kit 的抑制剂，用于制备治疗由 VEGFR2、FLT3 和 c-Kit 活性异常增高引起的疾病的药物，如癌症、银屑病、肝硬化、糖尿病、眼睛疾病例如 AMD、风湿性关节炎及别的炎症、免疫系统疾病（例如自身免疫疾病）、心血管疾病（例如动脉粥样硬化）和肾脏疾病等。

本发明所述的化合物用于治疗由 VEGFR2、FLT3 和 c-Kit 活性异常引起的疾病，其

有效剂量是每日每千克体重 0.1~100 毫克, 优化的剂量为每日每千克体重使用 1~70 毫克; 给药频率依据不同的疾病而定, 一般是每日 1~4 次, 优选 2~3 次。

本发明所述的治疗由 VEGFR2、FLT3 和 c-Kit 活性异常引起的疾病的药物主要由本发明所述的化合物与药学上可接受的辅料组成, 还可以含有其他的辅助药物, 如抗细菌剂、抗真菌剂、抗微生物剂、维生素、抗肿瘤药物等中的一种或多种, 本发明所述的化合物在所述药物中可通过以下方式存在:

(1) 药学上可接受的盐, 即本发明所述的化合物与医学上可接受的酸或碱反应形成的盐, 所述的酸可以是无机酸或有机酸, 如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸、高氯酸、醋酸、柠檬酸、草酸、乳酸、苹果酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、取代的苯磺酸(例如, 对甲基苯磺酸)、异烟酸、油酸、鞣酸、泛酸、抗坏血酸、丁二酸、马来酸、龙胆酸、富马酸、葡萄糖酸、糖醛酸、葡萄糖二酸或蔗糖酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、双羟萘酸、山梨酸等; 所述的碱可以是无机碱或有机碱, 如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铁、氢氧化钙、氢氧化钡、氢氧化铝、氢氧化镁、氢氧化锌、氨水、氢氧化有机季铵盐、碳酸钠、碳酸钾、碳酸锂、碳酸钙、碳酸钡、碳酸镁、碳酸化有机季铵盐、碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢锂、碳酸氢钙、碳酸氢钡、碳酸氢镁、碳酸氢化有机季铵盐等;

(2) 溶剂合物, 即本发明所述的化合物与药学上常用的溶剂以共价键、离子键、氢键、范德华力、络合、包和等形成的稳定物质, 所述的溶剂可以是甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、乙二醇、丙二醇、聚乙二醇、丙酮等;

(3) 前药, 即通过化学合成或物理的方法将本发明所述的化合物转化为另一种化合物, 当该化合物给予哺乳动物后, 在其体内被转化成本发明所述的化合物。利用“前药”方法通常是为了克服药物化合物本身不良或欠佳的物理化学性质或成药性。

本发明中的化合物还可能存在互变异构体(tautomers)、旋转异构体(rotamers)、顺反异构体等, 这些概念都可在 J. March 的“Advanced Organic Chemistry,” 4th edition 中找到并得到理解。只要这些异构体具有与本发明中的化合物相同的抑制蛋白质激酶活性的作用, 这些异构体也涵盖于本发明中。

本发明中的化合物被给予例如人一样的哺乳动物后, 据本领域中公知, 很有可能在动物体内被不同的酶代谢成各种代谢产物, 只要这些代谢产物具有与本发明中的化合物相同的抑制蛋白质激酶活性的作用, 这些代谢产物也涵盖于本发明中。

本发明所述的药物可通过口服给药，如制备成片剂、胶囊、糖浆、凝胶、丸剂、口服液等；也可通过注射给药，如制备成无菌溶液、悬浮液、乳剂等；也可通过肛肠给药，如制备成栓剂、凝胶剂等；还可通过鼻孔吸入给药，如制备成喷雾剂、气雾剂等。

5 本发明所述药物的包装和保存和一般西药类似，例如固体剂型的药物可直接装入玻璃、塑料、纸质或金属瓶中，瓶内最好放入干燥剂等以保持药物的质量；液体剂型的药物一般装入玻璃、塑料或金属瓶或软管中；气雾剂型的药物一般装入耐压的附有减压阀等装置的金属或塑料容器中。

术语解释

10 “烷基”指具有指定数目碳原子的直链、支链及环状的碳氢化合物基团，例如 C₁₋₁₂ 烷基指含最少 1 个，最多 12 个碳原子的直链、支链及环状基团。C₀ 代表一个共价化学键。本发明中的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、环戊基、环己基、异丙基、新戊基、2-甲基-1-己基等。烷基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)等。

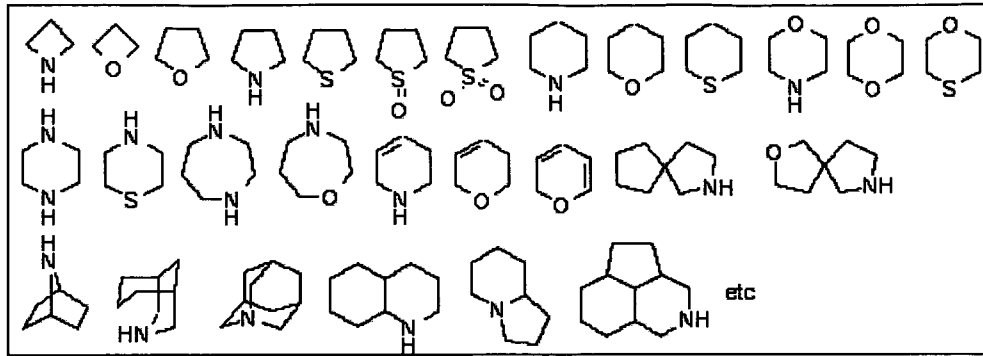
15 “烷氧基”指具有指定数目碳原子的烷基通过氧原子与其他基团相连。本发明中的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环戊氧基、环己氧基、异丙氧基、新戊氧基、2-甲基-1-己氧基等。烷氧基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)等。

“卤素”指氟、氯、溴、碘。

20 “3-12 元饱和或部分饱和杂环基”指由 3 至 12 个原子组成的单环或多环烷基，其中至少一个原子为 O、N、S、SO、SO₂、P 或 Si。除单键外，这些单环或多环烷基可含有双键或叁键，但不构成全部共轭的芳香结构。这些单环或多环烷基可以以稠环、桥环或螺环的形式存在。本发明中的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基包括但不限于哌啶、吗啉、哌嗪、吡咯烷、吡啶、四氢吡啶、四氢呋喃、托品醇等，如表 2 所示；杂环基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)等。

25

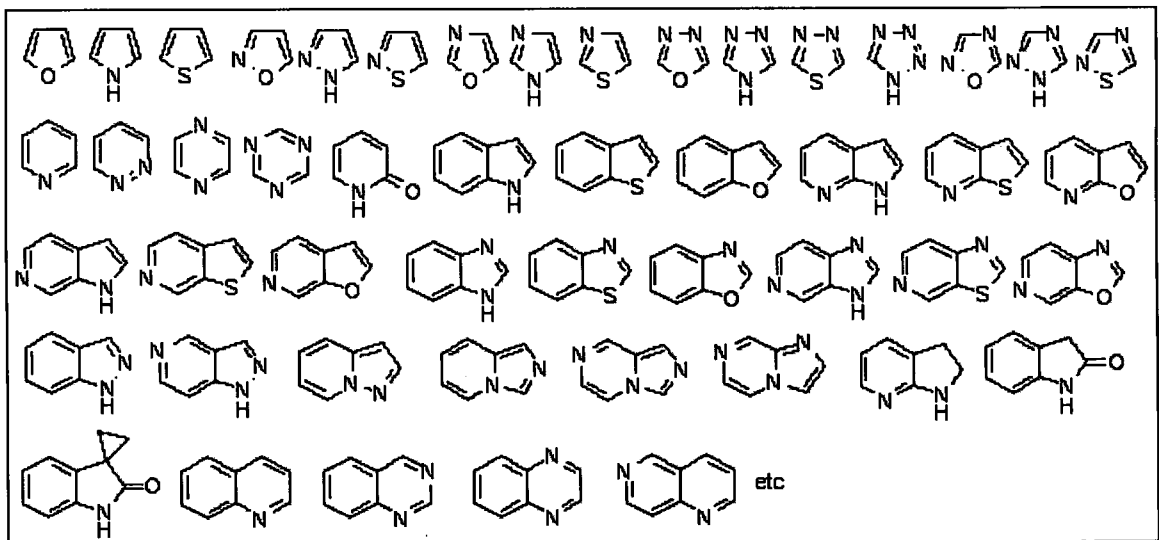
表 2



“芳基”指由 5-12 个碳原子组成的单环或多环结构，其中至少有一个环具有共轭的芳香结构(即符合 $N+2$ 规则)，但整个结构不必全部共轭。芳基也可以以亚基的形式出现，即共轭芳香结构中与其他基团有两个连接点。本发明中的芳基包括但不限于苯基、萘基、茚基、二氢化茚基、四氢化萘等。芳基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)等。

“杂芳基”指由 5-12 个原子组成的单环或多环结构，其中至少一个原子为 O、N、S、SO、SO₂、P 或 Si，并且，至少有一个环具有共轭的芳香结构(即符合 $N+2$ 规则)，但整个结构不必全部共轭。杂芳基也可以以亚基的形式出现，即共轭芳香结构中与其他基团有两个连接点。本发明中的杂芳基包括但不限于吡啶、吡啶酮、四氢吡啶酮、咪啶、吡嗪、哒嗪、咪唑、噻唑、噻吩、呋喃、吡咯、氮杂吡咯、苯并咪唑、吡啶啉、吡啶酮、喹啉等，如表 3 所示；芳基中的一个或全部氢原子可被下列基团取代：卤素、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、巯基、氧基(oxo)等。

表 3



具体实施方式

以下提供的是本发明的实施例, 这些实施例的目的是帮助进一步理解本发明, 但对本发明的具体实施方式不具有限制作用。

下面是将在实施例中出现的英文缩写及相应的中文含义。如果实施例中出现没有列于此的缩写, 则代表普遍接受的含义。

DMSO: 二甲基亚砷

TMS: 四甲基硅烷

DCM: 二氯甲烷

EtOAc: 乙酸乙酯

10 TLC: 薄层色谱

g: 克

mg: 毫克

mmol: 毫摩尔

M: 摩尔浓度

15 m/z : 质荷比

EDC·HCl: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐

制备例

20 例 1

1、一般实验条件:

