



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102675305 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 19

(21) 申请号 201110056076. 2

A61P 35/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 03. 08

(71) 申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 201203 上海市浦东新区张江祖冲之路
555 号

(72) 发明人 龙亚秋 曹斌 谢欣 魏巍

(74) 专利代理机构 北京金信立方知识产权代理
有限公司 11225

代理人 朱梅 鲁云博

(51) Int. Cl.

C07D 471/04(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 31/18(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

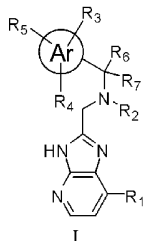
权利要求书 8 页 说明书 45 页

(54) 发明名称

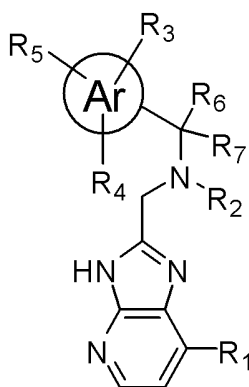
一类咪唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明公开了如下结构式 I 所示的 2,7- 取代的 3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药和或其水合物及其药物组合物, 以及该类化合物的制备方法。该类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药和或其水合物及其药物组合物可作为 CXCR4 的拮抗剂, 用于治疗或预防与 CXCR4 受体激活有关的疾病。



1. 一种结构式 I 所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物：



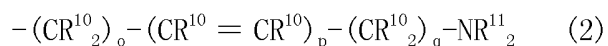
I

式 I 中，

Ar 为 C_6-C_{12} 芳基或 5 到 12 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

R_1 为氢、氨基或哌嗪基，其中所述氨基和哌嗪基为未取代或者被 1-2 个选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、3 到 8 元杂环烷基、 C_5-C_{10} 芳基和 5 到 10 元杂芳基中的取代基取代，其中所述的杂环烷基和杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、3 到 8 元杂环烷基、 C_5-C_{10} 芳基和 5 到 10 元杂芳基又非必须地被 1-2 个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的取代基所取代；

R_2 为 H、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基氨基、 $-R_8\text{Ay}$ 、 $-R_9\text{Het}$ ，或者为下式所示基团：



其中， R_8 和 R_9 各自独立的为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

Ay 为未取代的或被 1-3 个取代基取代的 C_5-C_{10} 芳基，所述的取代基选自下列原子或基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氨基、氨基 C_1-C_6 亚烷基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基和羟胺基；

Het 为未取代的或被 1-3 个取代基取代的 5 到 10 元杂芳基，所述的杂芳基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自下列原子或基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氨基、氨基 C_1-C_6 亚烷基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基和羟胺基；

p 为 0、1 或 2；

o 与 q 的和为 2-6；

r 为 1-6；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

R^{12} 为氨基、氰基、未取代或 C_1-C_3 烷基取代的杂环基或杂链基，所述杂链基为脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基、羟胺基、2-咪唑烷酮基或烟酰胺基，所述杂环基为含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子的 5 到 10 元杂脂环基或杂芳基，包括氮杂环丁烷基、吡

咯烷基、吡啶基、噻吩基、咪唑基或苯并咪唑基；

R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烷基氧基、 C_5-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基、氨基、 C_5-C_{10} 芳基氨基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_5-C_{10} 芳基、5 到 10 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基，其中，所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、卤素、 $-SR_{15}$ 、 $-OR_{15}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{15}R_{15}$ 、 $-NR_{15}COR_{15}$ 、 $-NR_{15}COOR_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{15}$ 、 $-COOR_{15}$ 、 $-COR_{15}$ 、 $-CONR_{15}R_{15}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-SO_2NR_{15}R_{15}$ 、 $-OR_{15}$ 和 $-OCOR_{15}$ ；

其中， R_{15} 各自独立地为氢或者未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、苯基、苄基、萘基、5 到 10 元芳香性杂环基或 4 到 7 元饱和杂环基，所述的杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-CN$ 和 $-CF_3$ ；

R_6 和 R_7 各自独立地为氢、 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烯基，或者 R_6+R_7 为 $=O$ ； R_3 和 R_6 非必须地连接形成 C_3-C_8 亚烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的结构通式 I 所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物，其特征在于，通式 I 中：

所述 Ar 为 C_6-C_{12} 的芳基或 5 到 12 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

所述 R_1 为氢、未取代或被 1-2 个 C_1-C_6 烷基取代的氨基或者未取代或被 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基，其中所述的 C_1-C_6 烷基又非必须地被 1-2 个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的取代基所取代；

所述 R_2 为 H、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或者为下式所示基团：



p 为 0、1 或 2；

o 与 q 的和为 2-6；

r 为 1-6；

其中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R^{12} 为氨基、氰基、未取代或 C_1-C_3 烷基取代的杂环基或杂链基，所述杂链基为脒基、羟基脒基、磺酰胺基、酰胺基或胍基，所述杂环基为吡啶基、噻吩基、咪唑基或苯并咪唑基；

所述 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烷基氧基、 C_5-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_5-C_{10} 芳基、5 到 10 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基，其中，所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ ；

所述 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烯基，或者 R_6+R_7 为 $=O$ ； R_3 和 R_6 非必须地连接形成 C_3-C_8 亚烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的结构通式 I 所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的

盐、酯、前药或水合物,其特征在于,通式 I 中:

所述 Ar 为 C₄-C₁₀ 的芳基或 5 到 10 元杂芳基,所述杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

所述 R₁ 为氢、未取代或被 1-2 个 C₁-C₃ 烷基取代的氨基或者未取代或被 C₁-C₃ 烷基取代的哌嗪基,其中所述的 C₁-C₃ 烷基又非必须地被 1-2 个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的取代基所取代;

所述 R₂ 为 H、C₁-C₃ 烷基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₃ 烯基、C₂-C₃ 炔基,或者为下式所示基团:



p 为 0、1 或 2;

o 与 q 的和为 2-4;

r 为 1-6;

其中, R¹⁰ 和 R¹¹ 各自独立地为氢;

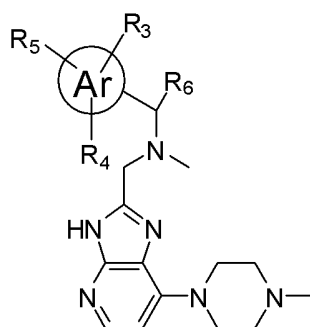
R¹² 为氨基、氰基、未取代或 C₁-C₃ 烷基取代的杂环基,所述杂环基为吡啶基、咪唑基或苯并咪唑基;

所述 R₃、R₄ 和 R₅ 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团: C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₂-C₄ 烯基、C₃-C₆ 环烷基、苄基、C₅-C₈ 芳基、5 到 8 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基,其中,所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子,所述的取代基选自: C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤素、-CF₃、-CN 和 -NO₂;

所述 R₆ 和 R₇ 各自独立地为氢、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烯基,或者 R₆+R₇ 为 =O;

所述 R₃ 和 R₆ 非必须地连接形成 C₃-C₆ 亚烷基。

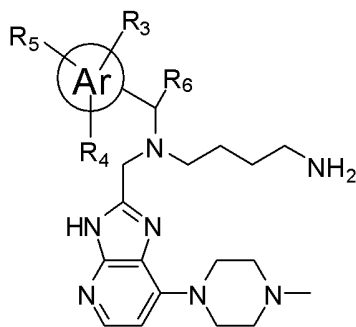
4. 根据权利要求 1 所述的结构通式 I 所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物,其特征在于,为如下式 II 所示的化合物:



II

其中, R₃、R₄、R₅、R₆、Ar 的定义如权利要求 1;

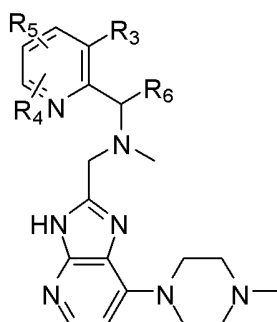
或者,为如下式 III 所示的化合物:



III

其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Ar 的定义如权利要求 1 ;

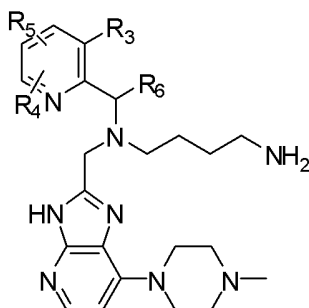
或者, 为如下式 IV 所示的化合物 :



IV

其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如权利要求 1 ;

或者, 为如下式 V 所示的化合物 :



V

其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如权利要求 1。

5. 根据权利要求 1 所述的结构通式 I 所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物, 其中, 所述咪唑并吡啶类化合物为下列化合物之一 :

1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺 ;

1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺 ;

1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺 ;

N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹

啉-8-胺；

1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺；

1-(3-乙基-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺；

N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺；

N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺；

N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺；

N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺；

1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺；

1-(3-乙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺；

1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N,N-二((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺；

N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N¹-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N¹-(吡啶-2-基甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-(2-甲基苯基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-((1H-咪唑-2-基)甲基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-(呋喃-2-基甲基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N¹-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N¹-(吡啶-3-基甲基)丁烷-1,4-二胺；

N¹-(2-氯-6-硝基苯基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺；

2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)-3,5-二氯苯酚；

N^1 -(2,6-二氟苯基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)苯乙腈;

N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-苯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-(2,6-二甲基苯基)吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-(1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-吗啉吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-溴吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-环丙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-乙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -((3-异丙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

N^1 -(异喹啉-1-基甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)烟酰乙腈;

3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈;

N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-乙烯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

(E)-3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)

甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙烯腈;

N^1 -(2-氨基-6-氯苯基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

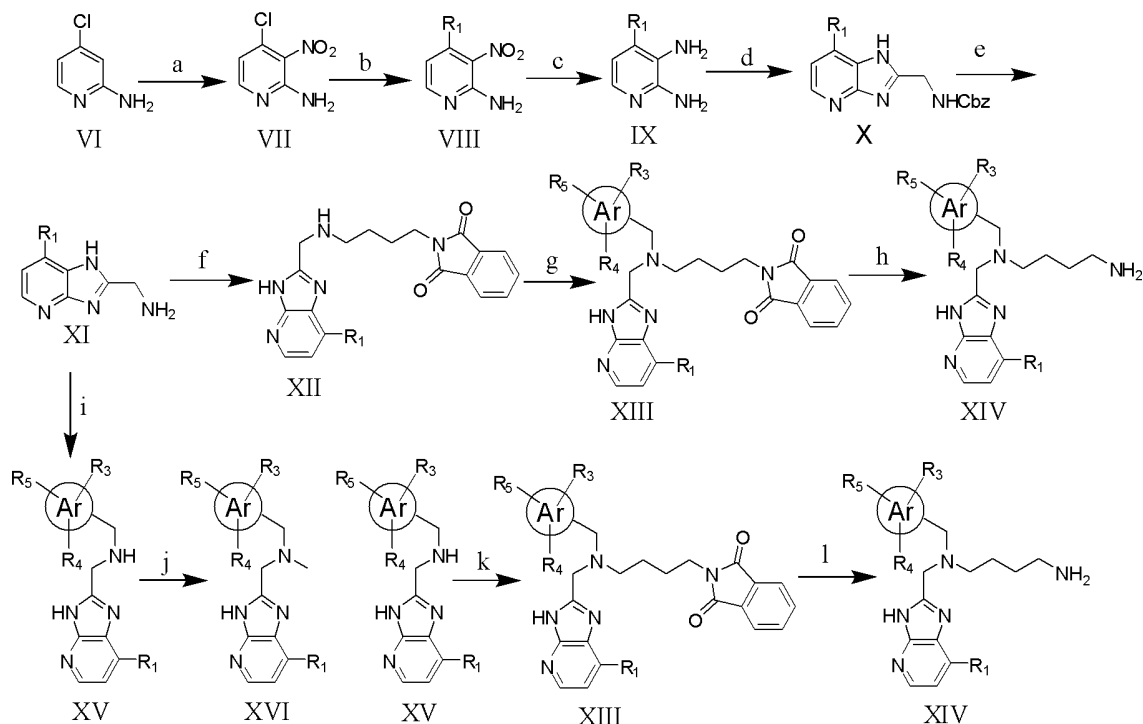
N -((3-(4-氨基丁基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

N -((3-(4-氨基丁基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N -甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;和

3-(2-((甲基((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙烯腈。

6. 一种制备咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物的方法,其特征在于,该方法通过下列所示流程进行制备:



步骤 g) :化合物 XII 在 1,2- 二氯乙烷作溶剂下,与含有 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Ar 的醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XIII ;

步骤 h) :化合物 XIII 用乙醇作溶剂,在水合肼或乙二胺作用下得到化合物 XIV ;

或者,

步骤 i) :化合物 XI 在甲醇或 1,2- 二氯乙烷作溶剂下,与含有 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Ar 的醛或酮在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XV ;

步骤 j) :化合物 XV 在 1,2- 二氯乙烷作溶剂下,与甲醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XVI ;

或者,

步骤 k) :化合物 XV 在 1,2- 二氯乙烷作溶剂下,与 4- 邻苯二甲酰氨基丁醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XIII ;

步骤 l) :化合物 XIII 用乙醇作溶剂,在水合肼作用下得到化合物 XIV。

7. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的一种或多种根据权利要求 1-5 中任一项所述的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物作为有效成分,并进一步包含药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物在制备 CXCR4 拮抗剂的药物中的用途。

9. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物在制备治疗或预防由 CXCR4 受体激活引起的疾病的药物中的用途。

10. 根据权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述疾病是 HIV 感染、类风湿性关节炎、炎症或癌症。

一类咪唑并吡啶类化合物及其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明涉及咪唑并吡啶类化合物、其药物组合物及其制备方法和用途,该类化合物可作为 CXCR4 拮抗剂,用于介导受 CXCR4 受体信号调节的任何医学病症。

背景技术

[0002] HIV(人类免疫缺陷病毒)依靠 CD4(表面抗原分化簇 4 受体)受体和至少一种在细胞膜表面表达的共同受体,得以进入宿主细胞。HIV 病毒的 M-tropic 株(亲 M 株)利用趋化因子受体 CCR5(CC 类趋化因子受体 5),而 HIV 的 T-tropic 株(亲 T 株)主要利用 CXCR4(CXC 类趋化因子受体 4)作共同受体,HIV 共同受体的功能主要取决于病毒外膜蛋白 gp120(HIV 病毒外膜蛋白分子量为 120KD)上的 V3(gp120 上的第三个可变区)环状结构的高变区。gp120 和 CD4 与适当的共同受体结合,造成构象改变,并使称为 gp41(HIV 病毒外膜蛋白分子量为 41KD)的第二种病毒外膜蛋白暴露。Gp41 蛋白随后与宿主细胞膜相互作用,致使病毒外膜与细胞融合。随后将病毒遗传信息传递进宿主细胞,使病毒复制延续。因此,感染 HIV 的宿主细胞通常与通过形成 CCR5 或 CXCR4、CD4 和 gp120 的三元复合物获得进入细胞的病毒相关。

[0003] 在单独使用或在联合疗法中,可抑制 gp120 与 CCR5/CD4 或 CXCR4/CD4 相互作用的药物是治疗特征在于分别感染 M-tropic 或 T-tropic 株的疾病、障碍或病症的有效治疗药物。

[0004] 体外研究提供了给予选择性 CXCR4 拮抗剂可产生有效治疗的证据,该研究已证实,将 CXCR4 和 CXCR4-中和抗体的选择性配体加入细胞,可阻断 HIV 病毒/宿主细胞融合。此外,在人体中使用选择性 CXCR4 拮抗剂 AMD3100(1,4-亚苯基双(亚甲基))双[1,4,8,11-四氮杂环十四烷)的研究证实,此类化合物可显著减少那些双嗜性患者或那些仅存在 T-tropic 形式病毒的患者 T-tropicHIV 病毒负荷。

[0005] 除用作 HIV 进入的协同因子外,近来间接证据表明,HIV 病毒的糖蛋白受体 gp120 与 CXCR4 直接相互作用也可能是通过诱导神经元细胞凋亡、导致 CD8⁺T-细胞(抑制性 T 细胞)凋亡和 AIDS(获得性免疫缺陷综合征)相关痴呆的原因。