核磁共振氢谱及碳谱于 Varian INOVA 500NB 仪器上获得(氘代 DMSO、氘代氯仿、氘代甲醇等为溶剂, TMS 为内标)。质谱由液相色谱质谱联用仪获得(采用 ESI 或 APCI 离子源 ZQ4000, 美国 Waters 公司)。紫外光谱由日本日立公司的 UV-3010 紫外分光光度计测得。红外光谱使用 NICOLET6700 红外光谱分析仪(KBr 压片)。高效液相色谱使用 Waters 2695 ZORBAX 高效液相色谱仪(Bx-C₈ 5 μ 150x4.6 mm 色谱柱)。熔点的测定使用 Electrothermal 数字式熔点仪 IA9100, 并且未校正。

2、制备过程:

(1) *C*-(3-溴吡啶-2-基) 甲胺盐酸盐的制备

在氮气保护下, 将 3-溴-2-氰基吡啶(1.83 g, 10 mmol)溶解于 50 毫升干 THF 中, 于该溶液中缓慢滴加 1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (50 mL, 50 mmol), 加完后, 此混合物在室温下搅拌 24 小时, 过量的 BH_3 小心用 30 毫升 MeOH 淬灭。用旋转蒸发仪除去溶剂, 剩余物溶解于 DCM(10 mL)中, 并加入 4M HCl 的二噁烷溶液(10 mL), 生成的固体产物经过滤收集, 烘干得目标化合物 1.85 g (得率: 83%)。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 4.53 (s, 2H)。质谱 m/z : 187.04 [$\text{M}+\text{H}$, ^{79}Br], 189.06 [$\text{M}+\text{H}$, ^{81}Br]。

(2) *N*-(3-溴吡啶-2-基)甲基甲酰胺的制备:

将甲酸(368 mg, 8 mmol)及 EDC.HCl (1.917 g, 10 mmol)悬浮于 DCM (20 mL)中, 在搅拌下, 滴加二异丙基乙基胺(2.585 g, 20 mmol)。加完后于室温搅拌半小时, 加入 *C*-(3-溴吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(0.894 g, 4 mmol), 继续搅拌 2 小时。旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析纯化(EtOAc)得目标产物 0.817 g (得率: 95%)。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, 1H), 8.00(s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 4.18 (s, 2H)。质谱 m/z : 215.12 [$\text{M}+\text{H}$, ^{79}Br], 217.10 [$\text{M}+\text{H}$, ^{81}Br]。

(3) 8-溴咪唑[1, 5-a]并吡啶的制备:

在搅拌下, 于 *N*-(3-溴吡啶-2-基)甲基甲酰胺(0.645 g, 3 mmol)的甲苯溶液(4 mL)中加入三氯氧磷(1 mL)。将此混合物回流 7 小时。旋转蒸发除去过量的三氯氧磷及溶剂, 得到的粘稠液体用 0°C 的冰水水解, 并用浓氨水碱化。水相用 DCM 萃取(3x10 mL), 有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(EtOAc)得目标产物 0.461 g (得率: 78%)。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.65(d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.10-7.25 (m, 3H)。质谱 m/z : 197.05 [$\text{M}+\text{H}$, ^{79}Br], 198.95 [$\text{M}+\text{H}$, ^{81}Br]。

(4) 8-溴-1-硝基咪唑[1, 5-a]并吡啶的制备:

往 8-溴咪唑[1, 5-a]并吡啶的硫酸氢盐(0.295 g, 1 mmol, 按照下列文献制备: Glover, E. E.; Peck, L. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1980, 959-962)的醋酸溶液(2 mL)加入硝酸(70% w/w, 130 mg)。所得混合物于 100 °C 加热搅拌约 1 分钟, 生成的红色溶液立即用冰水冷却。该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH $\approx$ 8-9, 用 DCM 萃取(3x10 mL), 有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(EtOAc/hexane: 1/4)得目标产物 0.087 g (得率: 36%)。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68(d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H)。质谱 m/z : 242.05 [$\text{M}+\text{H}$, ^{79}Br], 244.13 [$\text{M}+\text{H}$, ^{81}Br]。

(5) 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺的制备:

将 8-溴-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶(0.242 g, 1 mmol), 4-氨基苯基硼酸(0.178 g, 1.3 mmol)及 K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) 悬浮于 DME(16 mL) 及水(4 mL) 中, 并加入 $Pd(PPh_3)_4$ (57.8 mg, 0.05 mmol)。往所得混合物中鼓入氮气 5 分钟, 然后在氮气下加热到 90 °C 搅拌 18 小时。冷至室温后, 加入乙酸乙酯(15 mL) 及水(10 mL)。分离有机相, 水相用乙酸乙酯(3x15 mL) 提取。有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 4/96) 得目标产物 0.193 g (得率: 76%)。所得产物的鉴定结果: ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.37(d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.50 (d, 2H)。质谱 m/z : 255.35 [M+H]。

10 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol) 溶解于 DCM 25mL), 然后加入苯基异氰酸酯(238mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲 583mg (得率: 85%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ 8.39(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.23(d, 2H), 6.90(d, 2H), 6.51 (m, 3H)。质谱 m/z : 344.42 [M+1]。

20 例 2

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备:

25 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol) 溶解于 DCM 25 mL), 然后加入 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯(302mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5

小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 608mg (得率: 81%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.39(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.55-6.71(m, 4H), 2.32(s, 3H)。质谱 m/z : 376. 32[M+1]。

例 3

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

10 步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲的制备 4-(1-硝基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 5mL), 然后加入 4-氟-3-甲基苯基异氰酸酯(302mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶

15 于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲 638mg (得率: 85%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为:

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.39(d,1H),7.74(s,1H),7.54(d,2H),7.43(d,2H), 7.20-7.35(m,3H),6.60-6.73(m,2H), 2.30(s, 3H)。质谱 m/z : 376. 43 [M+1]。

20

例 4

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

25 步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲的制备 4-(1-硝基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 3-氟-4-甲基苯基异氰酸酯(302mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶

30 于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90)

得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲 631mg(得率:84%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为:¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.39(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.27-7.40(m,3H),6.60-6.72(m, 2H), 2.32(s, 3H)。质谱 *m/z*: 376.28 [M+1]。

5

例 5

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

10 步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

(6)终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 3-氟-4-甲基苯基异氰酸酯(410mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲 644mg(得率:75%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为:¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.39(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.46 (d, 2H),7.37-7.49(m,2H),6.60-6.78(m,3H), 2.32(s, 3H)。质谱 *m/z*: 430.41 [M+1]。

20

例 6

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

25 2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

(6)终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 2-氟苯基异氰酸酯(274mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤

30

除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲 549mg(得率: 76%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 8.39(d,1H), 7.68-7.79(m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d,2H), 6.98-7.15(m,3H), 6.55-6.71(m,2H)。质谱 m/z : 362. 33 $[\text{M}+1]$ 。

5

例 7

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

10 步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 3-氟苯基异氰酸酯(27.4mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25
15 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲 549mg(得率: 76%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta$ 8.41(d, 1H), 7.75(d, H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.12-7.25(m,3H), 6.58-6.72(m,3H)。质谱 m/z : 362. 37 $[\text{M}+1]$ 。

20

例 8

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

25 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 4-氟苯基异氰酸酯(274mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
30 除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲 578mg(得率: 80%)。其磁核共

振和质谱的鉴定结果为： $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta 8.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, \text{H}), 7.54(\text{d}, 2\text{H}), 7.38(\text{d}, 2\text{H}), 7.17(\text{d}, 2\text{H}), 7.01(\text{d}, 2\text{H}), 6.59-6.73(\text{m}, 2\text{H})$ 。质谱 m/z : 362.28[M+1]。

例 9

5 1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲的制备：

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL)，然后
10 加入 2-甲基苯基异氰酸酯(266mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC
跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25
mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲 521mg(得率：73%)。其磁核
15 共振和质谱的鉴定结果为： $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta 8.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, \text{H}), 7.54(\text{d}, 2\text{H}),$
 $7.43(\text{d}, 2\text{H}), 6.98-7.21(\text{m}, 4\text{H}), 6.55-6.68(\text{m}, 2\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H})$ 。质谱 m/z : 358.46[M+1]。

例 10

1、一般实验条件：与例 1 相同。

20 2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲的制备：

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL)，然后
加入 3-甲基苯基异氰酸酯(266mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC
25 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25
mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲 557mg(得率：78%)。其磁核
共振和质谱的鉴定结果为： $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)\delta 8.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, \text{H}), 7.54(\text{d}, 2\text{H}),$
30 $7.43(\text{d}, 2\text{H}), 7.22-7.35(\text{m}, 3\text{H}), 6.59-6.75(\text{m}, 3\text{H}), 2.32(\text{s}, 3\text{H})$ 。质谱 m/z : 358.30[M+1]。

例 11

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

5 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲的制备：

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL)，然后加入 4-甲基苯基异氰酸酯(266mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
10 除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲 578mg(得率：81%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ 8.41(d, 1H), 7.75(d, H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.26-7.40(m, 4H), 6.66-6.78(m, 2H), 2.32(s, 3H)。质谱 *m/z*: 358.44[M+1]。

15 例 12

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲的制备：

20 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL)，然后加入 2-氯苯基异氰酸酯(306mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
25 除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 脲 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲 528mg(得率：70%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR(DMSO-*d*₆)δ 8.39(d, 1H), 7.72-7.82(m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.99-7.20(m, 3H), 6.56-6.72(m, 2H)。质谱 *m/z*: 377.08[M+1, ³⁵Cl], 379.04[M+1, ³⁷Cl]。

30 例 13

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例1相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol) 溶解于 DCM 25mL), 然后
5 加入 3-氯苯基异氰酸酯(306mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC
跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25
mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲 550mg(得率: 73%)。其磁核共
10 振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta 8.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.72-7.83(\text{m}, 2\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}),$
 $7.44(\text{d}, 2\text{H}), 7.15-7.28(\text{m}, 3\text{H}), 6.58-6.72(\text{m}, 2\text{H})$ 。 质 谱 m/z : $377.11[\text{M}+1, ^{35}\text{Cl}],$
 $379.18[\text{M}+1, ^{37}\text{Cl}]$ 。

例 14

15 1、一般实验条件: 与例1相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例1相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol) 溶解于 DCM 25mL), 然后
20 加入 4-氯苯基异氰酸酯(306mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC
跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25
mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲 565mg(得率: 75%)。其磁核共
25 振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\delta 8.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.75(\text{d}, \text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}), 7.45(\text{d},$
 $2\text{H}), 7.32(\text{d}, 2\text{H}), 6.98(\text{d}, 2\text{H}), 6.57-6.70(\text{m}, 2\text{H})$ 。 质 谱 m/z : $377.03[\text{M}+1, ^{35}\text{Cl}],$
 $379.08[\text{M}+1, ^{37}\text{Cl}]$ 。

例 15

1、一般实验条件: 与例1相同。

30 2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例1相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 2-溴苯基异氰酸酯(386mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲 574mg(得率: 68%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.39(d, 1H), 7.75(m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 6.98-7.16(m, 3H), 6.55-6.70(m, 2H) 。 质 谱 m/z : 422.33[M+1, ^{79}Br], 424.28[M+1, ^{81}Br]。

例 16

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 3-溴苯基异氰酸酯(386mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲 600mg(得率: 71%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.41(d, 1H), 7.67-7.77(m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.18-7.30(m, 3H), 6.60-6.75(m, 2H) 。 质 谱 m/z : 422.10[M+1, ^{79}Br], 424.16[M+1, ^{81}Br]。

例 17

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤 (1) ~ (5) 均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲的制备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 4-溴苯基异氰酸酯(386mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脒产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
5 除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脒 633mg(得率: 75%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.41(d,1H), 7.75(d,H), 7.54(d,2H), 7.40(d,2H), 7.20(d,2H),7.01(d,2H),6.59-6.73(m,2H)。质谱 m/z : 422.28[M+1, ^{79}Br], 424.31[M+1, ^{81}Br]。

10

例 18

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

15 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脒的制备: 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 2-三氟甲基苯基异氰酸酯(374mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脒产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤
20 除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脒 534mg(得率: 65%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.41(d, 1H), 7.75(d, H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H),7.30-7.45(m,4H),6.66-6.78 (m,2H)。质谱 m/z : 412.47[M+1]。

25

例 19

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

30 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脒的制备: 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入

3-三氟甲基苯基异氰酸酯(374mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
5 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲 534mg(得率: 65%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.41(d, 1H), 7.75-7.85(m, 2H), 7.54(d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.33-7.46(m, 3H), 6.66-6.78(m, 2H)。质谱 m/z : 412.37[M+1]。

10 例 20

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲的制备:

15 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 4-三氟甲基苯基异氰酸酯(374mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物
20 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲 559mg(得率: 69%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.40(d, 1H), 7.74(d, H), 7.53(d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.20-7.33(m, 4H), 6.59-6.73(m, 2H)。质谱 m/z : 412.40[M+1]。

25 例 21

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(5)均与例 1 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲的制

30 备:

4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入

- 2-三氟甲氧基苯基异氰酸酯(406mg, 0.2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标
- 5 产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲 538mg(得率: 63%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.40(d, 1H), 7.74(d, H), 7.48-7.53(m, 3H), 7.41 (d,2H),6.89-7.00(m,3H),6.59-6.73(m,2H)。质谱 m/z : 428.40[M+1]。

例 22

- 10 1、一般实验条件: 与例 1 相同。
- 2、制备过程:
- 步骤(1)~(5)均与例 1 相同。
- (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲的制备:
- 15 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 3-三氟甲氧基苯基异氰酸酯(406mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标
- 20 产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲 555mg(得率: 65%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ 8.40(d, 1H), 7.74(d, H), 7.53(d,3H),7.41(d,2H), 7.11-7.23(m,3H), 6.58-6.70(m,3H)。质谱 m/z : 428.28[M+1]。

例 23

- 25 1、一般实验条件: 与例 1 相同。
- 2、制备过程:
- 步骤(1)~(5)均与例 1 相同。
- (6) 终产物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲的制备:
- 30 4-(1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(508mg, 2mmol 溶解于 DCM 25mL), 然后加入 4-三氟甲氧基苯基异氰酸酯(406mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用

TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脒产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物脒 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脒 564mg(得率: 66%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.41(d, 1H), 7.75(d, H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.15(d,2H),6.79(d,2H),6.59-6.73(m,2H)。质谱 m/z : 428.31[M+1]。

例 24

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

10 2、制备过程:

(1) *C*-(3-溴吡啶-2-基)甲胺盐酸盐的制备

在氮气保护下, 将 3-溴-2-氰基吡啶(1.83 g, 10 mmol)溶解于 50 毫升干 THF 中, 于该溶液中缓慢滴加 1M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (50 mL, 50 mmol), 加完后, 此混合物在室温下搅拌 24 小时, 过量的 BH_3 小心用 30 毫升 MeOH 淬灭。用旋转蒸发仪除去溶剂, 剩余物溶解于 DCM(10 mL)中, 并加入 4M HCl 的二噁烷溶液(10 mL), 生成的固体产物经过滤收集, 烘干得目标化合物 1.85 g (得率: 83%)。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.36 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 4.53 (s, 2H)。质谱 m/z : 187.04 [M+H, ^{79}Br], 189.06 [M+H, ^{81}Br]。(2) *N*-(3-溴吡啶-2-基)甲基乙酰胺的制备:

将乙酸(480 mg, 8 mmol)及 EDC.HCl (1.917 g, 10 mmol)悬浮于 DCM (20 mL)中, 在 20 搅拌下, 滴加二异丙基乙基胺(2.585 g, 20 mmol)。加完后于室温搅拌半小时, 加入 *C*-(3-溴吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(0.894 g, 4 mmol), 继续搅拌 2 小时。旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析纯化(EtOAc)得目标产物, 得率: 90%。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.75(b, 1H), 8.43(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 1.80 (s, 3H)。质谱 m/z : 229.23 [M+H, ^{79}Br], 231.14 [M+H, ^{81}Br]。

25 (3) 8-溴-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶的制备:

在搅拌下, 于 *N*-(3-溴吡啶-2-基)甲基乙酰胺(0.687g, 3 mmol)的甲苯溶液(4 mL)中加入三氯氧磷(1 mL)。将此混合物回流 7 小时。旋转蒸发除去过量的三氯氧磷及溶剂, 得到的粘稠液体用 0°C 的冰水水解, 并用浓氨水碱化。水相用 DCM 萃取(3x10 mL), 有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(EtOAc)得目标产物, 得率: 72%。所得产物的鉴定结果: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.71(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.15-7.30 (m, 3H), 2.59 (s, 3H)。质谱 m/z : 211.11 [M+H, ^{79}Br], 213.13 [M+H, ^{81}Br]。

(4) 8-溴-3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶的制备:

向 8-溴-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶的硫酸氢盐(0.307g, 1 mmol, 按照下列文献制备: Glover, E. E.; Peck, L. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1980, 959-962)的醋酸溶液(2 mL)加入硝酸(70% w/w, 130 mg)。所得混合物于 100℃加热搅拌约 1 分钟, 生成的红色溶液立即用冰水冷却。该反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH ≈ 8-9, 用 DCM 萃取(3x10 mL), 有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(EtOAc/hexane: 1/4)得目标产物, 得率: 28%。所得产物的鉴定结果: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.70(d, 1H), 7.81(s, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)。质谱 *m/z*: 256.02 [M+H, ⁷⁹Br], 258.04 [M+H, ⁸¹Br]。

(5) 4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺的制备:

将 8-溴-3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶(0.256g, 1 mmol), 4-氨基苯基硼酸(0.178 g, 1.3 mmol)及 K₂CO₃ (276 mg, 2 mmol)悬浮于 DME(16 mL)及水(4 mL)中, 并加入 Pd(PPh₃)₄ (57.8 mg, 0.05 mmol)。往所得混合物中鼓入氮气 5 分钟, 然后在氮气下加热到 90 °C 搅拌 18 小时。冷至室温后, 加入乙酸乙酯(15 mL)及水(10 mL)。分离有机相, 水相用乙酸乙酯(3x15 mL)提取。有机相合并、干燥、硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 4/96)得目标产物, 得率: 82%。所得产物的鉴定结果: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.40(d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.00(d, 2H), 6.81(d, 2H), 6.51 (d, 2H), 2.71 (d, 2H)。质谱 *m/z*: 269.33 [M+H]。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备:

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯(302mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL), 并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg), 所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂, 滤液蒸干, 粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 630mg(得率: 81%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.42(d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36(s, 1H), 6.52-6.68(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H)。质谱 *m/z*: 390.27[M+1]。

例 25

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 24 相同。

5 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲的制备：

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 2mmol)溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 4-氟-3-甲基苯基异氰酸酯((302mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。

10 此粗产物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲 607mg(得率：78%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.42(d, 1H), 7.54(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.22-7.37(m, 3H), 6.62-6.75(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 15 3H)。质谱 *m/z*: 390.20[M+1]。

例 26

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

20 步骤 (1) ~ (5) 均与例 24 相同。

(6) 终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲的制备：

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 2mmol)溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 3-甲基苯基异氰酸酯(266mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，
25 反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲 557mg (得率：75%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ
30 8.42(d, 1H), 7.54(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.22-7.35 (m, 3H), 6.60-6.75(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.32(s, 3H)。质谱 *m/z*: 372.44[M+1]。

例 27

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 24 相同。

5 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲的制备：

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 2mmol)溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 4-甲基苯基异氰酸酯(266mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产
10 物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲 603mg(得率: 81%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.42(d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.43(d,2H),7.25-7.40(m,4H),6.63-6.78(m,2H), 2.46(s,3H),2.32(s, 3H)。质谱
15 *m/z*: 372.38[M+1]。

例 28

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

20 步骤 (1) ~ (5) 均与例 24 相同。

(6)终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲的制备：

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 2mmol)溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 3-氟苯基异氰酸酯(306mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产物。此粗产物
25 溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲 547mg(得率: 70%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.41(d, 1H), 7.70 (s, H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (d, 2H),7.15-7.28(m,3H),6.58-6.72(m,2H) ,2.46(s,3H)。质谱
30 *m/z*: 391.34[M+1,³⁵Cl], 393.21[M+1,³⁷Cl]。