[0006] 目前已经发现 CXCR4 在 23 种不同类型肿瘤中均有表达,是肿瘤细胞表达最为普遍的趋化因子受体,并且和患者的预后相关(Balkwill F.The significance of cancer cellexpression of the chemokine receptor CXCR4.SeminCancer Biol,2004 14(3):171-179)。Kang 等(Kang H, Watkins G, Douglas-Jones A, et al.The elevated level of CXCR4 is correlated with nodal metastasis of human breast cancer.Breast, 2005,14(5):360-367)通过检测 120 例乳腺癌组织中 CXCR(CXC 类趋化因子受体)的表达发现,CXCR4 表达阳性与患者淋巴结、远处转移相关;Li 等(Li YM, Pan Y, wei Y, et al.Upregulation of CXCR4 is essential for HER2-mediated tumor metastasis. Cancer Cell,2004,6(5):459-469)则发现高表达 CXCR4 的乳房癌患者预后较差。一项关于结直肠癌的研究表明,CXCR4 高表达与肿瘤的复发、肝脏转移相关,并且相应患者生

存率也较低 (Kim J, Takeuchi H, LamST, et al. Chemokine receptor CXCR4 expression in colorectal cancer patients increases the risk for recurrence and for poor survival. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12) :2744-2753)。另外, 在卵巢癌、黑素瘤、前列腺癌、神经母细胞瘤等其他肿瘤的研究中也得到了相似的结果 (Burger J A, Kipps T J. CXCR4 : a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment. *Blood*, 2006, 107(5) :1761-1767)。非小细胞肺癌患者恶性胸水中肿瘤细胞 CXCR4 表达阳性, 而胸膜间皮细胞则表达 CXCL12 (基质细胞衍生因子-1), CXCR4/CXCL12 信号轴可能在非小细胞肺癌胸膜播散过程中起到了一定的作用 (Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, et al. Stromal-derived factor-1 α /CXCL12-CXCR 4 axis is involved in the dissemination of NSCLC cells into pleural space. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 30(5) :671-677)。

[0007] 许多研究表明, CXCR4/CXCL12 可以调节多种肿瘤细胞的增殖 (Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. Stroma-derived factor (SDF-1/CXCL12) and human tumor pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(3) :987-995) 包括卵巢癌、小细胞肺癌、前列腺癌、颈部鳞形细胞癌以及胰腺癌等。Sehgal 等 (Sehgal A, Keener C, Boynton AL, et al. CXCR4, a chemokine receptor, is overexpressed in and required for proliferation of glioblastoma tumor cells. *J Surg Oncol*, 1998, 69(2) :99-104) 发现利用反义 RNA (核糖核酸) 转染细胞抑制 CXCR4 的表达可以明显抑制胶质瘤细胞的增殖。之后, Barbero 等 (Barbero S, Bonavia R, Bajetto A, et al. Stromal cell-derived factor 1 α stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinases 1/2 and Akt. *Cancer Res* 2003, 63(8) :1969-1974) 又发现 CXCR4 与其受体 CXCL12 结合可以活化 ERK1/2 (细胞外信号调节激酶 1/2) 和 AKT (丝氨酸 / 苏氨酸激酶) 信号通路诱导胶质瘤细胞的增殖, CXCL12 诱导肿瘤细胞的增殖可以通过自分泌和旁分泌方式实现。

[0008] 由 SDF-1 (基质细胞衍生因子-1) 与 CXCR4 结合提供的信号在与肿瘤生长有关的血管增生中起重要作用; 已知的血管生长因子 VEGF (血管内皮生长因子) 和 bFGF (碱性成纤维细胞生长因子) 上调内皮细胞中的 CXCR4 水平, SDF-1 可在体内诱发新血管形成。CXCL12/CXCR4 还可以调节细胞表面整合素分子的表达和功能, 从而促进肿瘤的黏附。Cardones 等 (Cardones AR, Murakami T, Hwang ST. CXCR4 enhances adhesion of B16 tumor cells to endothelial cells in vitro and in vivo via β 1 integrin. *Cancer Res* 2003, 63(20) :6751-6757) 在体内体外实验中发现, CXCL12/CXCR4 可以通过整合素 B1 上调黑素瘤细胞株对内皮细胞的黏附, 从而促进肿瘤的转移。同样, CXCL12 也可以诱导细胞整合素的表达, 促进小细胞肺癌细胞黏附于 VCAM-1 (血管细胞粘附分子-1)、纤维连接素以及胶原 (Hartmann TN, Burger JA, Glodek A, et al. CXCR4 chemokine receptor and integrin signaling co-operate in mediating adhesion and chemoresistance in small cell lung cancer (SCLC) cells. *Oncogene*, 2005, 24(27) :4462-4471)。

[0009] 一项关于多形性胶质母细胞瘤的研究发现, AMD3100 联合化疗药物可以增加对肿瘤细胞的凋亡和抑制增殖作用 (Redjal N, Chan JA, Segal RA, et al. CXCR4 inhibition synergizes with cytotoxic chemotherapy in gliomas. *Clin Cancer Res*,

2006, 12(22):6765-6771)。另外,在动物模型中,TN14003(合成的14肽CXCR4拮抗剂)均能抑制胰腺癌、乳腺癌细胞的增殖和转移(Mori T, Doi R, Koizumi M, et al. CXCR4 antagonist inhibits stromal cell-derived factor1-induced migration and invasion of human pancreatic cancer. Mol Cancer Ther, 2004, 3(1):29-37)。

[0010] SDF-1与CXCR4结合还涉及白血细胞迁移、造血干细胞迁移归巢、免疫反应、动脉粥样硬化、肾同种移植排斥、哮喘和过敏性气道炎症、老年性痴呆和关节炎的病变。

[0011] 所以,针对CXCR4受体涉及转移信号以及许多其他病原性疾病的事实,开发新的有效的受体拮抗剂十分重要。

发明内容

[0012] 本发明的目的是提供一类作为CXCR4拮抗剂的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物。

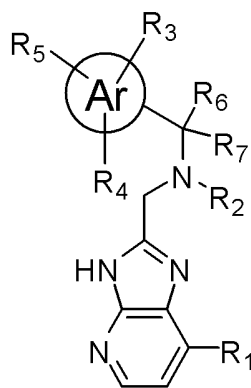
[0013] 本发明的另一目的是提供上述化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物的制备方法。

[0014] 本发明的又一目的是提供一种包含治疗有效量的一种或多种所述咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物的药物组合物。

[0015] 本发明的还一目的是提供该类化合物作为CXCR4拮抗剂,用于治疗或预防与病原性或不希望的CXCR4受体活性和/或信号相关的疾病。

[0016] 在本发明的第一方面,提供了一种式I所示的咪唑并吡啶类化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药或水合物,

[0017]



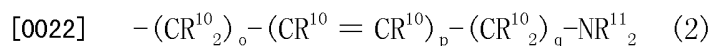
I

[0018] 式I中,

[0019] Ar为C₆-C₁₂芳基或5到12元杂芳基,所述杂芳基含有1-2个选自N、O和S的杂原子;

[0020] R₁为氢、氨基或哌嗪基,其中所述氨基和哌嗪基为未取代或者被1-2个选自C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3到8元杂环烷基、C₅-C₁₀芳基和5到10元杂芳基中的取代基取代,其中所述的杂环烷基和杂芳基含有1-3个选自N、O和S中的杂原子,所述的C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、3到8元杂环烷基、C₅-C₁₀芳基和5到10元杂芳基又非必须地被1-2个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的取代基所取代;

[0021] R_2 为 H 、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_6-C_{10} 芳基氨基、 $-R_8Ay$ 、 $-R_9Het$ ，或者为下式所示基团：



[0024] 其中， R_8 和 R_9 各自独立的为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

[0025] Ay 为未取代的或被 1-3 个取代基取代的 C_5-C_{10} 芳基，所述的取代基选自下列原子或基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氨基、氨基、 C_1-C_6 亚烷基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基和羟胺基；

[0026] Het 为未取代的或被 1-3 个取代基取代的 5 到 10 元杂芳基，所述的杂芳基含有 1-3 个选自 N 、 O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自下列原子或基团： C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_7 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氨基、氨基、 C_1-C_6 亚烷基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基和羟胺基；

[0027] p 为 0、1 或 2；

[0028] o 与 q 的和为 2-6；

[0029] r 为 1-6；

[0030] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基； R^{12} 为氨基、氰基、未取代或 C_1-C_3 烷基取代的杂环基或杂链基，所述杂链基为脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基、胍基、氨基胍基、羟胺基、2-咪唑烷酮基或烟酰胺基，所述杂环基为含有 1-3 个选自 N 、 O 和 S 中的杂原子的 5 到 10 元杂脂环基或杂芳基，包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡啶基、噻吩基、咪唑基或苯并咪唑基；

[0031] R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烷基氧基、 C_5-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基、氨基、 C_5-C_{10} 芳基氨基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_5-C_{10} 芳基、5 到 10 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基，其中，所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N 、 O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、卤素、 $-SR_{15}$ 、 $-OR_{15}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR_{15}R_{15}$ 、 $-NR_{15}COR_{15}$ 、 $-NR_{15}COOR_{15}$ 、 $-NR_{15}SO_2R_{15}$ 、 $-COOR_{15}$ 、 $-COR_{15}$ 、 $-CONR_{15}R_{15}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-SO_2NR_{15}R_{15}$ 、 $-OR_{15}$ 和 $-OCOR_{15}$ ；

[0032] 其中， R_{15} 各自独立地为氢或者未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、苯基、苄基、萘基、5 到 10 元芳香性杂环基或 4 到 7 元饱和杂环基，所述的杂环基含有 1-3 个选自 N 、 O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、氨基、硝基、巯基、羟基、 $-CN$ 和 $-CF_3$ ；

[0033] R_6 和 R_7 各自独立地为氢、 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烯基，或者 R_6+R_7 为 $=O$ ； R_3 和 R_6 非必须地连接形成 C_3-C_8 亚烷基。

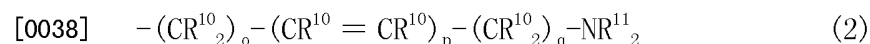
[0034] 在本发明的一个优选的实施方式中，

[0035] 所述 Ar 为 C_6-C_{12} 的芳基或 5 到 12 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-2 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子；

[0036] 所述 R_1 为氢、未取代或被 1-2 个 C_1-C_6 烷基取代的氨基或者未取代或被 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基，其中所述的 C_1-C_6 烷基又非必须地被 1-2 个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的

取代基所取代；

[0037] 所述 R_2 为 H、 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或者为下式所示基团：



[0040] p 为 0、1 或 2；

[0041] o 与 q 的和为 2-6；

[0042] r 为 1-6；

[0043] 其中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

[0044] R^{12} 为氨基、氰基、未取代或 C_1-C_3 烷基取代的杂环基或杂链基，所述杂链基为脲基、羟基脲基、磺酰胺基、酰胺基或胍基，所述杂环基为吡啶基、噻吩基、咪唑基或苯并咪唑基；

[0045] 所述 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烷基氧基、 C_5-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氨基、 C_5-C_{10} 芳基、5 到 10 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基，其中，所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；

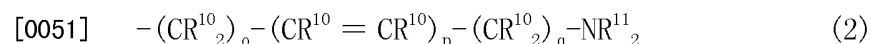
[0046] 所述 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、 C_1-C_3 烷基或 C_2-C_3 烯基，或者 R_6+R_7 为 $=O$ ； R_3 和 R_6 非必须地连接形成 C_3-C_8 亚烷基。

[0047] 在本发明的另一个优选的实施方式中，

[0048] 所述 Ar 为 C_4-C_{10} 的芳基或 5 到 10 元杂芳基，所述杂芳基含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

[0049] 所述 R_1 为氢、未取代或被 1-2 个 C_1-C_3 烷基取代的氨基或者未取代或被 C_1-C_3 烷基取代的哌嗪基，其中所述的 C_1-C_3 烷基又非必须地被 1-2 个选自氨基、羧基、卤素和氰基中的取代基所取代；

[0050] 所述 R_2 为 H、 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_3 烯基、 C_2-C_3 炔基，或者为下式所示基团：



[0053] p 为 0、1 或 2；

[0054] o 与 q 的和为 2-4；

[0055] r 为 1-6；

[0056] 其中， R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为氢；

[0057] R^{12} 为氨基、氰基、未取代或 C_1-C_3 烷基取代的杂环基，所述杂环基为吡啶基、咪唑基或苯并咪唑基；

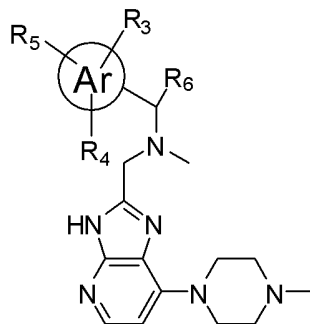
[0058] 所述 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地为氢、硝基、羟基、卤素、氰基、三氟甲基、未取代的或被 1-3 个取代基取代的下列基团： C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_2-C_4 烯基、 C_3-C_6 环烷基、苄基、 C_5-C_8 芳基、5 到 8 元杂芳基或 4 到 7 元饱和杂环基，其中，所述的杂芳基和饱和杂环基含有 1-3 个选自 N、O 和 S 中的杂原子，所述的取代基选自： C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{NO}_2$ ；

[0059] 所述 R_6 和 R_7 各自独立地为氢、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烯基, 或者 R_6+R_7 为 $=O$;

[0060] 所述 R_3 和 R_6 非必须地连接形成 C_3-C_6 亚烷基。

[0061] 特别的, 当 R_1 为 N-甲基哌嗪基, R_2 为甲基, R_7 为氢时, 本发明所述的化合物为如下式 II 所示的化合物:

[0062]

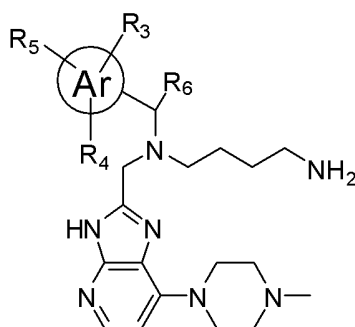


II

[0063] 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Ar 的定义如前。

[0064] 特别的, 当 R_1 为 N-甲基哌嗪基, R_2 为氨基丁基, R_7 为氢时, 本发明所述的化合物为如下式 III 所示的化合物:

[0065]

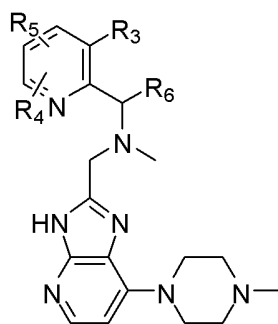


III

[0066] 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、Ar 的定义如前。

[0067] 特别的, 当 R_1 为 N-甲基哌嗪基, R_2 为甲基, R_7 为氢, Ar 为吡啶基时, 本发明所述的化合物为如下式 IV 所示的化合物:

[0068]

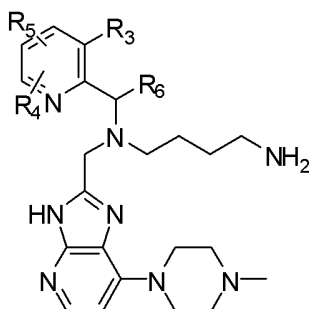


IV

[0069] 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如前。

[0070] 特别的,当 R_1 为 N-甲基哌嗪基, R_2 为氨基丁基, R_7 为氢, Ar 为吡啶基时,本发明所述的化合物为如下式 V 所示的化合物:

[0071]



V

[0072] 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 的定义如前。

[0073] 在本发明的又一个优选的实施方式中,本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药和或其水合物优选自下列化合物之一:

[0074] 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0075] 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺;

[0076] 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0077] N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

[0078] 1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0079] 1-(3-乙基-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0080] N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0081] N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺;

[0082] N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0083] N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

[0084] 1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0085] 1-(3-乙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0086] 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N,N-二((3-甲基

吡啶-2-基)甲基)甲胺;

[0087] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0088] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((吡啶-2-基甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0089] $N^1-(2-甲基苯基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0090] $N^1-((1H-咪唑-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0091] $N^1-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0092] $N^1-(呋喃-2-基甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0093] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((3-甲基噻吩-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0094] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((吡啶-3-基甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0095] $N^1-(2-氯-6-硝基苯基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0096] $2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)-3,5-二氯苯酚$;

[0097] $N^1-(2,6-二氟苯基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0098] $2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)苯乙腈$;

[0099] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0100] $N^1-((3-(4-甲氧基苯基)吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0101] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0102] $N^1-((3-(2,6-二甲基苯基)吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0103] $N^1-((3-(1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0104] $N^1-((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0105] $N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基))-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N^1-((3-吗啉吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$;

[0106] N^1 -((3-溴吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0107] N^1 -((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0108] N^1 -((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0109] N^1 -((3-环丙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0110] N^1 -((3-乙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0111] N^1 -((3-异丙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0112] N^1 -(异喹啉-1-基甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0113] 2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)烟酰乙腈;

[0114] 3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈;

[0115] N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-乙烯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0116] (E)-3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙烯腈;

[0117] N^1 -(2-氨基-6-氯苯基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺;

[0118] N-((3-(4-氨基丁基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

[0119] N-((3-(4-氨基丁基)-7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺;

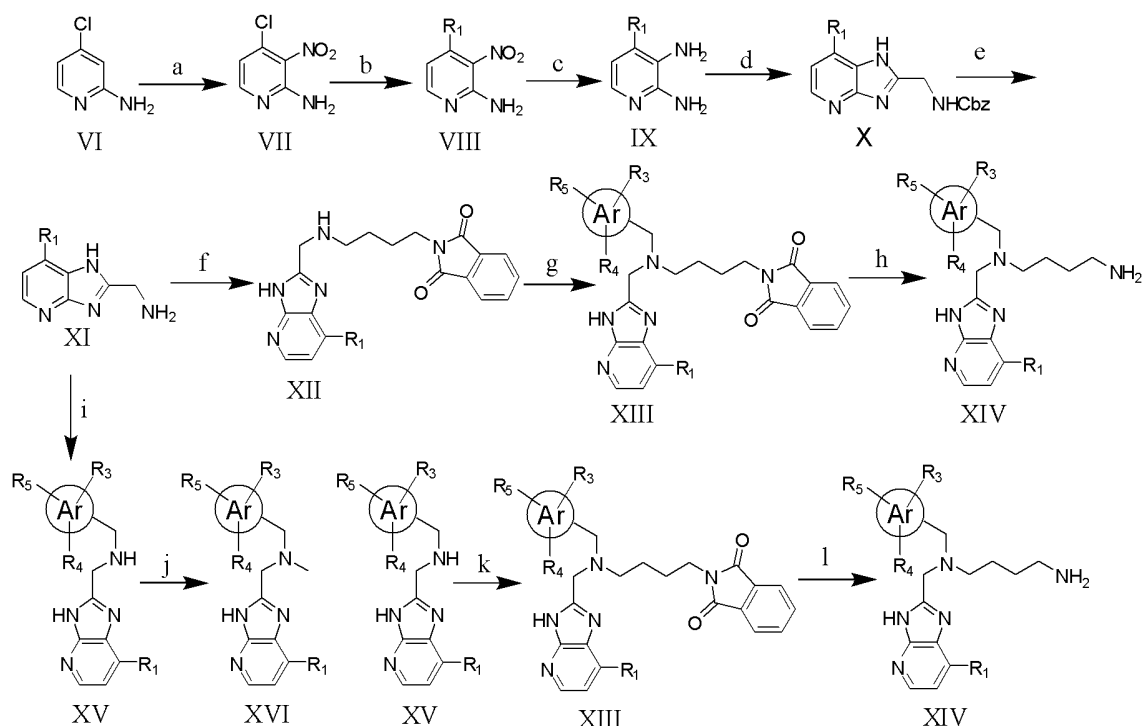
[0120] N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺;和

[0121] 3-(2-((甲基((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈。

[0122] 在本发明的第二方面,提供了本发明化合物的制备方法,该方法可用下列所示流程进行制备:

[0123] 通用流程

[0124]



[0125] 其中, R_1 定义如前, 只是不为氢; R_3 、 R_4 和 R_5 定义如前;

[0126] 步骤 a): 原料 VI 在浓硝酸和浓硫酸作用下发生硝化反应得到化合物 VII;

[0127] 步骤 b): 化合物 VII 与 R_1 取代的胺类化合物在异丙醇中回流得到化合物 VIII;

[0128] 步骤 c): 化合物 VIII 溶于醇类溶剂中在回流条件下滴入水合肼即可得到化合物 IX, 或者化合物 VIII 溶于醇类溶剂中在 Pd-C 作用下催化氢化也可得到化合物 IX;

[0129] 步骤 d): 化合物 IX 与 Cbz (苄氧羰基) 保护的甘氨酸溶于 DMF 中在 HBTU (苯并三氮唑-N, N, N', N' - 四甲基脲六氟磷酸盐) 作用下 50°C 反应得到化合物 X;

[0130] 步骤 e): 化合物 X 用甲醇和醋酸作溶剂, 用 Pd-C 作催化剂进行催化氢化得到化合物 XI, 或者化合物 X 直接在溴化氢醋酸溶液作用下也可得到化合物 XI;

[0131] 步骤 f): 化合物 XI 在 DMF 作溶剂碳酸氢钠作碱条件下, 与邻苯二甲酰基保护的 4-溴丁胺反应得到化合物 XII;

[0132] 步骤 g): 化合物 XII 在 1,2-二氯乙烷作溶剂下, 与含有 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Ar 的醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XIII;

[0133] 步骤 h): 化合物 XIII 用乙醇作溶剂, 在水合肼或乙二胺作用下得到化合物 XIV;

[0134] 或者,

[0135] 步骤 i): 化合物 XI 在甲醇或 1,2-二氯乙烷作溶剂下, 与含有 R_3 、 R_4 、 R_5 和 Ar 的醛或酮在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XV;

[0136] 步骤 j): 化合物 XV 在 1,2-二氯乙烷作溶剂下, 与甲醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XVI;

[0137] 或者,

[0138] 步骤 k): 化合物 XV 在 1,2-二氯乙烷作溶剂下, 与 4-邻苯二甲酰氨基丁醛在醋酸硼氢化钠作用下发生还原氨化反应得到化合物 XIII;

[0139] 步骤 l): 化合物 XIII 用乙醇作溶剂, 在水合肼作用下得到化合物 XIV。

[0140] 在本发明的第三方面, 提供了一种药物组合物, 其包含治疗有效量的一种或多种

式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药和或其水合物,并可进一步包含药学上可接受的载体。此外,所述药物组合物还可以进一步包含但不局限于核苷酸逆转录酶抑制剂,例如齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、福齐夫定、todoxil 和类似药物;非核苷酸逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的药物,例如 immunocal、奥替普拉等),例如奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、络韦胺、immunocal、奥替普拉和类似药物;蛋白酶抑制剂,例如沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、aprenavir、帕利那韦、拉西那韦和类似药物;进入抑制剂,例如 T-20、T-1249、PRO-542、PRO-140、TNX-355、BMS-806、5-螺旋弹性蛋白和类似药物;整联蛋白酶抑制剂,例如 L-870、180 和类似药物;芽殖抑制剂例如 PA-344 和 PA-457 和类似药物;和其它 CXCR4 和/或 CCR5 抑制剂,例如 Sch-C、Sch-D、TAK779、UK427857、TAK449 和类似药物。

[0141] 在本发明的第四方面,提供了一种本发明式 I 化合物或药学上可接受的盐、酯、前药和或其水合物的用途,其作为 CXCR4 的拮抗剂,在制备治疗或预防与病原性或不希望的 CXCR4 受体活性和/或信号相关疾病,即由 CXCR4 受体激活引起的疾病的药物中的用途。具体而言,所述疾病包括但不限于 HIV 感染、与造血有关的疾病、控制化疗副作用;增加骨髓移植成功率;促进伤口愈合和烧伤处理;抗白血病中的细菌感染;炎症;炎性或过敏性疾病;哮喘;过敏性鼻炎、过敏性肺病、过敏性肺炎、嗜酸性肺炎、迟发型过敏反应、间质性肺病、特发性肺纤维变性、系统性红斑狼疮、关节强直性脊椎炎、全身性硬化、斯耶格伦氏综合征、多肌炎或皮肌炎、全身性过敏症或过敏反应、药物过敏、昆虫叮咬过敏、自身免疫性疾病、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力、青少年糖尿病、肾小球性肾炎、自身免疫性甲状腺炎、移植物排斥、同种移植物排斥、移植物抗宿主疾病、炎症肠道疾病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、脊椎关节病、硬皮病、银屑病、T-细胞介导的银屑病、炎性皮肤病、皮炎、湿疹、特应性皮炎;过敏性接触性皮炎、荨麻疹、脉管炎;坏死性、皮肤性、过敏性脉管炎;嗜酸性肌炎、嗜酸性筋膜炎;和脑、乳腺、前列腺、肺或造血组织癌。

具体实施方式

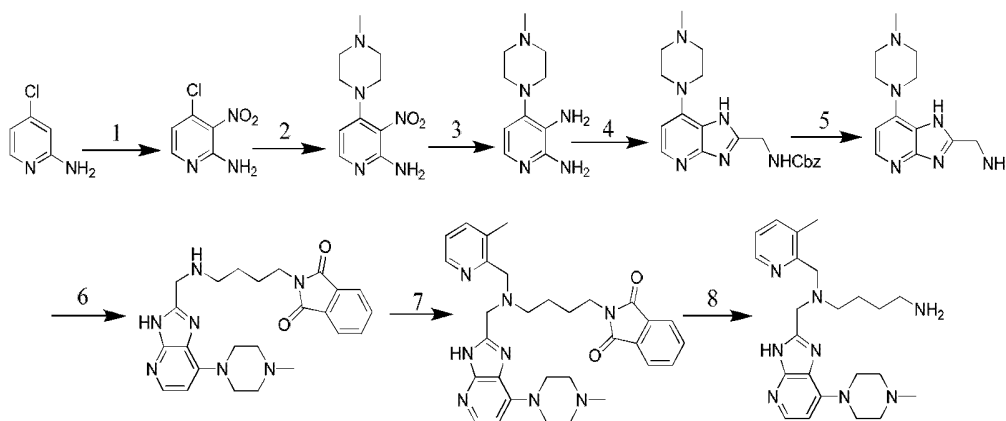
[0142] 下面结合具体实施例对本发明作进一步描述。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不限本发明的范围。柱层析填料均为硅胶。

[0143] 制备实施例

[0144] 实施例 1

[0145] 化合物 1: $N^1-((7-(4\text{-甲基哌嗪}-1\text{-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶}-2\text{-基})\text{甲基})-N^1-((3\text{-甲基吡啶}-2\text{-基})\text{甲基})\text{丁烷}-1,4\text{-二胺}$

[0146]



[0147] 步骤1: 2-氨基-3-硝基-4-氯吡啶

[0148] 在0℃搅拌下,向2-氨基-4-氯吡啶(5.00g,0.0389mol)的浓硫酸溶液(40.8ml)中逐滴加入浓硝酸(5.00g,0.0389mol)和浓硫酸(3.89g,0.0389mol),加毕,混合物自然升至室温搅拌1小时。然后将反应液倾入200g冰和100ml水的混合物中,析出大量黄色固体,过滤收集这些固体。滤液用28%的氨水中和至pH为9,再用乙酸乙酯萃取三次,收集有机相。过滤得到的固体也溶于乙酸乙酯,并用氨水调pH至9,分离出的有机相与前述有机相合并,无水硫酸钠干燥,浓缩,柱层析得到标题化合物(2.233g,33%)为黄色固体。

[0149] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 6.01(brs, 2H), 6.81(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 8.09(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$); EI-MS: 173(M^+)。

[0150] 步骤2: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺

[0151] 将2-氨基-3-硝基-4-氯吡啶(967mg, 5.59mmol)溶于异丙醇(20ml),加入DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)(1.85ml, 11.18mmol),然后再加入N-甲基哌嗪(0.744ml, 6.71mmol)。混合物在90℃下反应12小时,放冷析出大量金黄色固体,过滤,依次用异丙醇和乙醚洗,真空干燥得到标题化合物(1.21g, 92%)为金黄色固体。

[0152] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.34(s, 3H), 2.515(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.23(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 6.12(s, 2H), 6.20(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$)。

[0153] 步骤3: 4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,3-二胺

[0154] 将4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基吡啶-2-胺(1.21g, 5.1mmol)溶于甲醇(50ml),加入Pd-C(242mg),混合物在室温氢气气氛下反应12小时。滤除Pd-C,滤液浓缩后柱层析得到标题化合物(1.064g, 100%)为浅黄色固体。

[0155] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.29(s, 3H), 2.51(s, 4H), 2.90(s, 4H), 4.20(brs, 4H), 6.41(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.51(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$); EI-MS: 207(M^+)。

[0156] 步骤4: (7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基氨基甲酸苄酯

[0157] 将Cbz(苄氧羰基)保护的甘氨酸(554mg, 2.65mmol)和4-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2,3-二胺(497mg, 2.4mmol)溶于DMF(26mL)。再加入HBTU(苯并三氮唑-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐)(948mg, 2.50mmol)和DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)(555 μL , 3.36mmol),混合物在50℃下搅拌24小时。析出大量白色固体,放冷过滤,用水洗滤饼,真空干燥得到标题化合物(499mg, 55%)为白色固体。

[0158] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.36(s, 3H), 2.60(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.91(s, 4H),

4.62(d, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.14(s, 1H), 5.16(s, 2H), 5.71(brs, 1H) 6.38(d, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$), 7.35(d, 5H, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.04(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$); ESI-MS: 381.2(M+H)⁺

[0159] 步骤 5: (7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲胺

[0160] 将 (7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基氨基甲酸苄酯 (773mg, 2.03mmol) 溶于甲醇 (15ml) 和醋酸 (5ml) 的混合液, 加入 Pd-C (155mg), 混合物在室温氢气气氛下搅拌 12 小时, 滤除 Pd-C, 滤液浓缩后柱层析得到标题化合物 (344mg, 69%) 为浅黄色固体。

[0161] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 2.38(s, 3H), 2.68(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 3.92(s, 4H), 4.14(s, 2H), 6.36(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.85(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$); ESI-MS: 247(M+H)⁺

[0162] 步骤 6: 2-(4-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲氨基)丁基)异吲哚-1,3-二酮

[0163] 将 (7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲胺 (43mg, 0.175mmol) 溶于 DMF (2ml), 加入 NaHCO₃ (29mg, 0.35mmol), 再加入 2-(4-溴丁基)异吲哚-1,3-二酮 (74mg, 0.262mmol), 混合物在室温下搅拌 24h。减压蒸除 DMF, 残余物用水稀释后, 用二氯甲烷萃取三次, 有机层用饱和食盐水洗后无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 残余物柱层析后得到标题化合物为白色固体 (30mg, 38%)。

[0164] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.53-1.62(m, 2H), 1.68-1.77(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.60(t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.75(t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.68(t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.92(t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 4.07(s, 2H), 6.42(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.67-7.69(m, 2H), 7.79-7.82(m, 2H), 8.05(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$).

[0165] 步骤 7: 2-(4-(((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)((3-甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)丁基)异吲哚-1,3-二酮

[0166] 将 2-(4-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲氨基)丁基)异吲哚-1,3-二酮 (50mg, 0.112mmol) 和 3-甲基-2-吡啶甲醛 (16mg, 0.134mmol) 溶于 DCE (1,2-二氯乙烷) (2ml), 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (36mg, 0.168mmol), 混合物在室温下搅拌 2h。用 DCM (二氯甲烷) 稀释后, 依次用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗, 有机层用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为淡黄色固体 (42mg, 69%)。

[0167] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 1.58-1.72(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.60-2.64(m, 6H), 3.64(t, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.79(s, 4H), 3.883(t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 6.40(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.13-7.17(m, 1H), 7.48(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.69(q, 2H, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.82(q, 2H, $J = 2.7\text{Hz}$), 8.03(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$) 8.52(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$).

[0168] 步骤 8: N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N¹-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0169] 将 2-(4-(((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)((3-甲基吡啶-2-基)甲基)氨基)丁基)异吲哚-1,3-二酮 (46mg, 0.083mmol) 溶于乙醇 (2ml), 加入水合肼 (47 μ L, 0.83mmol), 混合物回流 2h, 冷却过滤, 滤液浓缩后柱层析得到标题化合物 (27mg, 77%) 为淡黄色胶状物。

[0170] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.48(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.97(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.44(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.13-7.09(m, 1H), 6.37(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.41(brs, 2H), 3.89(t,

4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 3.81(s, 2H), 3.80(s, 2H), 2.73(t, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.60-2.57(m, 6H), 2.36(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.68-1.59(m, 2H), 1.56-1.47(m, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 155.8, 149.5, 147.4, 146.0, 144.2, 138.5, 138.3, 132.1, 122.5, 122.2, 101.3, 57.1, 54.6, 50.2, 47.4, 45.9, 39.4, 29.6, 26.0, 25.2, 18.4; EI-MS: 422(M)⁺.