例 29

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤 (1) ~ (5) 均与例 24 相同。

5 (6) 终产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲的制备：

4-(3-甲基-1-硝基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯胺(536mg, 0.2mmol)溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 3-三氟甲基苯基异氰酸酯(374mg, 0.2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗含硝基的脲产
10 物。此粗产物溶于甲醇(25 mL)，并在氮气下加入 10% Pd/C (50 mg)，所得混合物于室温常压氢化 2-5 小时。过滤除去催化剂，滤液蒸干，粗产物硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得目标产物 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲 528mg(得率: 62%)，其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.42(d,1H),7.75-7.87 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.43(d,2H),7.35-7.48 (m,3H),6.66-6.78(m,2H),
15 2.46(s,3H)。质谱 *m/z*: 426.32[M+1]。

例 30

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

20 (1) 叔丁基-4-[6-(氨基甲基)吡啶-2-基]苯氨基甲酸酯的制备

将叔丁基-4-(6-甲酰吡啶-2-基)苯氨基甲酸酯 0.500 克(1.68mmol)溶于 3ml 甲醇中，加 3ml 氨水，室温下搅拌 2 小时，加入硼氢化钠(2eq)，室温搅拌 5 小时后，低温下加水除去多余的硼氢化钠，加入乙醚萃取，有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥后浓缩，用硅胶柱层析纯化(EtOAc)得目标产物 0.36g(得率: 72%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：
25 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.93-7.15(m, 3H), 4.52 (s, 2H), 1.52 (s, 9H)。质谱 *m/z*: 300.15 [M+H]。

(2) 叔丁基-4-[6-[(3-(4-甲氧苯基)硫脲基)甲基]吡啶-2-基]苯氨基甲酸酯

将 4-(甲氧苯基)甲胺 1.38 克(1mmol)和硫光气 1.15 克(1mmol)加入 15ml 的二氯甲烷中，加入 4.2ml 三乙胺，于室温下搅拌 3 小时后加入 2.54 克(0.85mmol)叔丁基-4-[6-(氨基甲基)吡啶-2-基]苯氨基甲酸酯和 2.8ml 三乙胺，反应进行 8 小时，减压除去溶剂后用硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM)得目标产物 2.6 克(得率: 65%)。其磁核共振和质
30

谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.93-7.15(m, 5H), 6.80 (d, 2H), 4.52 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). 质谱 m/z : 479.48 $[\text{M}+\text{H}]$.

(3) 叔丁基-4-(3-(4-甲氧苯基氨基)咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯氨基甲酸酯

取叔丁基-4-[6-[(3-(4-甲氧苯基)硫脲基)甲基]吡啶-2-基]苯氨基甲酸酯 0.48 克 (1mmol), N,N' -二环己基碳二亚胺(DCC) 0.31 克 (1.5mmol) 溶于 5ml 的无水甲苯中, 氮气保护下加热回流 2 小时, 减压浓缩, 剩余物加入 4%的稀盐酸 15ml、氯仿 10ml 萃取, 酸层用碳酸钾溶液中和析出目标化合物 0.27 克(得率: 61%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 6.95-7.15(m, 5H), 6.80-6.95 (m, 3H), 4.33 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). 质谱 m/z : 445.38 $[\text{M}+\text{H}]$.

(4) 5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺

叔丁基-4-(3-(4-甲氧苯基氨基)咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯氨基甲酸酯 1.33 克(3 mmol), 溶于 10ml 三氟乙酸和 0.5ml 水中, 室温搅拌 2 小时, 将反应产物倒入 50ml 水中, 用氯仿 15ml 萃取, 水层加碳酸钠溶液中和后析出固体过滤干燥的目标化合物 0.61 克(得率: 91%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (d, 2H), 7.15-7.30 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 6.66 (d, 2H). 质谱 m/z : 225.11 $[\text{M}+\text{H}]$.

(5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲的制备:

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克(2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 4-三氟甲基苯基异氰酸酯(374mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM : 2/98 $\rightarrow$ 10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲 559mg(得率: 68%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.58-7.65(m, 4H), 7.10-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H)。质谱 m/z : 412.17 $[\text{M}+1]$.

例 31

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤 (1) ~ (4) 与例 30 相同;

(5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲的制备:

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克(2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后

加入 3-氟苯基异氰酸酯(274mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲 556mg (得率: 77%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.72(s,1H),7.45-7.58(m, 3H),7.10-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H)。质谱 m/z : 362.02[M+1]。

例 32

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

10 2、制备过程:

步骤 (1) ~ (4) 与例 30 相同;

(5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲的制备:

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克 (2mmol) 溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 3-三氟甲基苯基异氰酸酯(2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲 56.4mg (得率: 66%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16 (d, 2H), 7.93 (s, 1H),7.83(d,2H),7.35-7.48(m,3H),7.10-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H)。质谱 m/z : 412.14[M+1]。

20

例 33

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤 (1) ~ (4) 与例 30 相同;

25 (5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲的制备:

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克 (2mmol) 溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 4-氟苯基异氰酸酯(374mg,2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲 433mg (得率: 60%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16(d,2H),7.83(d,2H),7.60(d,2H),7.10-7.30 (m, 5H), 6.75 (m, 1H)。质谱 m/z : 362.16[M+1]。

30

例 34

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

5 步骤（1）～（4）与例 30 相同；

（5）终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲的制备：

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克 (2mmol) 溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 4-三氟甲氧基苯基异氰酸酯(406mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应
10 用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲 548mg (得率：64%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ 8.16(d,2H),7.83(d,2H),7.49(d,2H),7.15-7.29 (m, 3H), 6.89(d,2H), 6.75 (m, 1H)。质谱 *m/z*: 429.36[M+1]。

15

例 35

1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤（1）～（4）与例 30 相同；

20 （5）终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲的制备：

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克 (2mmol) 溶解于 DCM (25 mL)，然后加入 3-氟-4-甲基苯基异氰酸酯(303mg, 2mmol)，所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时，反应应用 TLC 跟踪。反应完成后，旋转蒸发除去溶剂，得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲
25 495mg (得率：66%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为：¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ 8.16(d,2H),7.83(d,2H),7.58(s,H),7.13-7.30 (m, 5H), 6.75 (m, 1H), 3.30(s,3H)。质谱 *m/z*: 376.12[M+1]。

例 36

30 1、一般实验条件：与例 1 相同。

2、制备过程：

步骤(1)~(4)与例30相同;

(5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲的制备:

5 5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克(2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 3-甲基-4-三氟甲基苯基异氰酸酯(402mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)脲 519mg(得率: 61%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16(d,2H), 7.83(d,2H), 7.45-7.55(m,3H), 7.13-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 3.30(s,3H)。质谱
10 m/z : 426.03[M+1]。

例 37

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

15 步骤(1)~(4)与例30相同;

(5) 终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲的制备:

5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克(2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后加入 3-氯-4-三氟甲基苯基异氰酸酯(443mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反
20 应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化(MeOH/DCM: 2/98→10/90)得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲 535mg(得率: 60%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16(d,2H), 7.90(s,1H), 7.83(d,2H), 7.43-7.54(m,2H), 7.13-7.30 (m, 3H), 6.75 (m, 1H)。质谱
 m/z : 446.01[M+1, ^{35}Cl], 447.98[M+1, ^{37}Cl]。

25

例 38

1、一般实验条件: 与例 1 相同。

2、制备过程:

步骤(1)~(4)与例30相同;

30 (5)终产物 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲的制备:
5-(4-氨基苯基)咪唑[1,5-a]并吡啶-3-胺 0.448 克(2mmol)溶解于 DCM (25 mL), 然后加

入 2-氟-5-甲基苯基异氰酸酯(302mg, 2mmol), 所得溶液于室温搅拌 0.5-5 小时, 反应用 TLC 跟踪。反应完成后, 旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物采用硅胶柱层析纯化 (MeOH/DCM: 2/98→10/90) 得 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 510mg (得率: 68%)。其磁核共振和质谱的鉴定结果为: $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ 8.16(d, 2H), 7.83(d, 2H), 7.68(s, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H), 6.75 (m, 1H)。质谱 m/z : 376.06[M+1]。

效果例

1、本发明化合物对 VEGFR、FLT3、c-KIT 的生化半抑制浓度 (IC_{50}) 测试方法和条件:

10 本发明化合物针对三种酪氨酸激酶 (VEGFR、FLT3、c-KIT) 的半抑制浓度 (IC_{50}) 按照文献提供的 HTRF 方法测试 (Kolb, A. J.; Kaplita, P. V.; Hayes, D. J.; Park, Y.-W.; Pernell, C.; Major, J. S.; Mathis, G. *Drug Discovery Today* 1998, 3, 333-342): 肽底物 (Biotin-Ahx-AEEEEYFFLFA-amide) 的浓度为 4 μM 、三磷酸腺苷 (ATP) 的浓度为 1 mM、相应的激酶及脲类化合物抑制剂于如下溶液中室温反应 1 小时: 50 mM Hepes/NaOH

15 pH 7.5, 10 mM MgCl_2 , 2 mM MnCl_2 , 2.5 mM DTT, 0.1 mM orthovanadate, and 0.01% bovine serum albumin。本发明化合物抑制剂按 3.2 nM to 50 μM 的最终浓度用 5% DMSO 作为共溶剂加入 96 孔板的孔中。反应用下面方法停止: 10 μM 每孔的 0.5 M EDTA, 然后用含 streptavidin-allophycocyanin (prozyme; 1.1 $\mu\text{g/mL}$) 及 PT66 antibody europium cryptate (Cis-Bio; 0.1 $\mu\text{g/mL}$)。读板方法: 加入检测试剂 1-4 小时后, 用 Packard

20 Discovery 仪器测试荧光 (665 到 615 的比例)。检测的信噪比介于 10-15 之间。半抑制浓度为至少两次测试的平均值。实施例 1~38 所得的化合物的 VEGFR、FLT3、c-KIT 的生化半抑制浓度 (IC_{50}) 结果如表 4 所示。

表 4

序号	VEGFR2 IC_{50} , nM	FLT3 IC_{50} , nM	c-KIT IC_{50} , nM
例 1 化合物	71	53	47
例 2 化合物	9	21	13
例 3 化合物	13	17	24
例 4 化合物	71	59	156
例 5 化合物	65	170	210
例 6 化合物	80	152	48
例 7 化合物	23	19	25
例 8 化合物	69	50	84
例 9 化合物	82	44	73
例 10 化合物	17	20	9
例 11 化合物	8	23	15