[0171] 实施例 2

[0172] 化合物 2: N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -(吡啶-2-基甲基)丁烷-1,4-二胺

[0173] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到淡黄色胶状物。

[0174] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.56(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.96(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.54(t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.33(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.11(t, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.35(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.58(brs, 2H), 3.89(s, 2H), 3.88(s, 4H), 3.78(s, 2H), 2.61-2.53(m, 8H), 2.32(s, 3H), 1.57-1.50(m, 2H), 1.45-1.41(m, 2H); EI-MS: 408(M)⁺

[0175] 实施例 3

[0176] 化合物 3: N^1 -(2-甲基苯基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0177] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 2-甲基苯甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0178] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.91(brs, 0.5H, imidazole NH), 7.80(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.39(brs, 0.5H, imidazole NH), 7.32(d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.07-6.95(m, 3H), 6.29(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.41(brs, 2H), 3.90(s, 4H), 3.78(s, 2H), 3.60(s, 2H), 2.71(s, 2H), 2.59(s, 4H), 2.46(s, 2H), 2.34(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.56(s, 4H); ESI-MS: 422.6(M+H)⁺

[0179] 实施例 4

[0180] 化合物 4: N^1 -((1H-咪唑-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0181] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 2-咪唑甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0182] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.94(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.93(s, 2H), 6.38(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.89(t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 3.79(s, 2H), 3.69(s, 2H), 2.65-2.58(m, 6H), 2.48(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 1.63-1.52(m, 4H); ESI-MS: 398.6(M+H)⁺

[0183] 实施例 5

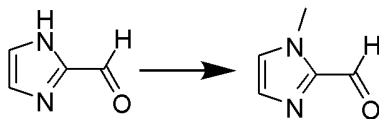
[0184] 化合物 5: N^1 -((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0185] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 1-甲基-1H-咪唑-2-甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0186] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.97(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.95(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.38(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.89(s, 4H), 3.74(s, 2H), 3.69(s, 2H), 3.60(s, 3H), 2.71(t, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.61-2.52(m, 6H), 2.34(s, 3H), 1.67-1.58(m, 2H), 1.54-1.44(m, 2H); ESI-MS: 412.6(M+H)⁺

[0187] 其中 1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 甲醛的制备流程如下：

[0188]



[0189] 室温搅拌下,向 1H- 咪唑 -2- 甲醛 (250mg, 2.6mmol) 和 K_2CO_3 (431mg, 3.12mmol) 的 DMF (2.5mL) 溶液中加入碘甲烷 (442mg, 3.12mmol)。混合物在 50℃ 条件下搅拌 5h, 放冷滤除固体。向滤液中加入水, 再用乙酸乙酯萃取三次, 合并萃取液以饱和食盐水洗后无水硫酸钠干燥。过滤浓缩抽干得到标题化合物为淡黄色油状物 (168mg, 59%)。

[0190] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 9.74 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0191] 实施例 6

[0192] 化合物 6 : N^1 -((7-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -2- 基) 甲基) 丁烷 -1,4- 二胺

[0193] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 2- 呋喃甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到白色胶状物。

[0194] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 8.02 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.36 (s, 1H), 6.40 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 6.30-6.28 (m, 1H), 6.22 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 3.94-3.90 (m, 6H), 3.76 (s, 2H), 2.66-2.59 (m, 6H), 2.52 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.35 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H); EI-MS : 397 (M) $^+$

[0195] 实施例 7

[0196] 化合物 7 : N^1 -((7-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -2- 基) 甲基) $-N^1$ -((3- 甲基噻吩 -2- 基) 甲基) 丁烷 -1,4- 二胺

[0197] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3- 甲基 -2- 噻吩甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到白色胶状物。

[0198] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 7.85 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 6.73 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 6.33 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.94 (s, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.58 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 2.50 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.72 (s, 4H); EI-MS : 427 (M) $^+$

[0199] 实施例 8

[0200] 化合物 8 : N^1 -((7-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -2- 基) 甲基) $-N^1$ -((吡啶 -3- 基甲基) 丁烷 -1,4- 二胺

[0201] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3- 吡啶甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0202] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.68 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 6.00 (brs, 2H), 3.91 (brs, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.72 (brs, 2H), 2.58 (brs, 4H), 2.49 (brs, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (brs, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$, ppm) : δ 150.2, 149.7, 148.7, 148.4, 147.6, 143.7, 136.8, 134.0, 124.7, 123.2, 101.6, 55.9, 54.8 (2C), 53.3, 52.1,

47.6 (2C), 46.2, 40.7, 29.0, 23.9 ;EI-MS :408 (M)⁺

[0203] 实施例 9

[0204] 化合物 9 :N¹-(2-氯-6-硝基苄基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0205] 反应过程与实施例 1 相同,仅在步骤 7 时以 2-氯-6-硝基苯甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到无色胶状物。

[0206] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.99(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.50-7.47(m, 2H), 7.26(t, 1H, J = 7.8Hz), 6.37(d, 1H, J = 6.0Hz), 4.18(s, 2H), 3.89(s, 4H), 3.77(s, 2H), 2.63-2.57(m, 6H), 2.44(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.35(s, 3H), 1.54-1.44(m, 2H), 1.36-1.24(m, 2H) ;EI-MS :486 (M)⁺

[0207] 实施例 10

[0208] 化合物 10 :2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)-3,5-二氯苯酚

[0209] 反应过程与实施例 1 相同,仅在步骤 7 时以 2,4-二氯-6-羟基苯甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到淡黄色胶状物。

[0210] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD, ppm) : δ 7.93(d, 1H, J = 5.7Hz), 6.82(d, 1H, J = 2.1Hz), 6.69(d, 1H, J = 1.8Hz), 6.57(d, 1H, J = 5.7Hz), 4.02(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.88-3.84(m, 6H), 2.66-2.63(m, 6H), 2.37(s, 3H), 1.72-1.60(m, 4H) ;EI-MS :491 (M)⁺

[0211] 实施例 11

[0212] 化合物 11 :N¹-(2,6-二氟苄基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0213] 反应过程与实施例 1 相同,仅在步骤 7 时以 2,6-二氟苯甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到白色胶状物。

[0214] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.77(d, 1H, J = 6.0Hz), 7.26-7.15(m, 1H), 6.83(t, 2H, J = 7.8Hz), 6.30(d, 1H, J = 6.0Hz), 3.97-3.91(m, 4H), 3.87(s, 4H), 2.96(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.61(s, 4H), 2.44(t, 2H, J = 5.4Hz), 2.36(s, 3H), 1.83-1.79(m, 2H), 1.72-1.68(m, 2H) ;EI-MS :443 (M)⁺

[0215] 实施例 12

[0216] 化合物 12 :2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)苯甲腈

[0217] 反应过程与实施例 1 相同,仅在步骤 7 时以 2-甲酰基苯甲腈代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到白色胶状物。

[0218] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 7.96(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.59-7.55(m, 2H), 7.39(t, 1H, J = 7.8Hz), 7.28-7.23(m, 1H), 6.37(d, 1H, J = 5.7Hz), 5.28(brs, 2H), 3.92(s, 6H), 3.89(s, 2H), 2.69-2.54(m, 8H), 2.35(s, 3H), 1.67-1.58(m, 2H), 1.50-1.41(m, 2H) ;EI-MS :433 (M)⁺

[0219] 实施例 13

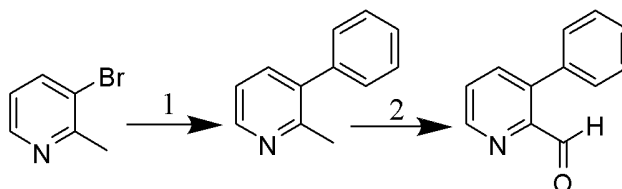
[0220] 化合物 13 :N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4,5-b] 吡啶-2-基)甲基)-N¹-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0221] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3- 苯基 -2- 吡啶甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到白色胶状物。

[0222] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.76(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 8.03(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.62(dd, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 7.45-7.30(m, 6H), 6.40(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.89-3.86(m, 6H), 3.77(s, 2H), 2.60(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.53(s, 2H), 2.42(t, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 1.37-1.29(m, 4H); ESI-MS: 485.8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0223] 其中 3- 苯基 -2- 吡啶甲醛的制备流程如下:

[0224]



[0225] 步骤 1: 2- 甲基 -3- 苯基吡啶

[0226] 将 3- 溴 -2- 甲基吡啶 (126mg, 0.733mmol) 溶于甲苯 (1ml), 搅拌下加入苯硼酸 (268mg, 2.198mmol) 的乙醇 (1.5ml) 溶液, 再加入 2M 的碳酸钠溶液 (2.93ml), 再加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (110mg, 0.088mmol)。混合物抽真空换 N_2 三次后, 在 N_2 气氛下回流 24h。放冷后, 分液, 分离出有机层, 水层再用乙醚萃取两次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到黄色油状物 (105mg, 86%)。

[0227] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.48(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.49(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.44-7.35(m, 3H), 7.29(d, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.17-7.13(m, 1H), 2.50(s, 3H)。

[0228] 步骤 2: 3- 苯基 -2- 吡啶甲醛

[0229] 将 2- 甲基 -3- 苯基吡啶 (392mg, 2.32mmol) 溶于 10ml 二氧六环, 加入二氧化硒 (772mg, 6.96mmol), 混合物回流搅拌过夜, 放冷过滤, 滤液浓缩残余物柱层析得到红色油状物 (260mg, 61%)。

[0230] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.10(s, 1H), 8.81(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.92(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.44-7.35(m, 3H), 7.29(d, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.17-7.13(m, 1H)。

[0231] 实施例 14

[0232] 化合物 14: $\text{N}^1-((3-(4\text{- 甲氧苯基})\text{吡啶}-2\text{- 基})\text{甲基})-\text{N}^1-((7-(4\text{- 甲基哌啶}-1\text{- 基})-3\text{H- 咪唑}[4,5\text{-}b]\text{吡啶}-2\text{- 基})\text{甲基})\text{丁烷}-1,4\text{- 二胺}$

[0233] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-(4- 甲氧苯基)-2- 吡啶甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到淡黄色胶状物。

[0234] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.71(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.02(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.61(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.35-7.26(m, 3H), 6.96(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.40(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.80(brs, 2H), 3.91(s, 6H), 3.86(s, 3H), 3.76(s, 2H), 2.60-2.56(m, 6H), 2.45(t, 2H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 1.41-1.38(m, 4H); EI-MS: 514 (M) $^+$

[0235] 3-(4- 甲氧苯基)-2- 吡啶甲醛的制备与实施例 13 中 3- 苯基 -2- 吡啶甲醛的制备类似, 仅把苯硼酸换成 4- 甲氧基苯硼酸。

[0236] 3-(4- 甲氧基苯基)-2- 甲基吡啶

[0237] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.46(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.49(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$),

7.24(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.18-7.14(m, 1H), 6.97(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 3.85(s, 3H), 2.51(s, 3H).

[0238] 3-(4-甲氧基苯基)-2-吡啶甲醛

[0239] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.09(s, 1H), 8.79(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.79(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.54-7.49(m, 1H), 7.30(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.01(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.86(s, 3H).

[0240] 实施例 15

[0241] 化合物 15: $\text{N}^1-((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3\text{H-咪唑}[4,5\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})\text{-N}^1-((3-(4-(\text{三氟甲基})\text{苯基})\text{吡啶-2-基})\text{甲基})\text{丁烷-1,4-二胺}$

[0242] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-(4-三氟甲基苯基)-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0243] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.75(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 7.98(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.68(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.60-7.53(m, 3H), 7.33-7.31(m, 1H), 6.37(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.21(brs, 2H), 3.87(s, 6H), 3.71(s, 2H), 2.64-2.56(m, 6H), 2.45(t, 2H, $J = 6.3\text{Hz}$), 2.33(s, 3H), 1.44-1.35(m, 4H); EI-MS: 552(M) $^+$

[0244] 3-(4-三氟甲基苯基)-2-吡啶甲醛的制备与实施例 13 中 3-苯基-2-吡啶甲醛的制备类似, 仅把苯硼酸换成 4-三氟甲基苯基硼酸。

[0245] 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基吡啶

[0246] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.51(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$), 7.67(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.47(dd, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$), 7.41(d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.20-7.16(m, 1H), 2.46(s, 3H).

[0247] 3-(4-三氟甲基苯基)-2-吡啶甲醛

[0248] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.10(s, 1H), 8.88(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 7.77-7.72(m, 3H), 7.59(dd, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 4.5\text{Hz}$), 7.47(d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$).

[0249] 实施例 16

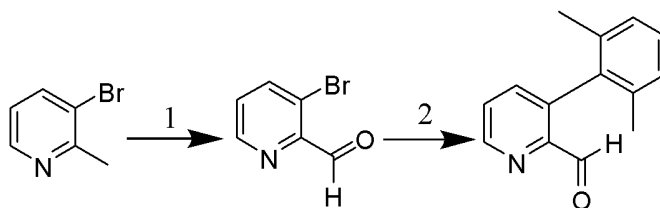
[0250] 化合物 16: $\text{N}^1-((3-(2,6\text{-二甲基苯基})\text{吡啶-2-基})\text{甲基})\text{-N}^1-((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3\text{H-咪唑}[4,5\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})\text{丁烷-1,4-二胺}$

[0251] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-(2,6-二甲基苯基)-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0252] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.75(d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.00(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.43(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.34-7.30(m, 1H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.10(d, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.38(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.90(brs, 2H), 3.86(s, 4H), 3.81(s, 2H), 3.47(s, 2H), 2.59-2.51(m, 6H), 2.38(t, 2H, $J = 6.0\text{Hz}$), 2.32(s, 3H), 1.92(s, 6H), 1.26-1.24(m, 4H); ESI-MS: 513.7(M+H) $^+$

[0253] 其中 3-(2,6-二甲基苯基)-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0254]



[0255] 步骤 1 : 3-溴-2-吡啶甲醛

[0256] 将 3-溴-2-甲基吡啶 (258mg, 1.5mmol) 溶于二氧六环 (5ml), 搅拌下加入二氧化硒 (666mg, 6.0mmol), 混合物回流 48h, 放冷过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析得到淡黄色固体 (175mg, 63%)。

[0257] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.22 (s, 1H), 8.74 (dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 8.03 (dd, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 7.38-7.34 (m, 1H)。

[0258] 步骤 2 : 3-(2,6-二甲基苯基)-2-吡啶甲醛

[0259] 将 3-溴-2-吡啶甲醛 (125mg, 0.672mmol) 溶于甲苯 (2ml), 搅拌下加入 2,6-二甲基苯硼酸 (120mg, 0.806mmol) 的乙醇 (1ml) 溶液, 再加入 2M 的碳酸钠溶液 (3ml), 再加入 $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (100mg, 0.0806mmol)。混合物抽真空换 N_2 三次后, 在 N_2 气氛下回流 24h。放冷后, 分液, 分离出有机层, 水层再用乙醚萃取两次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到白色固体 (51mg, 36%)。

[0260] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 9.92 (s, 1H), 8.86 (dd, 1H, $J_1 = 3.9\text{Hz}$, $J_2 = 2.1\text{Hz}$), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.14 (d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.93 (s, 6H)。

[0261] 实施例 17

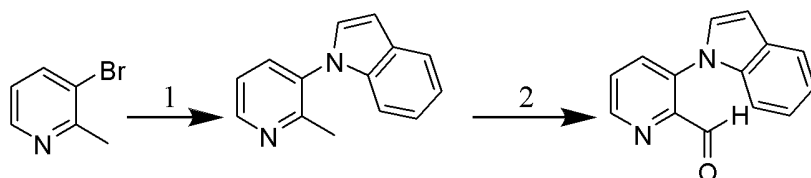
[0262] 化合物 17 : N^1 -((3-(1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0263] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-(1H-吡啶-1-基)-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到淡黄色胶状物。

[0264] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.62 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.76 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.66 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.55 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.41-6.30 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.60-3.46 (m, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.30-1.18 (m, 4H); EI-MS : 522 ($\text{M}-1$) $^+$ 。

[0265] 其中 3-(1H-吡啶-1-基)-2-吡啶甲醛的制备流程如下：

[0266]



[0267] 步骤 1 : 1-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶

[0268] 将吡啶 (117mg, 1mmol) 和 3-溴-2-甲基吡啶 (172mg, 1mmol) 溶于 DMF (3ml), 加入碳酸钾 (138mg, 1mmol) 和 CuO (7mg, 1mmol), 抽真空换 N_2 三次后, 混合物在 N_2 气氛下回流 16h。放冷后, 用 DCM 和水分液。有机层用饱和食盐水洗后, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析后得到白色固体 (53%)。

[0269] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.63 (d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.74-7.71 (m, 1H),

7.64(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.32-7.28(m, 1H), 7.22-7.16(m, 3H), 7.04-7.01(m, 1H), 6.734(d, 1H, $J = 2.7\text{Hz}$), 2.34(s, 3H).