例 12 化合物	370	43	79
例 13 化合物	41	27	15
例 14 化合物	74	17	68
例 15 化合物	34	11	63
例 16 化合物	13	124	53
例 17 化合物	157	73	126
例 18 化合物	122	37	102
例 19 化合物	11	18	8
例 20 化合物	138	69	123
例 21 化合物	231	44	35
例 22 化合物	109	54	178
例 23 化合物	12	202	75
例 24 化合物	8	9	21
例 25 化合物	8	28	31
例 26 化合物	28	37	42
例 27 化合物	72	42	35
例 28 化合物	13	27	32
例 29 化合物	67	73	92
例 30 化合物	12	21	17
例 31 化合物	35	125	79
例 32 化合物	8	31	25
例 33 化合物	63	92	87
例 34 化合物	17	28	34
例 35 化合物	15	20	29
例 36 化合物	27	143	58
例 37 化合物	14	41	27
例 38 化合物	19	32	32

从表 4 可以看出, 本发明化合物对 VEGFR、FLT3、c-KIT 有很好的抑制作用, 生化半抑制浓度(IC₅₀)大部分都小于 100nM, 其中 1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲、

5 1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲、1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)

10 脲、1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲、1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲、1-[4-(3-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲、1-[4-(3-氨基咪唑[1, 5-a]

并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲、1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲、1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲、1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲和1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲对

5 对 VEGFR、FLT3、c-KIT 的 IC_{50} 都小于 50nM。

2、本发明化合物对结肠癌肿瘤生长的抑制作用

(1) 实验用药:

实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲

10 实施例 24 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲

实施例 32 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲

(2) 实验方法: 常规复苏人结肠癌细胞株 Colo205, 用含 10%新鲜小牛血清的 DMEM
15 培养基, 37℃、5% CO₂ 培养, 至对数生长期后收集细胞, 用预热至 37℃的生理盐水调整细胞数至 $1 \times 10^7/\text{ml}$, 立即接种至 32 只准备好的 6~8 周龄的 BALB/c 裸鼠左腋下, 每只小鼠皮下注射 0.2ml (约 2.0×10^6 细胞/只)。继续饲养 15 天至皮下可见明显的肿瘤块形成, 用游标尺测量肿瘤体积长径和短径, 计算肿瘤体积为给药前肿瘤体积。按肿瘤体积大小随机分为模型组、高 (20mg/kg)、中 (10mg/kg)、低剂量组 (5mg/kg),
20 每组 8 只, 雌雄各半。并按剂量灌胃给药, 连续 12 天。分别在给药后第 4、7、12 天测量肿瘤长径和短径, 计算瘤体积和抑瘤率。肿瘤体积 = $\pi/6 \times (\text{长径} \times \text{短径}^2)$ 。肿瘤抑瘤率 = (模型组平均体积 - 给药组平均体积) / 模型组平均体积 $\times 100\%$ 。

(3) 实验结果:

25 表 5 实施例 2 目标化合物灌胃给药对人结肠癌 Colo205 细胞裸鼠皮下移植瘤体积和抑瘤率的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例 数	给药前		给药 4 天后		给药 7 天后		给药 12 天后	
			肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)
模型组	—	8	175±23	—	225±29	—	408±57	—	712±53	—
低剂量组	5	8	183±18	—	222±21	1.3	362±62	11.3	561±55*	21.2
中剂量组	10	8	172±16	—	182±20*	19.1	251±22**	38.5	368±26**	48.3
高剂量组	20	8	178±20	—	180±17*	20.0	188±13**	53.9	263±31**	63.1

与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01.

从表 5 可以看出,与模型组比较,实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲给药后 4 天,中、高剂量口服对人结肠癌 Colo205 细胞 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤有明显的抑制作用,抑瘤率分别为 19.1%和 20.0% (P<0.05); 给药 7 天中、高剂量组的抑制率分别为 38.5%和 53.9%(P<0.01); 给药 12 天后、高剂量组的抑制率分别达 46.9%和 63.1%(P<0.01)。低剂量组的抑制率虽然相对较低,但也有明显的抑制作用,抑制率为 21.2% (P<0.05),充分表明该化合物具有明显的抑制结肠癌生长的作用。

表 6 实施例 24 目标化合物灌胃给药对人结肠癌 Colo205 细胞裸鼠皮下移植瘤体积和抑瘤率的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例数	给药前		给药 4 天后		给药 7 天后		给药 12 天后	
			肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)
模型组	—	8	197±39	—	247±40	—	430±58	—	761±62	—
低剂量组	5	8	188±23	—	228±35	7.7	351±39	18.4	574±53*	24.6
中剂量组	10	8	190±37	—	207±29*	16.2	282±31**	34.4	381±34**	49.9
高剂量组	20	8	201±41	—	203±35*	17.8	221±29**	48.6	282±27**	62.9

与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01.

从表 6 可以看出,与模型组比较,实施例 24 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲给药后 4 天,中、高剂量口服对人结肠癌 Colo205 细胞 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤有明显的抑制作用,抑瘤率分别为 16.2%和 17.8% (P<0.05); 给药 7 天中、高剂量组的抑制率分别为 34.4%和 48.6%(P<0.01); 给药 12 天后、高剂量组的抑制率分别达 49.9%和 62.9%(P<0.01)。低剂量组的抑制率虽然相对较低,但也有明显的抑制作用,抑制率为 24.6% (P<0.05),充分表明该化合物具有明显的抑制结肠癌生长的作用。

表 7 实施例 32 目标化合物灌胃给药对人结肠癌 Colo205 细胞裸鼠皮下移植瘤体积和抑瘤率的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例数	给药前		给药 4 天后		给药 7 天后		给药 12 天后	
			肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)
模型组	—	8	187±21	—	238±27	—	420±34	—	737±61	—
低剂量组	5	8	201±27	—	231±30	2.9	359±36	14.5	558±57*	24.3
中剂量组	10	8	197±17	—	210±20*	11.8	297±28**	29.3	307±26**	58.3
高剂量组	20	8	190±22	—	199±17*	16.4	217±22**	48.3	290±27**	60.7

与模型组比较, *P<0.05, **P<0.01.

从表 7 可以看出,与模型组比较,实施例 32 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲给药后 4 天,中、高剂量口服对人结肠癌 Colo205 细胞 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤有明显的抑制作用,抑瘤率分别为 11.8%和 16.4% ($P<0.05$); 给药 7 天中、高剂量组的抑制率分别为 29.3%和 48.3% ($P<0.01$); 给药 12 天后、高剂量组的抑制率分别达 58.3%和 60.7% ($P<0.01$)。低剂量组的抑制率虽然相对较低,但也有明显的抑制作用,抑制率为 24.3% ($P<0.05$),充分表明该化合物具有明显的抑制结肠癌生长的作用。

3、本发明化合物对胃癌肿瘤生长的抑制作用

(1) 实验用药:

实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲

(2) 实验方法: 常规复苏人胃癌细胞株 HS-746T, 用含 10%新鲜小牛血清的 DMEM 培养基, 37℃、5% CO₂ 培养, 至对数生长期后收集细胞, 用预热至 37℃的生理盐水调整细胞数至 $1 \times 10^7/\text{ml}$, 立即接种至 32 只准备好的 6~8 周龄的 BALB/c 裸鼠左腋皮下, 每只小鼠皮下注射 0.2ml (约 2.0×10^6 细胞/只)。继续饲养 15 天至皮下可见明显的肿瘤块形成, 用游标尺测量肿瘤体积长径和短径, 计算肿瘤体积为给药前肿瘤体积。按肿瘤体积大小随机分为模型组、高 (20mg/kg)、中 (10mg/kg)、低剂量组 (5mg/kg), 每组 8 只, 雌雄各半。并按剂量灌胃给药, 连续 12 天。分别在给药后第 4、7、12 天测量肿瘤长径和短径, 计算瘤体积和抑瘤率。肿瘤体积 = $\pi/6 \times (\text{长径} \times \text{短径}^2)$ 。肿瘤抑瘤率 = $(\text{模型组平均体积} - \text{给药组平均体积}) / \text{模型组平均体积} \times 100\%$ 。

(3) 实验结果:

表 8 实施例 2 目标化合物灌胃给药对人胃癌 HS-746T 细胞裸鼠皮下移植瘤体积和抑瘤率的影响

组别	剂量 (mg/kg)	例 数	给药前		给药 4 天后		给药 7 天后		给药 12 天后	
			肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)	肿瘤体积 (mm ³)	抑瘤率 (%)
模型组	—	8	189±25	—	235±31	—	432±63	—	733±63	—
低剂量组	5	8	173±18	—	227±23	3.4	385±62	10.9	576±58*	22.6
中剂量组	10	8	182±20	—	208±30*	11.5	289±23**	33.1	389±36**	46.9
高剂量组	20	8	178±2	—	198±2	15.7	209±15*	51.9	279±31*	61.9
			9		8*		*		*	

与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

从表 8 可以看出,与模型组比较,实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲给药后 4 天,中、高剂量口服对人胃癌 HS-746T 细胞 BALB/c 裸鼠皮下移植瘤有明显的抑制作用,抑瘤率分别为 11.5%和 15.7% (P<0.05); 给药 7 天中、高剂量组的抑制率分别为 33.1%和 51.9%(P<0.01); 给药 12 天后、高剂量组的抑制率分别达 46.9%和 61.9%(P<0.01)。低剂量组的抑制率虽然相对较低,但也有明显的抑制作用,抑制率为 22.3% (P<0.05),充分表明该化合物具有明显的抑制胃癌生长的作用。

应用例

10

例 1: 滴丸 (剂量: 25mg/粒)

【制剂处方】

实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 2.5g

15 聚乙二醇 6000 (PEG6000) 6g

聚乙二醇 400 (PEG400) 1g

甘油 0.5 g

共制 100 粒, 每粒含该化合物 25 mg。

【制备方法】

20 称取该化合物 2.5g, 5ml 无水乙醇溶解 (37℃), 备用。另取 PEG6000 于 80℃水浴溶解后混入 PEG400, 接搅匀。保温, 缓慢加入备好的化合物乙醇溶液, 边加边搅, 使其充分混匀并无醇味, 加入甘油, 趁热采用纱布过滤, 置贮液瓶中, 80℃保温下, 用管口内、外径分别为 9.0mm、9.8mm 的滴管滴制, 滴速 80 滴/min, 滴入液体石蜡 (外层为冰水浴) 冷却液中, 冷凝成丸, 用毛边纸吸去粘附的液体石蜡, 即得 (每粒 0.1 g),

25 质检、包装, 即得。

【用法用量】

每次 1 片, 每日 3 次。

【适用人群】

适用各种肿瘤患者。

例 2：滴丸（剂量：50mg/粒）

【制剂处方】

- 5 实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 5g
- 聚乙二醇 6000 (PEG6000) 12g
- 聚乙二醇 400 (PEG400) 2g
- 甘油 1g
- 10 共制 100 粒，每粒含该化合物 50mg。

【制备方法】

- 称取该化合物 5g，10ml 无水乙醇溶解（37℃），备用。另取 PEG6000 于 80℃水浴溶解后混入 PEG400，接搅匀。保温，缓慢加入备好的化合物乙醇液，边加边搅，使其充分混匀并无醇味，加入甘油，趁热采用纱布过滤，置贮液瓶中，80℃保温下，用管口
- 15 内、外径分别为 18.0mm、19.6mm 的滴管滴制，滴速 40 滴/min，滴入液体石蜡（外层为冰水浴）冷却液中，冷凝成丸，用毛边纸吸去粘附的液体石蜡，即得（每 0.2g），质检、包装，即得。

【用法用量】

每次 1 片，每日 3 次。

- 20 【适用人群】

适用各种肿瘤患者。

例 3：片剂（剂量：25mg/片）

【制剂处方】

- 25 实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 2.5 g
- 聚维酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP) 7.5g

微晶纤维素 10g
麦子淀粉 13g
滑石粉 1g

共制 100 片，每片含该化合物 25 mg。

5 **【制备方法】**

称取该化合物 2.5g，球磨成极细粉，备用。取 PVP 水浴加热（80℃）溶解，加入备好的化合物细粉，搅匀，再加入微晶纤维素、麦子淀粉，加入适量无水乙醇制软材，用 14 目筛制粒后，置 70-80℃干燥后于 12 目筛整粒，加入滑石粉，压片（0.25g/片），质检，即得。

10 **【用法用量】**

每次 1 片，每日 3 次。

【适用人群】

适用各种肿瘤患者。

15 例 4：片剂（剂量：50mg/片）

【制剂处方】

实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 5g

聚维酮（polyvinylpyrrolidone, PVP） 10g

20 微晶纤维素 1g
麦子淀粉 13g
滑石粉 1g

共制 100 片，每片含该化合物 50mg。

【制备方法】

25 称取该化合物 5g，球磨成极细粉，备用。取 PVP 水浴加热（80℃）溶解，加入备好的化合物细粉，搅匀，再加入微晶纤维素、麦子淀粉，加入适量无水乙醇制软材，用 14 目筛制粒后，置 70-80℃干燥后于 12 目筛整粒，加入滑石粉，压片（0.3g/片），质

检, 即得。

【用法用量】

每次 1 片, 每日 3 次。

【适用人群】

5 适用各种肿瘤患者。

例 5: 胶囊剂

【制剂处方】

实施例 2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1, 5-a]并吡啶-8-基) 苯基]-3-(2-氟-5-甲
10 基苯基) 脲 2.5 g

麦子淀粉 12g

10%淀粉浆 适量

食用色素 适量

共制成硬胶囊剂 100 粒, 每粒含该化合物 25 mg。

15 **【制备方法】**

取该化合物研成细粉, 过 80 目筛, 备用; 取 10%淀粉浆加入少量食用橘黄(最大用量为万分之一)制成黄糊; 将备好的化合物细粉与麦子淀粉混匀后加入黄糊, 制软材后, 过 14 目尼龙筛制粒, 于 70℃干燥至水分 3%以下, 整粒后填入空胶囊中即得(5 号胶囊, 每粒 0.1 g), 质检、包装, 即得。

20 **【用法用量】**

每次 1 粒, 每日 3 次。

【适用人群】

适用各种肿瘤患者。

25

例 6: 胶囊剂

【制剂处方】

实施例2 目标化合物 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲 5 g

麦子淀粉 19g

10%淀粉浆 适量

5 食用色素 适量

共制成硬胶囊剂 100 粒，每粒含该化合物 50 mg。

【制备方法】

取该化合物研成细粉，过 80 目筛，备用；取 10%淀粉浆加入少量食用橘黄(最大用量为万分之一)制成黄糊；将备好的化合物细粉与麦子淀粉混匀后加入黄糊，制软材后，
10 过 14 目尼龙筛制粒，于 70℃干燥至水分 3%以下，整粒后填入空胶囊中即得(4 号胶囊，每粒 0.25 g)，质检、包装，即得。

【用法用量】

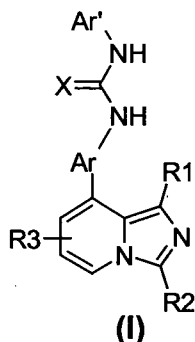
每次 1 粒，每日 3 次。

【适用人群】

15 适用各种肿瘤患者。

权利要求

1、一种咪唑并吡啶类化合物，该化合物的分子结构如式 I 所示；



5 其中，

R1 和 R2 分别独立地表示：

(1) 氢；或者

(2) 氨基或 C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基；或者

(3) C₁₋₁₂ 烷基，羟基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 3-12 元饱和/部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R3 表示：

(1) 氢，氨基，羟基，氰基，卤素，硝基，羧基，巯基，或 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(2) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚磺基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的磺基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚磺基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的磺基取代的 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(3) 乙烯基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙烯基；或者

(4) 乙炔基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙炔基；或者

(5) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，C₁₋₁₂ 烷氧

基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基; 或者

(6) C_{1-12} 烷基取代的氨基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷氧基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基; 或者

(7) C_{1-12} 烷基取代的巯基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷氧基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基; 或者

(8) C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的

砷基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的亚砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的砷基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的砷基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基; 或者

(9) 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷氧基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的脒基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和杂环基;

X 表示氧, 硫, N-CN, 或 N-NO₂;

Ar 和 Ar' 分别独立地表示芳基或杂芳基, 或者芳环或杂芳环上的 1~4 个氢被 R₃、芳基或杂芳基取代的芳基或杂芳基。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R1 表示氢，R2 表示氨基。

3、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R1 表示氨基，R2 表示氢。

4、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 X 表示氧。

5、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 Ar 和 Ar' 分别独立地表示苯环，吡啶，吡啶酮，四氢吡啶酮，咪啶，吡嗪，哒嗪，咪唑，噻唑，噻吩，呋喃，吡咯，氮杂吡咯，苯并咪唑，吡咯啉，或吡啶酮中的任何一种，或者苯环或杂环上的 1~4 个氢被 R3、芳基或杂芳基取代的苯环，吡啶，吡啶酮，四氢吡啶酮，咪啶，吡嗪，哒嗪，咪唑，噻唑，噻吩，呋喃，吡咯，氮杂吡咯，苯并咪唑，吡咯啉，或吡啶酮中的任何一种。

6、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R1 表示氢或氨基，R2 表示氢或氨基，X 表示氧，Ar 表示苯环，Ar' 表示苯环或者被 1~2 个相同或不同基团取代的苯环，所述的基团是卤素，甲基，甲氧基，卤素取代的甲基或甲氧基。

7、如权利要求 6 所述的化合物，其特征在于该化合物是：

- (1) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲，
- (2) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲，
- 15 (3) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲，
- (4) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲，
- (5) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲，
- (6) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲，
- (7) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲，
- 20 (8) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲，
- (9) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲，
- (10) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲，
- (11) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲，
- (12) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲，
- 25 (13) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲，
- (14) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲，
- (15) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲，
- (16) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲，
- (17) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲，

(18) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲,

(19) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,

(20) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲,

(21) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲,

5 (22) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲,

(23) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲,

(24) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)

脲,

(25) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)

10 脲,

(26) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲,

(27) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲,

(28) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲,

(29) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)

15 脲,

(30) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲,

(31) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲,

(32) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,

(33) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲,

20 (34) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲,

(35) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲,

(36) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-甲基-4-三氟甲基苯基)

脲,

(37) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)

25 脲, 或

(38) 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲。

8、如权利要求7所述的化合物, 其特征在于该化合物是:

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲,

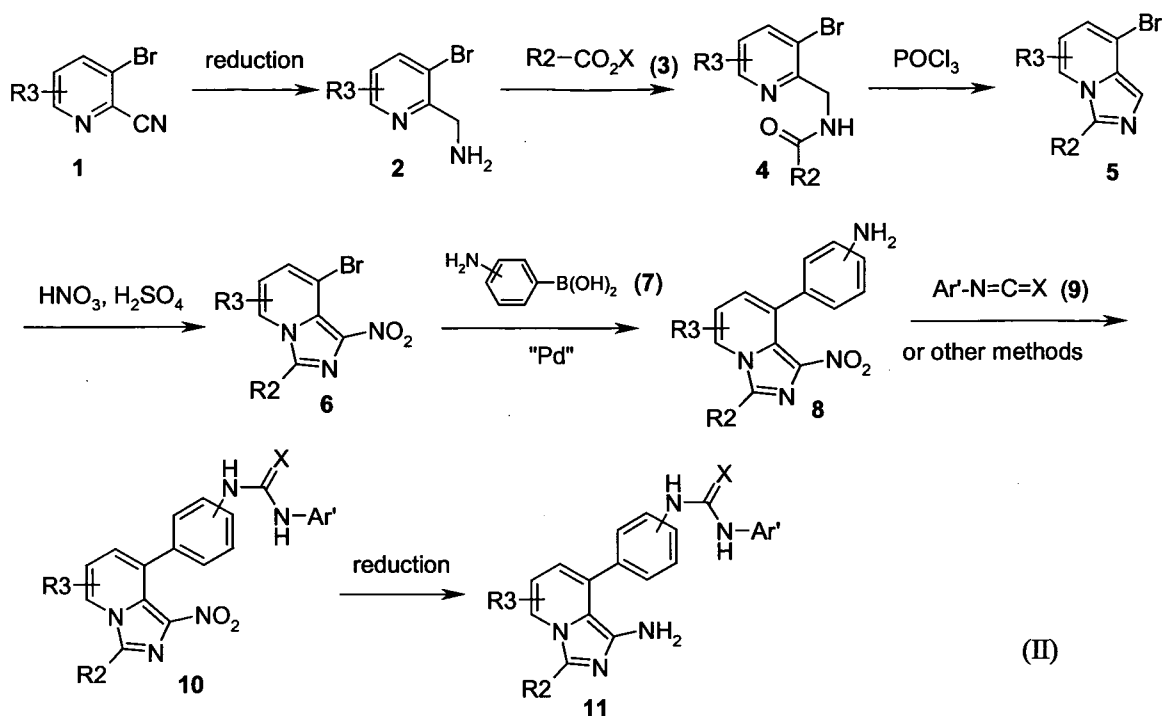
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲,