[0270] 步骤2: 3-(1H-吡啶-1-基)-2-吡啶甲醛

[0271] 将二氧化硒(234mg, 2.113mmol)和二氧六环(3ml)的混合物加热到80℃。加入1-(2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶(110mg, 0.528mmol)的二氧六环溶液(2ml)。混合物在80℃条件下反应18h, 放冷过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析后得到标题化合物为红色固体(60%)。

[0272] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.06(s, 1H), 8.96(d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.90(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.78-7.74(m, 3H), 7.52(t, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.20(t, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.51(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$).

[0273] 实施例18

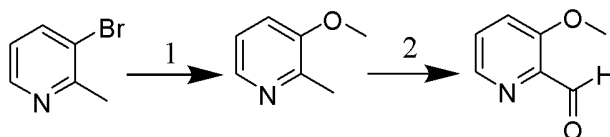
[0274] 化合物18: $\text{N}^1-((3\text{-甲氧基吡啶-2-基})\text{甲基})-\text{N}^1-((7\text{-}(4\text{-甲基哌嗪-1-基})\text{-3H-咪唑}[4,5\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})\text{丁烷-1,4-二胺}$

[0275] 反应过程与实施例1相同, 仅在步骤7时以3-甲氧基-2-吡啶甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0276] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.26-8.24(m, 1H), 7.98(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.22-7.20(m, 2H), 6.39(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.94(s, 3H), 3.91(s, 6H), 3.86(s, 2H), 2.69-2.59(m, 8H), 2.36(s, 3H), 1.62-1.53(m, 2H), 1.49-1.42(m, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 154.2, 150.5, 149.5, 147.8, 147.5, 143.4, 140.3, 125.2, 123.3, 117.7, 101.6, 55.5, 54.9, 54.7, 54.2, 52.6, 47.7, 46.2, 41.3, 30.4, 24.6; EI-MS: 438(M) $^+$

[0277] 其中3-甲氧基-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0278]



[0279] 步骤1: 3-甲氧基-2-甲基吡啶

[0280] 将3-溴-2-甲基吡啶(860mg, 5mmol)溶于DMSO(10ml), 加入 CH_3ONa (20mmol, 1.080g), 混合物在100℃反应12h, 放冷, 加入水, 用乙醚萃取三次。合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为黄色油状物(43%)。

[0281] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.30(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.66-6.62(m, 2H), 3.82(s, 3H), 2.50(s, 3H).

[0282] 步骤2: 3-甲氧基-2-吡啶甲醛

[0283] 将二氧化硒(478mg, 4.30mmol)和二氧六环(8ml)的混合物加热到80℃。加入3-甲氧基-2-甲基吡啶(265mg, 2.15mmol)的二氧六环溶液(2ml)。混合物在80℃条件下反应18h, 放冷过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析后得到标题化合物为黄色胶状物(27%)。

[0284] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.34(s, 1H), 8.40(d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.51-7.40(m, 2H), 3.97(s, 3H); ESI-MS: 138.0(M+H) $^+$

[0285] 实施例19

[0286] 化合物19: $\text{N}^1-((7\text{-}(4\text{-甲基哌嗪-1-基})\text{-3H-咪唑}[4,5\text{-b}]\text{吡啶-2-基})\text{甲}$

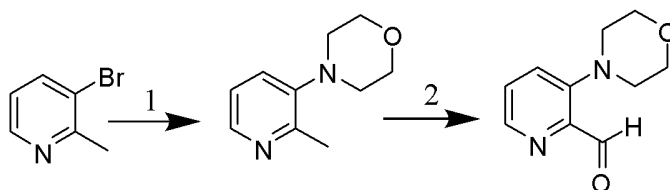
基)-N¹-((3-吗啉吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0287] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-吗啉-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0288] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.48(d, 1H, J = 4.5Hz), 8.02(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.40(d, 1H, J = 7.8Hz), 7.26-7.22(m, 1H), 6.40(d, 1H, J = 5.7Hz), 4.41(brs, 2H), 3.95(s, 2H), 3.89-3.84(m, 10H), 3.02(t, 4H, J = 4.2Hz), 2.65-2.56(m, 8H), 2.35(s, 3H), 1.62-1.52(m, 2H), 1.44-1.34(m, 2H); EI-MS: 493(M-1)⁺

[0289] 其中 3-吗啉-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0290]



[0291] 步骤 1: 3-吗啉-2-甲基吡啶

[0292] 将 3-溴-2-甲基吡啶 (1.2mmol, 206mg), 吗啉 (1.44mmol, 125mg), Pd₂(dba)₃ (0.024mmol, 22mg), (±)BINAP (0.048mmol, 30mg), NaOtBu (1.68mmol, 161mg), 和甲苯 (4mL) 加入干燥的反应瓶后, 再用 N₂ 置换 5min。反应液在 N₂ 气氛下于 70° 反应至原料消失。放冷至室温, 加入乙醚 (10mL), 用饱和食盐水洗三次后无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物黄色油状物 (90%)。

[0293] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.16(d, 1H, J = 4.8Hz), 7.22(d, 1H, J = 8.1Hz), 7.06-7.02(m, 1H), 3.80(t, 4H, J = 4.5Hz), 2.84(t, 4H, J = 4.5Hz), 2.48(s, 3H)。

[0294] 步骤 2: 3-吗啉-2-吡啶甲醛

[0295] 将二氧化硒 (528mg, 4.76mmol) 和二氧六环 (8mL) 的混合物加热到 80℃。加入 4-(2-甲基吡啶-3-基)吗啉 (212mg, 1.19mmol) 的二氧六环溶液 (2mL)。混合物在 80℃ 条件下反应 18h, 放冷过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析后得到标题化合物为黄色油状物 (20%)。

[0296] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ 10.16(s, 1H), 8.42(t, 1H, J = 3.0Hz), 7.42(d, 1H, J = 3.0Hz), 3.95-3.92(m, 4H), 3.15-3.12(m, 4H)。

[0297] 实施例 20

[0298] 化合物 20: N¹-((3-溴吡啶-2-基)甲基)-N¹-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0299] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-溴-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到淡黄色胶状物。

[0300] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm): δ 8.61(dd, 1H, J₁ = 4.8Hz, J₂ = 1.8Hz), 7.95(d, 1H, J = 6.0Hz), 7.82(dd, 1H, J₁ = 7.8Hz, J₂ = 1.8Hz), 7.06(dd, 1H, J₁ = 8.1Hz, J₂ = 4.8Hz), 6.36(d, 1H, J = 6.0Hz), 4.68(brs, 2H), 3.99(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.87(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.65(t, 4H, J = 6.6Hz), 2.59(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.34(s, 3H), 1.62-1.41(m, 4H); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃, ppm): δ 156.6, 149.8, 149.4, 147.6, 147.5, 143.4, 140.7, 125.0, 123.6, 121.4, 101.6, 58.5, 55.1, 54.8, 52.7, 47.7, 46.2, 41.0, 29.9, 24.7; ESI-MS: 487.5, 489.5(M+H)⁺

[0301] 3-溴-2-吡啶甲醛的合成见实施例 16 中步骤 1。

[0302] 实施例 21

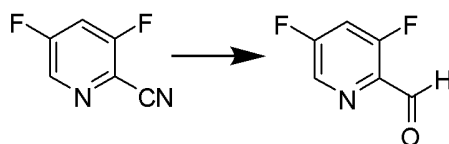
[0303] 化合物 21: $N^1-((3,5-二氟吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$

[0304] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3,5-二氟-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到淡黄色胶状物。

[0305] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 8.32 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.13-7.07 (m, 1H), 6.34 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 5.89 (brs, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.69 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.58 (s, 4H), 2.56 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 159.4, 158.5, 156.8, 155.8, 149.5, 149.2, 147.7, 143.8, 142.4, 133.6, 133.4, 124.8, 111.6, 111.4, 111.2, 101.2, 54.8, 54.3, 53.2, 52.8, 47.5, 46.2, 40.0, 27.3, 24.9; EI-MS: 444 (M) $^+$.

[0306] 其中 3,5-二氟-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0307]



[0308] 在 N_2 气氛下, 将 2-氰基-3,5-二氟吡啶 (350mg, 2.5mmol) 溶于 THF (30ml), 置于 $-20^\circ C$ 条件下, 逐滴加入 DIBAL-H (1.0M) 的甲苯溶液 (2.5mL, 2.5mmol)。混合物在 $-20^\circ C$ 条件下搅拌 4h。加入甲醇淬灭反应, 再加入 1N HCl 调节 pH 至 4-5。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 水洗两次后, 有机层无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为白色固体 (153mg, 44%)。

[0309] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 10.13 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.35 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz).

[0310] 实施例 22

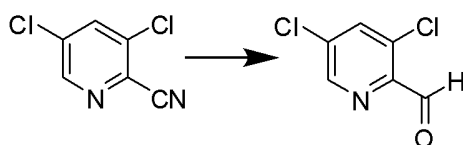
[0311] 化合物 22: $N^1-((3,5-二氯吡啶-2-基)甲基)-N^1-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺$

[0312] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3,5-二氯-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到白色胶状物。

[0313] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 8.45 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 7.60 (s, 1H), 6.79 (brs, 2H), 6.33 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 3.96 (s, 4H), 3.88 (s, 4H), 2.77 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.66 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.58 (s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.63-1.56 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 153.8, 153.5, 147.6, 146.1, 145.9, 136.5, 136.4, 131.0, 130.2, 124.7, 101.2, 56.3, 55.2, 54.9, 53.5, 47.5, 46.2, 39.8, 27.2, 25.2; EI-MS: 476 (M) $^+$.

[0314] 其中 3,5-二氯-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0315]



[0316] 在 N_2 气氛下, 将 2- 氰基 -3,5- 二氯吡啶 (432mg, 2.5mmol) 溶于 THF (20ml), 置于 -20°C 条件下, 逐滴加入 DIBAL-H (1.0M) 的甲苯溶液 (2.5mL, 2.5mmol). 混合物在 -20°C 条件下搅拌 4h. 加入甲醇淬灭反应, 再加入 1N HCl 调节 pH 至 4-5. 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 水洗两次后, 有机层无水硫酸钠干燥. 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为黄色固体 (300mg, 70%).

[0317] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

[0318] 实施例 23

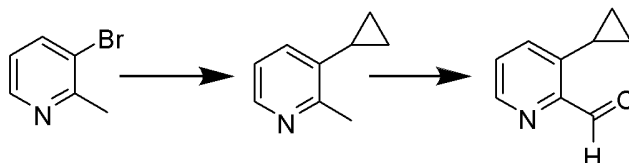
[0319] 化合物 23 : N^1 -((3- 环丙基吡啶 -2- 基) 甲基) - N^1 -((7-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -2- 基) 甲基) 丁烷 -1,4- 二胺

[0320] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3- 环丙基 -2- 吡啶甲醛代替 3- 甲基 -2- 吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0321] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.45 (d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.96 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.25 (d, 1H, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.36 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.10 (brs, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.88-3.86 (m, 6H), 2.71 (t, 2H, $J = 6.4\text{Hz}$), 2.64-2.58 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 2H), 0.94 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 0.62 (d, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$); EI-MS : 448 (M) $^{+}$

[0322] 其中 3- 环丙基 -2- 吡啶甲醛的制备流程如下 :

[0323]



[0324] 步骤 1 : 3- 环丙基 -2- 甲基吡啶

[0325] N_2 气氛下, 向 3- 溴 -2- 甲基吡啶 (172mg, 1mmol), 环丙基硼酸 (112mg, 1.3mmol), 磷酸钾 (743mg, 3.5mmol) 和三环己基磷 (28.0mg, 0.1mmol) 的甲苯 (4.0mL) 和水 (200 μL) 溶液中加入醋酸钯 (12.0mg, 0.05mmol)。混合物在 100°C 下反应 3h, 放冷至室温。加入水 (10mL), 以乙酸乙酯 (2 \times 15mL) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为淡黄色油状物 (121mg, 91%)。

[0326] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.23-8.22 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.97-6.93 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.57-0.51 (m, 2H).

[0327] 步骤 2 : 3- 环丙基 -2- 吡啶甲醛

[0328] 将二氧化硒 (106mg, 0.95mmol) 和 3- 环己基 -2- 甲基吡啶 (121mg, 0.90mmol) 溶于二氧六环 (4ml), 混合物加热回流 17h. 放冷, 过滤, 滤液浓缩柱层析得到标题化合物为淡黄色油状物 (55mg, 45%)。

[0329] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.28 (s, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H).

[0330] 实施例 24

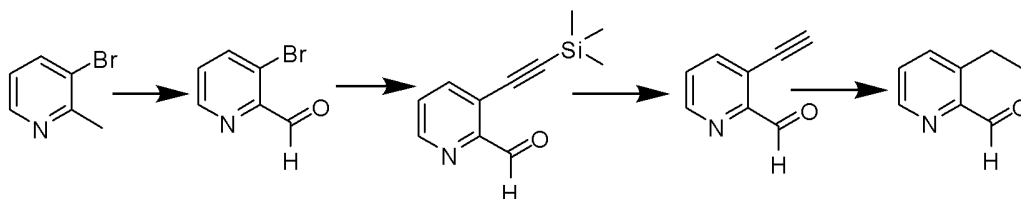
[0331] 化合物 24 : N^1 -((3- 乙基吡啶 -2- 基) 甲基) - N^1 -((7-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶 -2- 基) 甲基) 丁烷 -1,4- 二胺

[0332] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-乙基-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0333] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.44(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.82(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.44(d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.11-7.07(m, 1H), 6.31(d, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$), 3.94-3.84(m, 8H), 3.00-2.98(m, 2H), 2.72-2.59(m, 8H), 2.35(s, 3H), 1.77-1.72(m, 4H), 1.18(t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 155.2, 150.9, 149.2, 147.4, 146.1, 141.0, 138.0, 136.8, 124.2, 122.5, 101.3, 56.6, 54.9, 54.4, 52.9, 47.1, 45.5, 39.5, 26.2, 25.4, 24.8, 14.5; EI-MS : 436(M) $^+$

[0334] 其中 3-乙基-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0335]



[0336] 步骤 1: 3-溴-2-吡啶甲醛

[0337] 同实施例 16 中步骤 1。

[0338] 步骤 2: 3-((三甲硅基)乙炔基)-2-吡啶甲醛

[0339] 往 50ml 的反应瓶中装入 3-溴-2-吡啶甲醛 (558mg, 3mmol), 双三苯基磷二氯化钯 (105mg, 0.15mmol), 碘化亚铜 (29mg, 0.15mmol, 0.05eq), 和 DMF (3mL). 再加入三乙胺 (418 μL , 3mmol) 和三甲基硅基乙炔 (768 μL , 5.4mmol). 混合物在室温下搅拌 1.5h 后, 以乙酸乙酯稀释。有机层依次用水, 饱和食盐水洗后, 用无水硫酸钠干燥。过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为红色油状物 (560mg, 93%)。

[0340] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.42(s, 1H), 8.73(d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.92(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.46-7.42(m, 1H), 0.295(s, 9H).

[0341] 步骤 3: 3-乙炔基-2-吡啶甲醛

[0342] 将 3-((三甲硅基)乙炔基)-2-吡啶甲醛 (518mg, 2.55mmol) 溶于 DMF (3mL), 再加入二水氟化钾 (480mg, 5.10mmol), 混合物在 N_2 保护下于室温反应 3h。倾入水中, 以二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩残余物柱层析得到标题化合物为淡黄色固体 (247mg, 74%)。

[0343] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.26(s, 1H), 8.71(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.91(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.46-7.42(m, 1H), 3.58(s, 1H).

[0344] 步骤 4: 3-乙基-2-吡啶甲醛

[0345] 将 3-乙炔基-2-吡啶甲醛 (74mg, 0.56mmol) 溶于 5mL EtOAc, 加入 Pd-C (8mg), 混合物在 H_2 气氛下于室温搅拌 12h, 过滤除 Pd-C, 滤液浓缩柱层析得到标题化合物为淡绿色油状物 (40mg, 54%)。

[0346] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.14(s, 1H), 8.63-8.61(m, 1H), 7.63(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.40-7.35(m, 1H), 3.05(q, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.20(t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$).

[0347] 实施例 25

[0348] 化合物 25: N^1 -((3-异丙基吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌

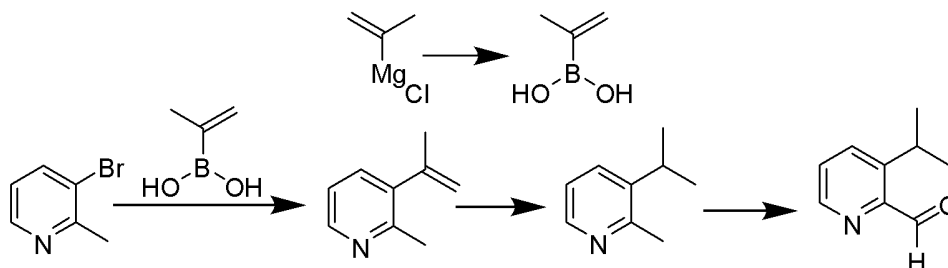
噻-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

[0349] 反应过程与实施例1相同,仅在步骤7时以3-异丙基-2-吡啶甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛,得到无色胶状物。

[0350] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.45(d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.83(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.54(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.15-7.11(m, 1H), 6.33(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.98(brs, 4H), 3.88(brs, 4H), 3.21-3.14(m, 1H), 3.08(brs, 2H), 2.83-2.77(m, 4H), 2.59(brs, 2H), 2.49(s, 3H), 1.84-1.72(m, 4H), 1.16(d, 6H, $J = 6.3\text{Hz}$); EI-MS: 450 (M) $^+$

[0351] 其中3-异丙基-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0352]



[0353] 步骤1:异丙烯硼酸

[0354] 将硼酸三甲酯(4.088mL, 36mmol)溶于5mL干燥的THF,置于 -78°C 反应器,再滴加入0.5M的异丙烯溴化镁THF溶液(30mL, 15mmol)。滴毕,得到的白色浆状物自然升至室温,反应过夜。加入5mL水淬灭反应,旋干THF,将残余物置于 0°C ,加入2N HCl(15mL),并搅拌30min,然后以乙醚萃取三次,合并醚萃液,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩得到标题化合物(567mg, 44% yield)为白色固体。置于 N_2 保护下储存。

[0355] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD , ppm): δ 5.53-5.46(m, 2H), 1.72(s, 3H)。

[0356] 步骤2:2-甲基-3-异丙烯基吡啶

[0357] 将3-溴-2-甲基吡啶(880mg, 5.12mmol),异丙烯硼酸(661mg, 7.69mmol)和碳酸钾(3.64g, 26.32mmol)溶于DME(46mL)和水(5.12mL)的混合液,反应瓶抽真空换 N_2 三次后,于 N_2 保护下,加入 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (460mg, 0.56mmol)。混合物在 90°C 条件下反应2h,冷却后,以乙醚萃取三次,合并醚萃液,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,残余物柱层析得到标题化合物为棕色油状物(444mg, 65%)。

[0358] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.41(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.45(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.15-7.11(m, 1H), 5.26(s, 1H), 4.91(s, 1H), 2.58(s, 3H), 2.04(s, 3H)。

[0359] 步骤3:2-甲基-3-异丙基吡啶

[0360] 将2-甲基-3-异丙烯基吡啶(463mg, 3.48mmol)溶于10mL EtOAc,加入Pd-C(46mg),混合物在氢气气氛下于室温反应12h,过滤除Pd-C,滤液浓缩,残余物直接用于下一步为淡黄色油状物(363mg, 78%)。

[0361] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.59(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.79(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.42-7.38(m, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 2.53(s, 3H), 1.21-1.18(m, 6H)。

[0362] 步骤3:3-异丙基-2-吡啶甲醛

[0363] 将 SeO_2 (119mg, 1.08mmol)和2-甲基-3-异丙基吡啶(121mg, 0.89mmol)溶于二氧六环(4mL),混合物搅拌回流12h,冷却过滤,滤液浓缩柱层析得到标题化合物为淡黄色

油状物 (38mg, 30%)。

[0364] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.14 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 1.21-1.18 (m, 6H)。

[0365] 实施例 26

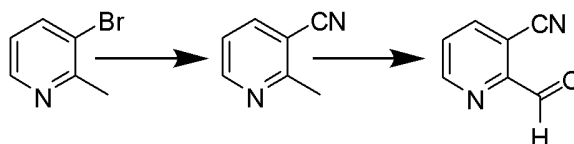
[0366] 化合物 26 : 2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)烟腈

[0367] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 3-氰基-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0368] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.79 (d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.90-7.86 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.32 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.08 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 (brs, 4H), 2.82-2.80 (m, 2H), 2.66-2.64 (m, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.62 (brs, 4H); EI-MS : 433 (M) $^+$

[0369] 其中 3-氰基-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0370]



[0371] 步骤 1 : 3-氰基-2-甲基吡啶

[0372] 将 3-溴-2-甲基吡啶 (344mg, 2mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (235mg, 2mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75mg, 0.06mmol) 溶于 DMF (5mL)。混合物抽真空换 N_2 三次, 反应液在 N_2 保护下于微波中 (175 $^\circ\text{C}$) 反应 2h。冷却后, 以 EtOAc (60mL) 稀释, 用饱和食盐水洗后无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为白色固体 (212mg, 90%)。

[0373] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.54-8.53 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.14-7.16 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。

[0374] 步骤 2 : 3-氰基-2-吡啶甲醛

[0375] 将 SeO_2 (129mg, 1.17mmol) 和 3-氰基-2-甲基吡啶 (125mg, 1.06mmol) 溶于 DME (2mL), 混合物回流搅拌 1.5h, 冷却过滤, 滤液浓缩柱层析得到标题化合物 (40mg, 30%) 为白色固体。

[0376] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.1 (s, 1H), 8.99 (d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.18 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.71-7.66 (m, 1H)。

[0377] 实施例 27

[0378] 化合物 27 : N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)- N^1 -((3-乙烯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺

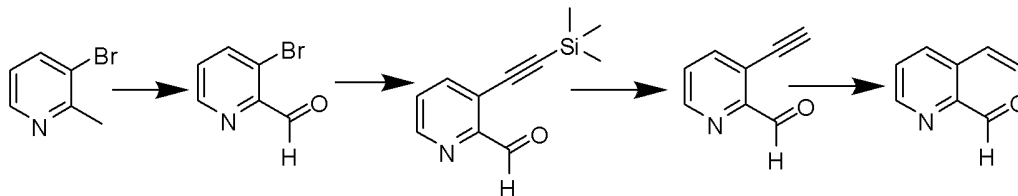
[0379] 反应过程与实施例 1 相似, 在步骤 7 时以 3-乙烯基-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 在步骤 8 中脱 pht (邻苯二甲酰基) 保护基时以乙二胺代替水合肼得到无色胶状物。

[0380] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.47 (d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 7.80 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.28 (d, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$), 5.59 (d, 1H, $J = 17.7\text{Hz}$), 5.36 (d, 1H, $J = 11.1\text{Hz}$), 3.87-3.81 (m, 8H), 3.00 (t, 2H, $J =$

5.7Hz), 2.59-2.57(m, 6H), 2.34(s, 3H), 1.82-1.55(m, 4H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 155.0, 154.7, 147.9, 147.7, 134.0, 133.0, 132.6, 132.4, 122.9, 122.6, 118.4, 118.0, 101.0, 57.2, 54.9, 54.8(2C), 53.2, 47.6(2C), 46.1, 39.6, 26.6, 25.3; EI-MS: 434(M) $^{+}$

[0381] 其中 3-乙炔基-2-吡啶甲醛的制备流程如下:

[0382]



[0383] 步骤 1: 3-溴-2-吡啶甲醛

[0384] 与实施例 24 中步骤 1 相同。

[0385] 步骤 2: 3-((三甲硅基)乙炔基)-2-吡啶甲醛

[0386] 与实施例 24 中步骤 2 相同。

[0387] 步骤 3: 3-乙炔基-2-吡啶甲醛

[0388] 与实施例 24 中步骤 2 相同。

[0389] 步骤 4: 3-乙炔基-2-吡啶甲醛

[0390] 将 3-乙炔基-2-吡啶甲醛 (74mg, 0.56mmol) 溶于 5ml EtOAc, 加入林德拉催化剂 (8mg), 混合物在氢气气氛下于室温搅拌 2h, 过滤除催化剂, 滤液浓缩残余物柱层析得到标题化合物 (60mg, 81%) 为无色油状物。

[0391] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.14(s, 1H), 8.65(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.93(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.72-7.63(m, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 5.76(d, 1H, $J = 17.7\text{Hz}$), 5.49(d, 1H, $J = 11.4\text{Hz}$).

[0392] 实施例 28

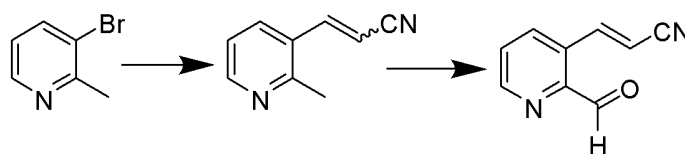
[0393] 化合物 28: 3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙烯腈

[0394] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以 (E)-3-(2-甲酰基-3-基)丙烯腈代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到无色胶状物。

[0395] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.47(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.04(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.75(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.37-7.34(m, 1H), 6.69(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.16(brs, 4H), 4.02(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.38(brs, 4H), 3.09-3.05(m, 2H), 2.89-2.79(m, 7H), 2.67-2.65(m, 2H), 1.64-1.61(m, 4H); ^{13}C NMR(100MHz, CD_3OD , ppm): δ 157.7, 151.7, 151.0, 148.6, 148.5, 145.2, 140.4, 136.4, 125.2, 125.1, 121.1, 104.4, 59.4, 55.6, 55.0(2C), 53.2, 47.3, 47.2, 44.6, 41.0, 28.6, 27.0, 25.2, 19.0; ESI-MS: 462.2(M+H) $^{+}$

[0396] 其中 (E)-3-(2-甲酰基-3-基)丙烯腈的制备流程如下:

[0397]



[0398] 步骤 1: 3-(2-甲基吡啶-3-基)丙烯腈

[0399] 将 3-溴-2-甲基吡啶 (1.72g, 10mmol), 丙烯腈 (3.29ml, 50mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (244mg, 1mmol), $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ (2.78g, 10mmol) 和 NaHCO_3 (4.2g, 50mmol) 溶于 15ml DMF。混合物在 N_2 保护下置于微波 110°C 条件下反应 5h。冷却后, 旋干 DMF, 残余物以水和 DCM 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为白色胶状物 (1.33g, 93%)。

[0400] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.52-8.50 (m, 1.5H), 8.18 (d, 0.5H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$), 7.37 (d, 0.5H, $J = 11.7\text{Hz}$), 7.26-7.24 (m, 0.5H), 7.21-7.18 (m, 1H), 5.83 (d, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$), 5.64 (d, 0.5H, $J = 11.7\text{Hz}$), 2.62 (s, 3H), 2.58 (s, 1.5H)。

[0401] 步骤 2: (E)-3-(2-甲酰基吡啶-3-基)丙烯腈

[0402] 将 SeO_2 (1.24g, 11.12mmol) 和 3-(2-甲基吡啶-3-基)丙烯腈 (1.34g, 9.31mmol) 溶于二氧六环 (16ml), 混合物回流搅拌 16h, 冷却过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为棕色固体 (270mg, 20%)。

[0403] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 10.16 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 8.46 (d, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$), 7.93 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.60-7.56 (m, 1H), 5.92 (d, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$)。

[0404] 实施例 29

[0405] 化合物 29: (E)-3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4, 5-b] 吡啶-2-基) 甲基) 氨基) 甲基) 吡啶-3-基) 丙烯腈

[0406] 反应过程与实施例 1 相似, 在步骤 7 时以 (E)-3-(2-甲酰基-3-基) 丙烯腈代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 在步骤 8 脱 pht 保护基时以乙二胺代替水合肼得到无色胶状物。

[0407] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.59 (d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 7.79 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.31 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 5.81 (d, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$), 3.94-3.81 (m, 8H), 3.06 (brs, 2H), 2.67-2.59 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.80-1.58 (m, 4H); ESI-MS: 460.2 (M+H)⁺

[0408] 其中 (E)-3-(2-甲酰基-3-基) 丙烯腈的制备流程同实施例 28。

[0409] 实施例 30

[0410] 化合物 30: N^1 -(2-氨基-6-氯苄基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4, 5-b] 吡啶-2-基) 甲基) 丁烷-1,4-二胺

[0411] 反应过程与实施例 1 相似, 在步骤 7 时以 2-氯-5-硝基苯甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 同时步骤 8 更改为如下: 将 2-(4-((2-氯-6-硝基苄基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4, 5-b] 吡啶-2-基) 甲基) 氨基) 丁基) 异吲哚-1,3-二酮 (31mg, 0.05mmol) 溶于 2ml EtOH, 加入 Pd-C (6mg) 和 $\text{NH}_2\text{-NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 μL , 0.35mmol), 混合物回流搅拌 4h, 放冷过滤, 滤液浓缩柱层析得到标题化合物为白色胶状物 (50%)。

[0412] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 7.76 (d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.67-6.65 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 6.30 (brs, 1H), 3.93-3.83 (m, 8H), 2.82 (brs, 2H), 2.58 (brs, 4H), 2.50 (brs, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.66 (brs, 4H); EI-MS: 456 (M)⁺

[0413] 实施例 31

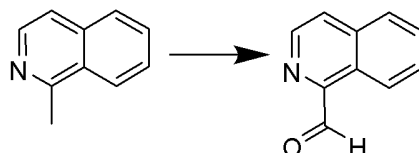
[0414] 化合物 31: N^1 -(异喹啉-1-基甲基)- N^1 -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑 [4, 5-b] 吡啶-2-基) 甲基) 丁烷-1,4-二胺

[0415] 反应过程与实施例 1 相同, 仅在步骤 7 时以异喹啉-1- 甲醛代替 3- 甲基-2- 吡啶甲醛得到无色胶状物。

[0416] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.42 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.18 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.77 (brs, 4H), 3.06 (t, 2H, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.73 (t, 2H, $J = 5.1\text{Hz}$), 2.49 (t, 4H, $J = 4.5\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 4H); EI-MS : 458 (M^+)

[0417] 其中异喹啉-1- 甲醛的制备流程如下:

[0418]



[0419] 将 SeO_2 (757mg, 6.82mmol) 和 1- 甲基异喹啉 (698mg, 4.87mmol) 溶于二氧六环 (10ml), 混合物回流搅拌 16h, 冷却过滤, 滤液浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为白色固体 (485mg, 63%)。

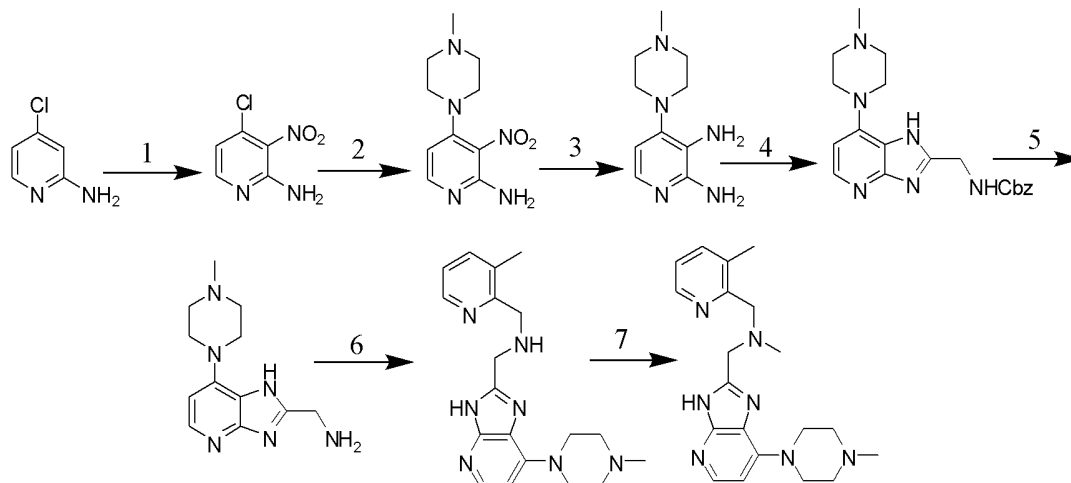
[0420] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.29 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.63 (d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H).