30 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲,

- 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲,
1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲,
5 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲,
1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲,
10 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲,
1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,
1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲,
1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲,
1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(3-氯-4-三氟甲基苯基)脲, 或
15 1-[4-(3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-5-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲。

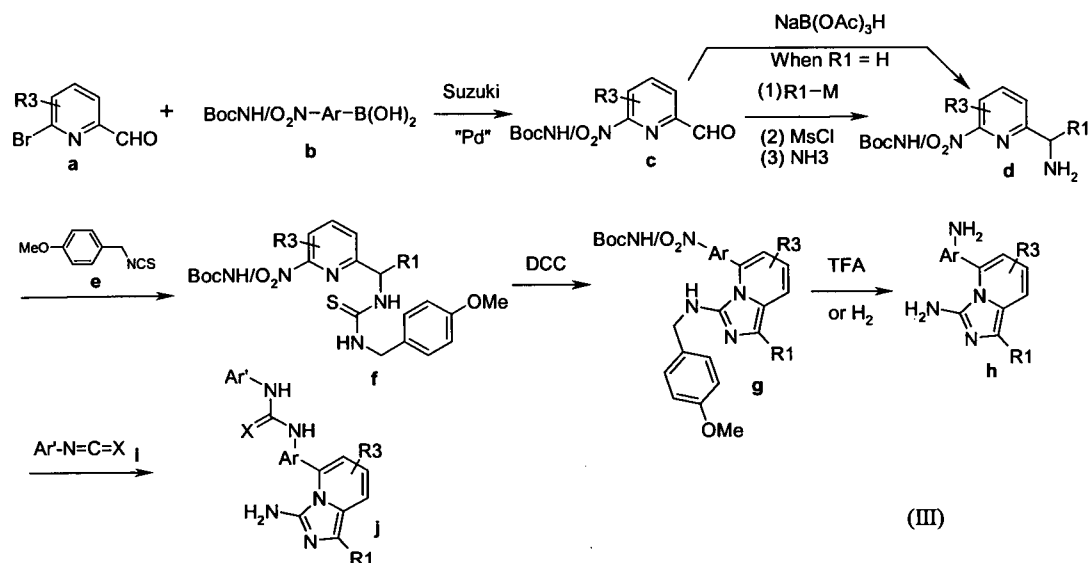
9、一种咪唑并吡啶类化合物, 该化合物为权利要求 1~8 之一所述的化合物的消旋体或对映异构体。

10、一种 1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶类化合物的合成方法, 该方法由式 II 所示的步骤组成。



其中, 化合物 11 等同于当式 I 中的 R1 为 氨基时的化合物。

11、一种 3-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶类化合物的合成方法, 该方法由式 III 所示的步骤组成。



其中, 化合物 j 等同于当式 I 中的 R2 为氨基时的化合物。

12、权利要求 1~9 之一所述的化合物在制备因激酶活性异常增高引起的疾病的药物中的应用, 其中所述的激酶为血管内皮生长因子受体 2、Flt3 或 c-Kit。

13、如权利要求 12 所述的应用, 其特征在于所述的疾病是癌症。

14、如权利要求 13 所述的应用, 其特征在于所述的癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、

皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、
5 肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经中枢系统(CNS)赘生物、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、胃肠间质肿瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、神经内分泌胶肿瘤、小细胞肺癌、肥大细胞增多症、神经胶质瘤、肉瘤或淋巴瘤。

15、如权利要求 14 所述的应用，其特征在于所述的癌症是胃癌或结肠癌。

16、一种治疗由因激酶活性异常增高引起的疾病的药物，该药物主要由式 I 所示的
10 化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂合物或前药与药学上可接受的辅料组成。

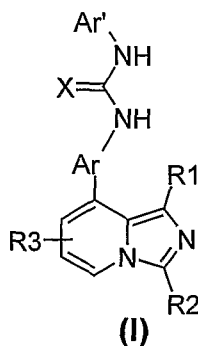
17、如权利要求 16 所述的药物，其特征在于该药物还含有抗细菌剂、抗真菌剂、抗微生物剂、维生素和抗肿瘤药物中的一种或多种。

18、如权利要求 16 所述的药物，其特征在于所述的药物是：

- (1) 口服剂：片剂、胶囊、糖浆、凝胶、丸剂或口服液；
- 15 (2) 注射剂：无菌溶液、悬浮液或乳剂；
- (3) 肛塞剂：栓剂或凝胶剂；
- (4) 鼻孔吸入剂：喷雾剂或气雾剂。

经修改的权利要求
国际局收到日：2009年5月11日 (11.05.2009)

1、一种新的咪唑并吡啶类化合物，该化合物分子结构如式 I 所示化合物，



5 其中，

R1 表示氨基或 C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基；

R2 表示：

(1) 氢；或者

(2) C₁₋₁₂ 烷基，羟基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 3-12 元饱和/部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基；

R3 表示：

(1) 氢，氨基，羟基，氰基，卤素，硝基，羧基，巯基，或 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(2) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的 C₁₋₁₂ 烷基；或者

(3) 乙烯基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙烯基；或者

(4) 乙炔基，或 C₁₋₁₂ 烷基取代的乙炔基；或者

(5) 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷氧基，C₁₋₁₂ 烷氧

基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷氧基; 或者

(6) C_{1-12} 烷基取代的氨基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷氧基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的氨基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的氨基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的氨基; 或者

(7) C_{1-12} 烷基取代的巯基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷氧基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的巯基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的巯基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的亚砷基取代的巯基, C_{1-12} 烷基取代的砷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基羰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的脲基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的羰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, C_{0-12} 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基, 或 C_{0-12} 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C_{1-12} 烷基取代的巯基; 或者

(8) C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷基取代的砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的亚砷基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基、巯基取代的 C_{1-12} 烷基取代的砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的亚砷基, C_{1-12} 烷氧基取代的砷基,

C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的亚砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, 3-12 元饱和或部分饱和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基, C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的亚砷基,
5 C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的砷基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的亚砷基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基,
10 C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基, C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基, 或 C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基; 或者

(9) 3-12 元饱和或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、羧基或巯基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和
15 或部分饱和杂环基, C₁₋₁₂ 烷氧基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, 3-12 元饱和或部分饱和和杂环取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的巯基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的亚砷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₁₋₁₂ 烷基取代的砷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基羰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基亚磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的氨基磺酰基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的脒基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的羰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12
20 元饱和或部分饱和和杂环基, C₀₋₁₂ 烷基取代的亚磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基, 或 C₀₋₁₂ 烷基取代的磺酰基氨基取代的 C₁₋₁₂ 烷基取代的 3-12 元饱和或部分饱和和杂环基;
25

X 表示氧, 硫, N-CN, 或 N-NO₂;

Ar 和 Ar' 分别独立地表示芳基或杂芳基, 或者芳环或杂芳环上的 1~4 个氢被 R₃、
30 芳基或杂芳基取代的芳基或杂芳基。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R2 表示氢。

3、(删除)

4、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 X 表示氧。

5、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 Ar 和 Ar' 分别独立地表示苯环，吡啶，吡啶酮，四氢吡啶酮，咪啶，吡嗪，哒嗪，咪唑，噻唑，噻吩，呋喃，吡咯，氮杂吡咯，苯并咪唑，吡啶啉，或吡啶酮中的任何一种，或者苯环或杂环上的 1~4 个氢被 R3、芳基或杂芳基取代的苯环，吡啶，吡啶酮，四氢吡啶酮，咪啶，吡嗪，哒嗪，咪唑，噻唑，噻吩，呋喃，吡咯，氮杂吡咯，苯并咪唑，吡啶啉，或吡啶酮中的任何一种。

6、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于 R1 表示氨基，R2 表示氢，X 表示氧，Ar 表示苯环，Ar' 表示苯环或者被 1~2 个相同或不同基团取代的苯环，所述的基团是卤素，甲基，甲氧基，卤素取代的甲基或甲氧基。

7、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于该化合物是：

- (1) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-苯基脲，
- (2) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲，
- 15 (3) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲，
- (4) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟-4-甲基苯基)脲，
- (5) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基-5-氟苯基)脲，
- (6) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟苯基)脲，
- (7) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲，
- 20 (8) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟苯基)脲，
- (9) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-甲基苯基)脲，
- (10) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲，
- (11) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲，
- (12) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氯苯基)脲，
- 25 (13) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲，
- (14) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氯苯基)脲，
- (15) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲，
- (16) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-溴苯基)脲，
- (17) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-溴苯基)脲，

- (18) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲基苯基)脲,
(19) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,
(20) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲基苯基)脲,
(21) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-三氟甲氧基苯基)脲,
5 (22) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲氧基苯基)脲,
(23) 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-三氟甲氧基苯基)脲,
(24) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)

脲,

- (25) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)

10 脲,

- (26) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲,
(27) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲,
(28) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲, 或
(29) 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)

15 脲。

8、如权利要求7所述的化合物,其特征在于该化合物是:

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氟苯基)脲,

20 1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-甲基苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-溴苯基)脲,