[0421] 实施例 32

[0422] 化合物 32 : 1-(7-(4- 甲基哌嗪-1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶-2- 基)-N-((3- 甲基吡啶-2- 基) 甲基) 甲胺

[0423] 化合物 33 : N- 甲基-1-(7-(4- 甲基哌嗪-1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶-2- 基)-N-((3- 甲基吡啶-2- 基) 甲基) 甲胺

[0424]



[0425] 步骤 1 到步骤 5 同实施例 1 中步骤 1 到步骤 5。

[0426] 步骤 6 : 1-(7-(4- 甲基哌嗪-1- 基)-3H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶-2- 基)-N-((3- 甲基吡啶-2- 基) 甲基) 甲胺

[0427] 将 (7-(4- 甲基哌嗪-1- 基)-1H- 咪唑 [4,5-b] 吡啶-2- 基) 甲胺 (50mg, 0.2mmol) 溶于 2mDCE, 加入 3- 甲基-2- 吡啶甲醛 (0.2mmol, 24mg) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (64mg, 0.3mmol), 混合物在室温下搅拌 2h. 以 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠和饱和食盐水洗, 有机层无水硫酸钠

干燥,过滤浓缩,残余物柱层析得到淡黄色胶状物(46%)。

[0428] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 2.18(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.60(t, 4H, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.90(t, 4H, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.95(s, 2H), 4.17(s, 2H), 6.32(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$) 7.09-7.05(m, 1H), 7.38(dd, 1H, $J_1 = 7.5\text{Hz}$, $J_2 = 0.9\text{Hz}$), 8.01(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$) 8.40(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 0.9\text{Hz}$); EI-MS: 351(M^+)

[0429] 步骤7: N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0430] 将1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺(0.1mmol, 35mg)溶于1ml DCE, 加入37%甲醛(9.0 μL , 0.12mmol)和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (33mg, 0.15mmol), 混合物在室温搅拌2h。以DCM稀释, 用饱和碳酸氢钠和食盐水洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物为淡黄色胶状物(61%)。

[0431] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.49(d, 1H, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.02(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.48(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.17-7.13(m, 1H), 6.40(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.91(s, 4H), 3.83(s, 2H), 3.76(s, 2H), 2.62(t, 4H, $J = 5.1\text{Hz}$), 2.42(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.36(s, 3H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 155.8, 149.3, 148.6, 147.2, 146.2, 143.8, 138.4, 133.0, 124.7, 122.6, 101.8, 59.3, 54.5, 54.2, 47.2, 45.7, 43.2, 18.2; EI-MS: 365(M^+)

[0432] 实施例33

[0433] 化合物34: 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺

[0434] 化合物35: N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺

[0435] 反应过程与实施例32相同, 仅在步骤6时以2-吡啶甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到化合物34为淡黄色胶状物, 化合物35为白色胶状物。

[0436] 化合物34: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.57(d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 8.00(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.63-7.57(m, 1H), 7.23-7.14(m, 2H), 6.36(d, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$), 4.13(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.91(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.60(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.35(s, 3H).

[0437] 化合物35: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.63(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 8.05(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.63(td, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$), 7.39(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.22-7.18(m, 1H), 6.41(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.94-3.90(m, 6H), 3.78(s, 2H), 2.62(t, 4H, $J = 5.1\text{Hz}$), 2.42(s, 3H), 2.36(s, 3H); EI-MS: 351(M^+)

[0438] 实施例34

[0439] 化合物36: 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0440] 化合物37: N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0441] 反应过程与实施例32相同, 仅在步骤6时以3-苯基-2-吡啶甲醛代替3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到化合物35为白色胶状物, 化合物36为白色胶状物。

[0442] 其中3-苯基-2-吡啶甲醛的制备同实施例13。

[0443] 化合物 36 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.62(dd, 1H, $J_1 = 4.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 7.97(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.56(dd, 1H, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$), 7.35-7.25(m, 6H), 6.35(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.07(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.89(t, 4H, $J = 5.4\text{Hz}$), 2.61(t, 4H, $J = 5.1\text{Hz}$), 2.36(s, 3H).

[0444] 化合物 37 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.72(d, 1H, $J = 5.1\text{Hz}$), 8.02(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.64(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.44-7.42(m, 5H), 7.34-7.30(m, 1H), 6.39(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.88-3.86(m, 6H), 3.71(s, 2H), 2.60(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 2.25(s, 3H); ESI-MS :428.7 ($\text{M}+1$) $^+$.

[0445] 实施例 35

[0446] 化合物 38 :N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺

[0447] 化合物 39 :N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺

[0448] 反应过程与实施例 32 相同,仅在步骤 6 时以 6,7-二氢喹啉-8(5H)-酮代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到化合物 38 为淡黄色胶状物,化合物 39 为黄色胶状物。

[0449] 化合物 38 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.54(d, 1H, $J = 3.3\text{Hz}$), 7.98(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.42(d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.16-7.12(m, 1H), 6.35(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.27(d, 2H, $J = 3.9\text{Hz}$), 3.90-3.87(m, 5H), 2.85-2.71(m, 2H), 2.61(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 2.11-1.67(m, 4H).

[0450] 化合物 39 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.60(d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.03(d, 1H, $J = 6.3\text{Hz}$), 7.41(d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.15-7.10(m, 1H), 6.40(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.08-3.93(m, 1H), 4.02(s, 2H), 3.87(s, 4H), 2.89-2.67(m, 2H), 2.61(t, 4H, $J = 4.8\text{Hz}$), 2.35(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.07-1.89(m, 3H), 1.77-1.68(m, 1H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 156.6, 151.5, 149.3, 147.3, 146.9, 144.0, 137.3, 134.2, 125.2, 122.1, 101.9, 62.1, 54.7, 52.7, 47.6, 46.0, 37.8, 28.9, 22.9, 20.6; EI-MS :391 (M^+).

[0451] 实施例 36

[0452] 化合物 40 :1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0453] 化合物 41 :1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0454] 反应过程与实施例 32 相同,仅在步骤 6 时以 3-环丙基-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛,得到化合物 40 为无色胶状物,化合物 41 为无色胶状物。

[0455] 其中 3-环丙基-2-吡啶甲醛的制备同实施例 23。

[0456] 化合物 40 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.36(d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.97(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.25(d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.10-7.06(m, 1H), 6.34(d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.30(s, 2H), 4.26(s, 2H), 3.97(brs, 4H), 2.70(brs, 4H), 2.42(s, 3H), 1.86-1.77(m, 1H), 0.88(d, 2H, $J = 8.7\text{Hz}$), 0.56(d, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$).

[0457] 化合物 41 : ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.47(dd, 1H, $J_1 = 4.6\text{Hz}$, $J_2 = 1.2\text{Hz}$), 8.01(d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.26(d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.16-7.11(m, 1H), 6.39(d, 1H, $J =$

6.0Hz), 3.99(t, 4H, J = 4.5Hz), 3.95(s, 2H), 3.88(s, 2H), 2.74(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.44(s, 6H), 2.20-2.11(m, 1H), 0.98-0.92(m, 2H), 0.65-0.60(m, 2H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 156.9, 149.2, 148.8, 147.2, 145.8, 143.3, 138.1, 133.7, 124.8, 122.6, 101.9, 59.0, 54.4, 54.3, 46.9, 45.3, 43.3, 11.7, 7.6; EI-MS: 391(M^+)

[0458] 实施例 37

[0459] 化合物 42: 1-(3-乙基吡啶-2-基)-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0460] 化合物 43: 1-(3-乙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0461] 反应过程与实施例 32 相同, 仅在步骤 6 时以 3-乙基-2-吡啶甲醛代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到化合物 42 为无色胶状物, 化合物 43 为无色胶状物。

[0462] 其中 3-乙基-2-吡啶甲醛的制备同实施例 24。

[0463] 化合物 42: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 1.20(t, 3H, J = 7.2Hz), 2.75-2.67(m, 4H), 2.91(s, 3H), 3.37(brs, 4H), 4.30(brs, 6H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.38(dd, 1H, J1 = 7.5Hz, J2 = 0.9Hz), 8.01(d, 1H, J = 6.0Hz), 8.40(dd, 1H, J1 = 4.8Hz, J2 = 0.9Hz).

[0464] 化合物 43: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.48(d, 1H, J = 4.8Hz), 8.00(d, 1H, J = 6.3Hz), 7.77(d, 1H, J = 7.5Hz), 7.42-7.38(m, 1H), 6.70(d, 1H, J = 6.3Hz), 4.30(brs, 6H), 3.37(brs, 4H), 2.91(s, 3H), 2.75-2.67(m, 7H), 1.20(t, 3H, J = 7.2Hz); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 155.9, 151.1, 148.9, 147.1, 140.7, 139.9, 138.2, 128.4, 126.8, 125.5, 103.7, 59.6, 56.5, 54.9(2C), 47.0(2C), 44.4, 43.6, 25.6, 15.0; EI-MS: 379(M^+).

[0465] 实施例 38

[0466] 化合物 44: 3-(2-(((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈

[0467] 化合物 45: 3-(2-((甲基((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈

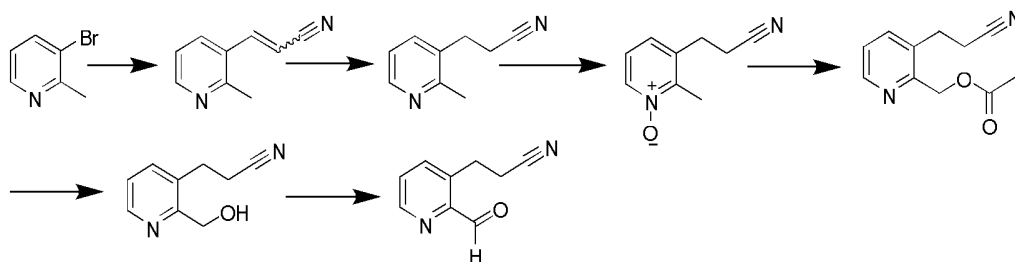
[0468] 反应过程与实施例 32 相同, 仅在步骤 6 时以 3-(2-甲酰基吡啶-3-基)丙腈代替 3-甲基-2-吡啶甲醛, 得到化合物 44 为无色胶状物, 化合物 45 为无色胶状物。

[0469] 化合物 44: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.45(d, 1H, J = 4.5Hz), 7.92(d, 1H, J = 6.0Hz), 7.55(s, 1H, J = 8.1Hz), 7.26-7.19(m, 1H), 6.38(d, 1H, J = 6.0Hz), 4.07(s, 2H), 3.96(s, 2H), 3.92(brs, 4H), 2.96(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.74-2.63(m, 6H), 2.42(s, 3H).

[0470] 化合物 45: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.53(1H, dd, J1 = 4.8Hz, J2 = 1.2Hz), 7.99(d, 1H, J = 6.0Hz), 7.59(1H, dd, J1 = 7.8Hz, J2 = 1.2Hz), 7.27-7.23(m, 1H), 6.40(d, 1H, J = 5.7Hz), 3.97(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.80(s, 2H), 3.79(s, 2H), 3.02(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.74(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.66(t, 4H, J = 4.8Hz), 2.39(s, 6H); ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3 , ppm): δ 156.0, 149.5, 147.7, 147.6, 147.3, 143.9, 138.0, 133.8, 124.8, 123.2, 119.0, 101.8, 60.2, 54.7, 53.9, 47.5, 46.0, 43.1, 27.7, 18.4; EI-MS: 404(M^+).

[0471] 其中 3-(2-甲酰基吡啶-3-基)丙腈的制备流程如下:

[0472]



[0473] 步骤 1 : 3-(2-甲基吡啶-3-基)丙烯腈

[0474] 同实施例 28 中步骤 1。

[0475] 步骤 2: 3-(2-甲基吡啶-3-基)丙腈

[0476] 将 3-(2-甲基吡啶-3-基)丙烯腈 (1.278g, 8.88mmol) 溶于 10ml 甲醇, 加入 511mg Pd-C, 混合物抽真空换氢气三次后在氢气气氛下于室温搅拌 24h, 过滤除 Pd-C, 滤液浓缩柱层析得 816mg 淡黄色油状物 (63%)。

[0477] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.24 (dd, 1H, $J_1 = 5.1\text{Hz}$, $J_2 = 1.5\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.00–6.95 (m, 1H), 2.80 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.47 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.40 (s, 3H).

[0478] 步骤3:3-(2-氰基乙基)-2-甲基吡啶1-氧化物

[0479] 将 3-(2- 甲基吡啶 -3- 基) 丙腈 (191mg, 1.30mmol) 溶于 4ml 醋酸, 搅拌下加入 30% 的 H_2O_2 (0.68ml), 混合物在 80℃ 下搅拌反应 5.5h, 放冷后旋干, 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至中性, 以 DCM 萃取四次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得 183mg 浅红色固体 (87%), 直接用于下一步。

[0480] 步骤4:乙酸(3-(2-氰基乙基)吡啶-2-基)甲酯

[0481] 将 3-(2-氰基乙基)-2-甲基吡啶 1-氧化物 (961mg, 5.93mmol) 溶于 10ml 醋酐, 混合物在 115℃ 下搅拌反应 4h, 旋干溶剂直接柱层析得到 900mg 淡黄色油状物 (74%)。

[0482] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.56 (d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.65 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.33–7.29 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.07 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.70 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.13 (s, 3H).

[0483] 步骤5:3-(2-(羟甲基)吡啶-3-基)丙腈

[0484] 将乙酸(3-(2-氰基乙基)吡啶-2-基)甲酯(167mg, 0.82mmol)溶于4ml 甲醇, 搅拌下加入甲醇钠(44mg, 0.82mmol), 混合物在室温下搅拌 2h, 旋干直接柱层析得 93mg 白色胶状固体(70%)。

[0485] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.47 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.62 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.29–7.25 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.54 (brs, 1H), 2.95 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.69 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$).

[0486] 步骤6:3-(2-甲酰基吡啶-3-基)丙腈

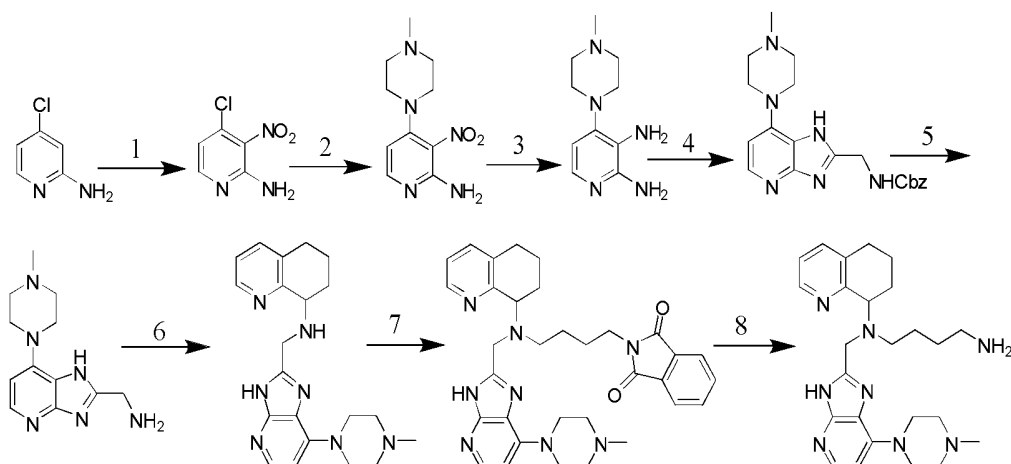
[0487] 将 3-(2-(羟甲基)吡啶-3-基)丙腈 (93mg, 0.57mmol) 溶于 5mL DCM, 搅拌下加入 DMP (266mg, 0.63mmol), 混合物在室温 N_2 保护下搅拌 2h, 以 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩残余物柱层析得到 90mg 淡绿色油状物 (98%)。

[0488] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 10.03 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, $J = 4.5\text{Hz}$), 7.68 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.44-7.40 (m, 1H), 3.25 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.65 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$).