1-[4-(1-氨基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-三氟甲基苯基)脲,

25 1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(2-氟-5-甲基苯基)脲,

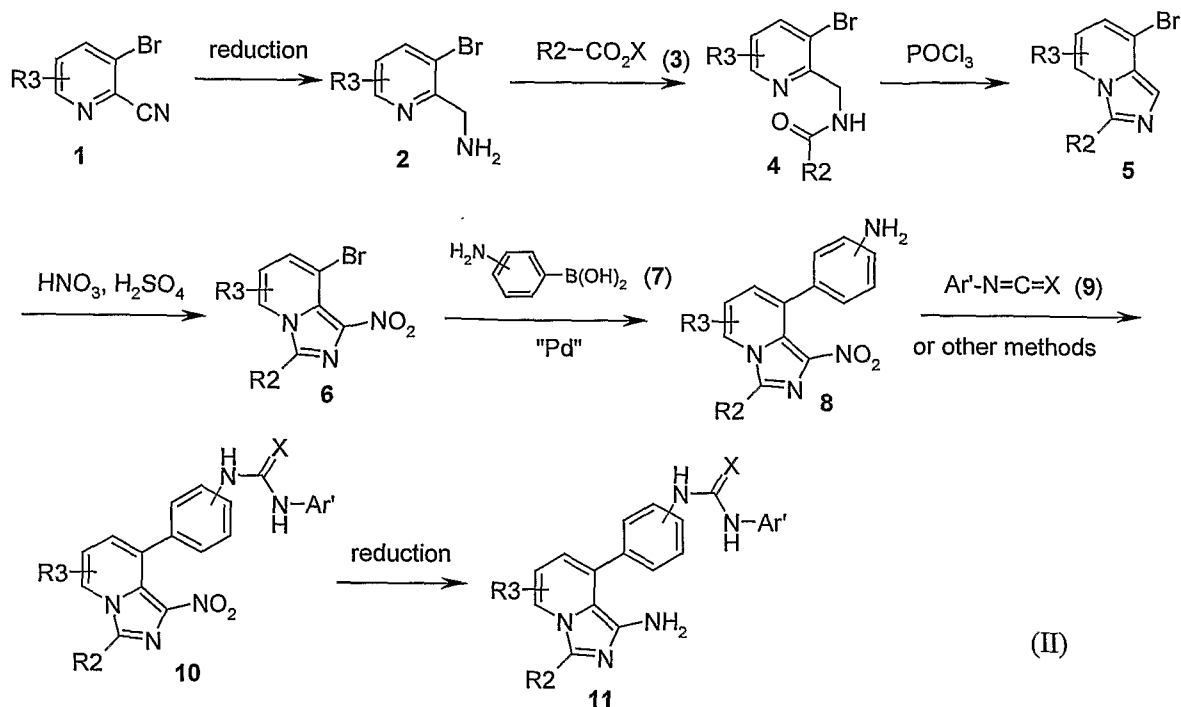
1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(4-氟-3-甲基苯基)脲,

1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-甲基苯基)脲, 或

1-[4-(1-氨基-3-甲基咪唑[1,5-a]并吡啶-8-基)苯基]-3-(3-氯苯基)脲。

9、权利要求1~8之一所述的化合物的消旋体或对映异构体。

30 10、权利要求1~8之一所述化合物的合成方法,该方法由式II所示的步骤组成。



11、(删除)

12、权利要求 1~9 之一所述的化合物在制备因激酶活性异常增高引起的疾病的药物中的应用，其中所述的激酶为血管内皮生长因子受体 2、Flt3 或 c-Kit。

13、如权利要求 12 所述的应用，其特征在于所述的疾病是癌症。

14、如权利要求 13 所述的应用，其特征在于所述的癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、阴户癌、何杰金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经中枢系统(CNS)赘生物、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤、垂体腺瘤、胃肠间质肿瘤、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、神经内分泌胶肿瘤、小细胞肺癌、肥大细胞增多症、神经胶质瘤、肉瘤或淋巴瘤。

15、如权利要求 14 所述的应用，其特征在于所述的癌症是胃癌或结肠癌。

16、一种治疗由因激酶活性异常增高引起的疾病的药物，该药物主要由权利要求 1~9 之一所述的化合物或其在药学上可接受的盐、溶剂合物或前药与药学上可接受的辅料组成。

17、如权利要求 16 所述的药物，其特征在于该药物还含有抗菌剂、抗真菌剂、抗微生物剂、维生素和抗肿瘤药物中的一种或多种。

18、如权利要求 16 所述的药物，其特征在于所述的药物是：

(1) 口服剂：片剂、胶囊、糖浆、凝胶、丸剂或口服液；

5 (2) 注射剂：无菌溶液、悬浮液或乳剂；

(3) 肛塞剂：栓剂或凝胶剂；

(4) 鼻孔吸入剂：喷雾剂或气雾剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D, A61K, A61P

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

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

CNPAT (Cprs), CNKI Full-Text database(CN), WPI, EPODOC, PAJ, TXTWO1, TXTEP1, TXTGB1, EMBASE, CA, STN:
imidazopyridin, urea, kinase, cancer etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1390220 A (ABBOTT AG [DE]) 08 Jan. 2003 (08.01.2003) see claims 1, 40, 43, 54, 55, 57, 72, description page 47 lines 15-28, page 55 lines 24-27, page 56 lines 25-31, page 58-page 64 line 11.	1-9, 12-18
X	US 4728645A (CIBAGEIGY CORP [US]) 01 Mar. 1998 (01.03.1988) see description column 14 (a), column 16 (a), column 23 lines 34-68, column 25 lines 6-40, column 30 line 67-column 31 line 6.	10
A	CN 1599738A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO [US]) 23 Mar. 2005 (23.03.2005) see the whole document.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 Nov. 2008 (20.11.2008)

Date of mailing of the international search report
18 Dec. 2008 (18.12.2008)

Name and mailing address of the ISA/CN
The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088
Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

XIAO, Ying

Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000517

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1390220A	08.01.2003	WO0119828A2	22.03.2001
		AU7491400A	17.04.2001
		NO20021329A	21.05.2002
		BRPI0014075A	16.07.2002
		CZ20020934A3	17.07.2002
		KR20020063854A	05.08.2002
		EP1268481A2	02.01.2003
		JP2003509427T	11.03.2003
		ZA200202122A	27.08.2003
		SK3792002A3	11.09.2003
		NZ517759A	30.04.2004
		HU0303363A2	28.07.2004
		MXPA02002938A	01.01.2005
		US7071199B1	04.07.2006
		INMUMNP200200302E	12.01.2007
		EP1268481B1	12.12.2007
		DE60037455E	24.01.2008
		ES2299434T3	01.06.2008
US4728645A	01.03.1988	NONE	
CN1599738A	23.03.2005	WO03050118A1	19.06.2003
		AU2002345615A1	23.06.2003
		EP1451187A1	01.09.2004
		BRPI0214999A	28.12.2004
		NO20042755A	29.06.2004
		KR20040105694A	16.12.2004
		KR20040105695A	16.12.2004
		KR20040105696A	16.12.2004
		JP2005511745T	28.04.2005
		CN1599739A	23.03.2005
		CN1599740A	23.03.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2008/000517

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		MXPA04005363A	01.11.2004
		INCHENP200401222E	10.02.2006
		NZ532927A	30.06.2006
		ZA200405334A	27.12.2006
		CN100372846C	05.03.2008
		CN100387597C	14.05.2008
		CN101220028A	16.07.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2008/000517

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01) i

A61K31/437 (2006.01) i

A61K 9/02 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 9/107 (2006.01) i

A61K 9/12 (2006.01) i

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2008/000517**A. 主题的分类**

见附加页

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT (Cprs), CNKI 全文数据库 (CN), WPI, EPODOC, PAJ, TXTWO1, TXTEP1, TXTGB1, EMBASE, CA, STN: 唑啉并吡啶, imidazopyridin, 脲, urea, 激酶, kinase, 癌, cancer 等.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1390220 A (艾博特股份有限两合公司) 08.1 月 2003 (08.01.2003) 见权利要求 1, 40, 43, 54, 55, 57, 72, 说明书第 47 页第 15 行至第 28 行, 第 55 页第 24 行至第 27 行, 第 56 页第 25 行至第 31 行, 第 58 页至第 64 页第 11 行。	1-9, 12-18
X	US4728645A (CIBA GEIGY CORP [US]) 01.3 月 1998 (01.03.1988) 见说明书第 14 栏(a), 第 16 栏(a), 第 23 栏第 34 行至第 68 行, 第 25 栏第 6 行至第 40 行, 第 30 栏第 67 行至第 31 栏第 6 行。	10
A	CN1599738A (3M 创新有限公司) 23. 3 月 2005 (23.03.2005) 见全文。	1-18

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期
20.11 月 2008 (20.11.2008)国际检索报告邮寄日期
18.12 月 2008 (18.12.2008)中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088
传真号: (86-10)62019451受权官员
肖瑛
电话号码: (86-10) **62411195**

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2008/000517

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1390220A	08.01.2003	WO0119828A2	22.03.2001
		AU7491400A	17.04.2001
		NO20021329A	21.05.2002
		BRPI0014075A	16.07.2002
		CZ20020934A3	17.07.2002
		KR20020063854A	05.08.2002
		EP1268481A2	02.01.2003
		JP2003509427T	11.03.2003
		ZA200202122A	27.08.2003
		SK3792002A3	11.09.2003
		NZ517759A	30.04.2004
		HU0303363A2	28.07.2004
		MXPA02002938A	01.01.2005
		US7071199B1	04.07.2006
		INMUMNP200200302E	12.01.2007
		EP1268481B1	12.12.2007
		DE60037455E	24.01.2008
		ES2299434T3	01.06.2008
US4728645A	01.03.1988	无	
CN1599738A	23.03.2005	WO03050118A1	19.06.2003
		AU2002345615A1	23.06.2003
		EP1451187A1	01.09.2004
		BRPI0214999A	28.12.2004
		NO20042755A	29.06.2004
		KR20040105694A	16.12.2004
		KR20040105695A	16.12.2004
		KR20040105696A	16.12.2004
		JP2005511745T	28.04.2005
		CN1599739A	23.03.2005
		CN1599740A	23.03.2005
		MXPA04005363A	01.11.2004
		INCHENP200401222E	10.02.2006
		NZ532927A	30.06.2006
		ZA200405334A	27.12.2006
		CN100372846C	05.03.2008
		CN100387597C	14.05.2008
		CN101220028A	16.07.2008

A. 主题的分类

C07D471/04 (2006.01) i

A61K31/437 (2006.01) i

A61K 9/02 (2006.01) i

A61K 9/08 (2006.01) i

A61K 9/107 (2006.01) i

A61K 9/12 (2006.01) i

A61K 9/20 (2006.01) i

A61K 9/48 (2006.01) i

A61P35/00 (2006.01) i