[0489] 实施例 39

[0490] 化合物 46 : $N^1-((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-N^1-(5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-基})\text{丁烷-1,4-二胺}$

[0491]



[0492] 步骤 1 至步骤 6 同实施例 35 中步骤 1 至步骤 6。

[0493] 步骤 7 : $2-(4-(((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-(5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-基})\text{氨基})\text{丁基})\text{异吲哚-1,3-二酮}$

[0494] 将 $N-((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-胺}$ (37mg, 0.1mmol) 溶于 2ml DCE, 加入 4-(1,3-二氧异吲哚-2-基)丁醛 (26mg, 0.12mmol), 再加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (32mg, 0.15mmol), 混合物在室温下搅拌 12h, 以 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠洗, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到无色胶状物 43mg (77%)。

[0495] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.70 (d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 8.03 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.76-7.75 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.40 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.03-3.95 (m, 7H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.87-2.54 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 2.17-1.83 (m, 3H), 1.68-1.38 (m, 5H)。

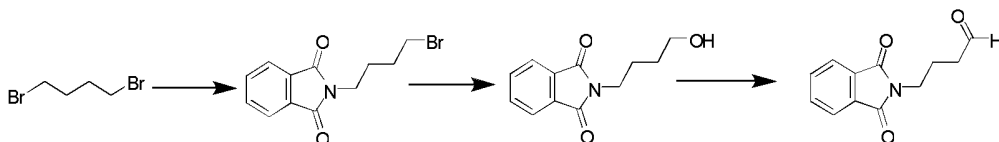
[0496] 步骤 8 : $N^1-((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-N^1-(5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-基})\text{丁烷-1,4-二胺}$

[0497] 将 $2-(4-(((7-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})-3H\text{-咪唑}[4,5-b]\text{吡啶-2-基})\text{甲基})-(5,6,7,8\text{-四氢喹啉-8-基})\text{氨基})\text{丁基})\text{异吲哚-1,3-二酮}$ (43mg, 0.074mmol) 溶于 2ml 无水乙醇, 加入水合肼 (34 μL , 0.594mmol), 混合物回流搅拌 2h, 放冷, 过滤, 滤液旋干柱层析得到 27mg 无色胶状物 (80%)。

[0498] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 8.58 (d, 1H, $J = 4.2\text{Hz}$), 7.95 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.35 (d, 1H, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.04-3.84 (m, 7H), 2.85-2.49 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 2.02-1.81 (m, 3H), 1.71-1.43 (m, 5H); $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm) : δ 157.0, 153.5, 149.5, 147.4, 146.9, 142.2, 137.2, 134.3, 125.5, 122.0, 101.3, 61.2, 54.9, 50.6, 49.9, 47.7, 46.2, 40.9, 29.3, 29.2, 25.9, 22.9, 21.4; ESI-MS : 449.2 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

[0499] 其中步骤 7 中的 4-(1,3-二氧异吲哚-2-基)丁醛的制备流程如下：

[0500]



[0501] 步骤 1: 2-(4-溴丁基)异吲哚-1,3-二酮

[0502] 将邻苯二甲酰亚胺 (1176g, 7.98mmol), K_2CO_3 (3.316g, 24mmol) 和苄基三乙基氯化铵 (200mg, 0.88mmol) 溶于丙酮 (20ml), 加入 1,4-二溴丁烷 (2.9ml, 24mmol) 混合物在室温下搅拌 24h。旋干溶剂, 残余物溶于水和 DCM, 分离出有机相, 水层再用 DCM 萃取两次, 合并有机层。无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残余物柱层析得到标题化合物 1.861g (83%) 为无色固体。

[0503] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.86–7.83 (m, 2H), 7.73–7.70 (m, 2H), 3.72 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 1.93–1.82 (m, 4H).

[0504] 步骤 2: 2-(4-羟基丁基)异吲哚-1,3-二酮

[0505] 将 2-(4-溴丁基)异吲哚-1,3-二酮 (564mg, 2mmol) 溶于 H_2O (1.5ml) 和 HMPA (8.5ml) 的混合液, 混合物在 100°C 下回流搅拌 6h, 冷却, 以水稀释, 用乙醚萃取三次, 合并有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩得到标题化合物 353mg (81%) 为无色油状物, 直接用于下一步。

[0506] 步骤 3: 4-(1,3-二氧异吲哚-2-基)丁醛

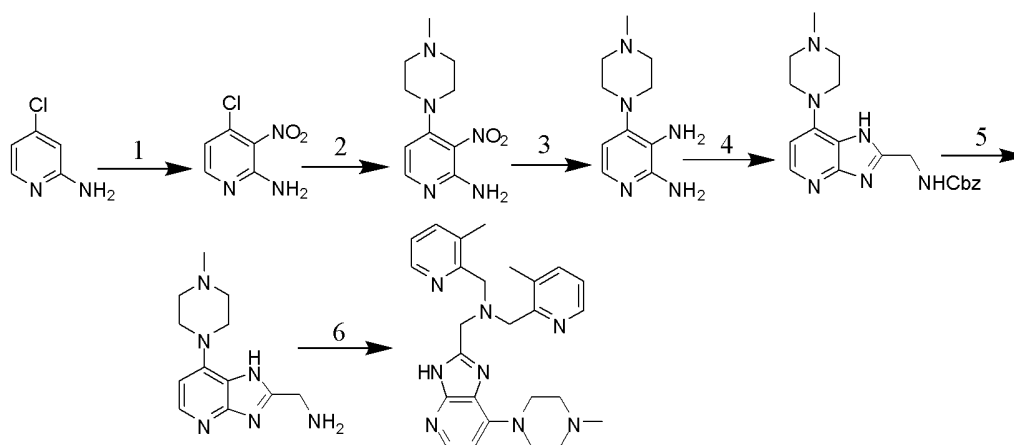
[0507] 将 2-(4-羟基丁基)异吲哚-1,3-二酮 (353mg, 1.61mmol) 溶于 10ml 无水 DCM, N_2 保护下, 加入 DMP (1.026g, 2.42mmol), 混合物在室温搅拌 2h, 以 DCM 稀释后, 用饱和碳酸氢钠洗, 有机层无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得到 190mg 标题化合物为白色油状物 (56%)。

[0508] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 9.75 (s, 1H), 7.82–7.81 (m, 2H), 7.72–7.69 (m, 2H), 3.72 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.52 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 2.04–1.95 (m, 2H).

[0509] 实施例 40

[0510] 化合物 47: 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N,N-二((3-甲基吡啶-2-基)甲基)胺

[0511]



[0512] 步骤 1 到步骤 5 同实施例 1 中步骤 1 到步骤 5。

[0513] 步骤 6: 1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N,N-二

((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺

[0514] 将(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲胺(48mg, 0.19mmol, 1eq)和3-甲基-2-吡啶甲醛(47mg, 0.39mmol, 2eq)溶于2ml CH₃OH, 再加入NaCNBH₃(10mg, 0.16mmol, 0.8eq), 混合物室温搅拌2h. 将反应液旋干残余物柱层析(DCM : NH₃·CH₃OH = 15 : 1)得到标题化合物(17mg, 20%)为淡黄色胶状物。

[0515] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃, ppm) : δ 2.20(s, 6H), 2.39(s, 3H), 2.67(t, 4H, J = 4.8Hz), 3.87(s, 4H), 3.94(t, 4H, J = 4.5Hz), 3.98(s, 2H), 6.42(d, 1H, J = 5.7Hz), 7.06-7.10(m, 2H), 7.37(d, 2H, J = 7.5Hz), 8.06(d, 1H, J = 6.0Hz), 8.45(d, 2H, J = 3.6Hz); EI-MS : 456(M⁺).

[0516] 实验实施例生物学活性的测试

[0517] 实验材料及仪器 :

[0518] CXCR4 基因、CCR2 基因、CCR5 基因及 Gα₁₆ 质粒购自美国 UMR cDNA 资源中心。HEK293 细胞和 Jurkat 细胞购自美国标准菌种收藏所(ATCC)。分别稳定表达 CXCR4、CCR2、CCR5 和 Gα₁₆ 的 HEK293 细胞由本实验室构建。DMEM 完全培养基、RPMI1640 培养基购自 GIBCO 公司。胎牛血清购自 Hyclone 公司。基质细胞延伸因子-1(SDF-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及人正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)购自 Pepro Tech 公司。苯磺唑酮(Sulfinpyrazone)购自 Sigma-Aldrich 公司。荧光染料 Hoechst 33342、Fluo-4AM 购自 Invitrogen 公司。牛血清白蛋白(BSA)购自上海捷倍思基因技术有限公司。二甲亚砜(DMSO)等常规试剂, 购自国药化学试剂公司。Transwell 趋化小室、各种型号的细胞培养皿及 Costar 平板购自 Corning 公司。96 孔 Isoplate 购自 PerkinElmer 公司。Forma Series II CO₂ 培养箱购自 Thermo Scientific 公司。SW-II-A/B3 型生物安全柜购自上海上净净化设备有限公司。Allegra X-22R 高速台式冷冻离心机为 Beckman 公司产品。FlexStation 3 微孔板检测仪购自 Molecular Devices 公司。HCS 高内涵检测系统购自 Cellomics 公司。

[0519] 实施例 1 钙流实验 :

[0520] 实验方法 :

[0521] 将稳定表达 CXCR4 和 Gα₁₆ 的 HEK293 细胞接种于 96 孔板(Costar)中, 培养 24h 后, 去除培养基, 每孔加入 40 μL 含 2 μmol/L Fluo-4AM 的 Hank's 平衡盐溶液(HBSS : 包含 5.4mmol/L KCl, 0.3mmol/L Na₂HPO₄, 0.4mmol/L KH₂PO₄, 4.2mmol/L NaHCO₃, 1.3mmol/L CaCl₂, 0.5mmol/L MgCl₂, 0.6mmol/L MgSO₄, 137mmol/L NaCl, 5.6mmol/L D-glucose, 和 250 μmol/L 苯磺唑酮(sulfinpyrazone), pH 7.4), 于 37℃ 培养箱中孵育 45min。吸弃染料, 加入 50 μL 含待测化合物或者 1% DMSO(阴性对照)的 HBSS, 室温孵育 10min, 然后用 Flex Station 3 微孔板检测仪读数。检测仪在指定时间点, 可自动将 25 μL 激动剂 SDF-1(终浓度 3nmol/L)加入到反应体系中, 同时用 485nm 的光激发并于 525nm 波段检测细胞内钙离子浓度变化引起的染料荧光强度的变化。

[0522] 本实验在稳定表达 CCR2 和 Gα₁₆ 的 HEK293 细胞以及稳定表达 CCR5 和 Gα₁₆ 的 HEK293 细胞上分别检测了化合物的受体选择性。

[0523] 数据分析 :

[0524] 不同药物孵育后, 细胞对 CXCR4 激动剂 SDF-1 的反应率由以下公式计算 :

[0525] 反应率% = (D-B)/(S-B) × 100% ;

[0526] 其中 D 为用待测药物孵育后, SDF-1 激起的钙流信号峰值 ;B 为 $10\ \mu\text{mol/L}$ 阳性对照药 T140 孵育后, SDF-1 激起的钙流信号峰值 ;S 为阴性对照 1% DMSO 孵育后, SDF-1 激起的钙流信号峰值。

[0527] 同一药物不同剂量的反应率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析, 得到剂量反应曲线并测得 IC_{50} 值。数据以均值 \pm SEM 表述, 为三次独立实验结果, 每次实验均为三复孔。所得结果见下表 1。

[0528] 实施例 2 趋化实验 :

[0529] 实验方法 :

[0530] 本实验采用 Transwell 实验技术, 其主要材料 Transwell 小室是一个可放置在 24 孔板里的, 底部有一张通透性聚碳酸酯膜的小杯。该聚碳酸酯膜上具有微孔, 孔径在 $0.1\text{--}12.0\ \mu\text{m}$ 之间。将 Transwell 小室放入 24 孔板中, 小室内称上室, 24 孔板内称下室, 上下室以聚碳酸酯膜相隔。选择孔径小于细胞直径的聚碳酸酯膜, 将细胞置于上室内, 由于聚碳酸酯膜有一定通透性, 下室趋化液中的成分将在膜两面形成浓度梯度, 从而吸引上室内细胞向下室迁移。

[0531] 进行趋化实验时, 首先, 使用含 2% 胎牛血清的 1640 培养基配制终浓度为 10nmol/L 的 SDF-1, 并分别加入待测化合物或 DMSO (阴性对照), 加入 24 孔板 (Costar) 中作为下室趋化液。然后, 将 100mm 平皿中的 Jurkat 细胞吹打均匀并计数, 用含 2% 胎牛血清的 1640 培养基将细胞稀释到 80 万个 /mL。每个 Eppendorff 管中分别加入 8 万个细胞, 并分别加入与下层趋化液浓度相同的待测化合物或 DMSO (阴性对照), 孵育 10min。最后将膜孔径为 $8\ \mu\text{m}$ 的趋化小杯放置在 24 孔板中, 在趋化小杯中 (上室) 加入孵育过的细胞。放至 37°C 培养箱中孵育 5h 后, 小心将趋化小杯取出, 下室中的细胞用 $5\ \mu\text{g/mL}$ Hoechst33342 染核, 吹打均匀后转移至 96 孔板 (Costar), 1000rpm 离心 5min, 计数。

[0532] 数据分析 :

[0533] 不同药物孵育后, Jurkat 细胞对 CXCR4 激动剂 SDF-1 的趋化率由以下公式计算 :

[0534] $\text{趋化率}\% = (\text{D}-\text{B}) / (\text{S}-\text{B}) \times 100\%$;

[0535] 其中 D 为用待测药物孵育后, SDF-1 引起的 Jurkat 细胞迁移的数目 ;B 为 $10\ \mu\text{mol/L}$ 阳性对照药 T140 孵育后, SDF-1 引起的 Jurkat 细胞迁移的数目 ;S 为阴性对照 1% DMSO 孵育后, SDF-1 引起的 Jurkat 细胞迁移的数目。

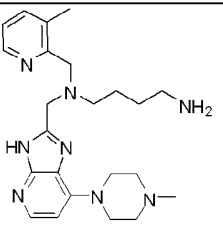
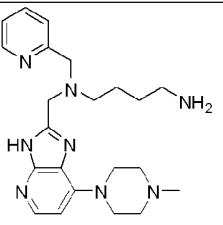
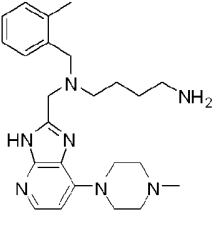
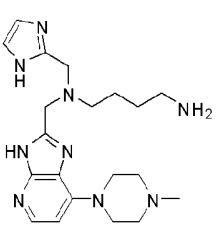
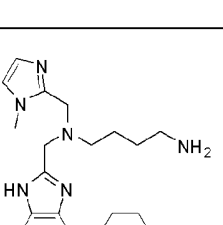
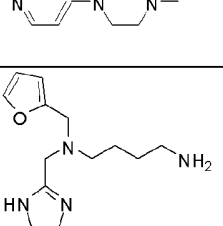
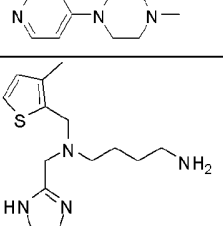
[0536] 同一药物不同剂量的趋化率以 GraphPad Prism 软件做非线性回归分析, 得到剂量反应曲线并测得 IC_{50} 值。数据以均值 \pm SEM 表述, 为三次独立实验结果, 每次实验均为三复孔。所得结果见下表 1。

[0537] 表 1

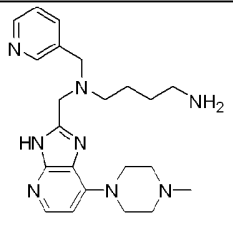
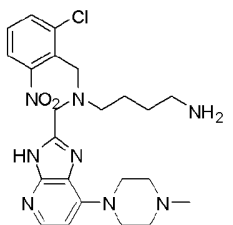
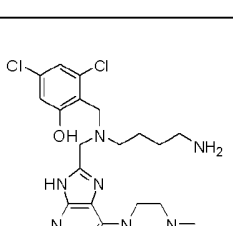
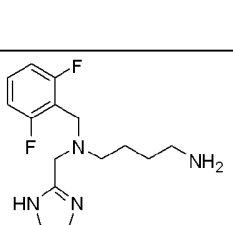
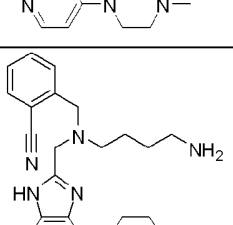
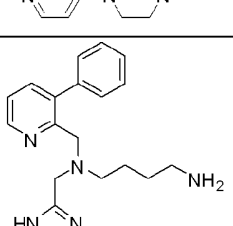
[0538]

化合物名称	结构式	CXCR4 抑制活性		选择性	
		钙流 实验 IC ₅₀ (nM)	趋化 实验 IC ₅₀ (nM)	钙流 实验 CCR5 IC ₅₀	钙流 实验 CCR2 IC ₅₀

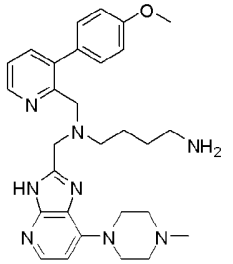
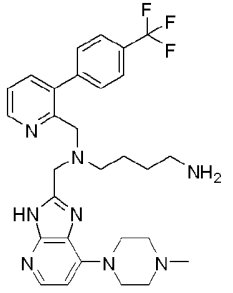
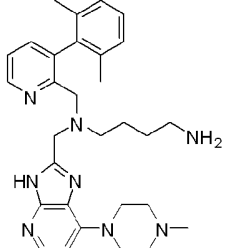
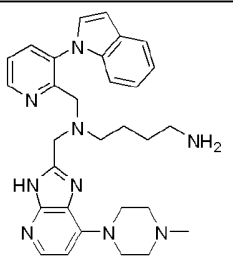
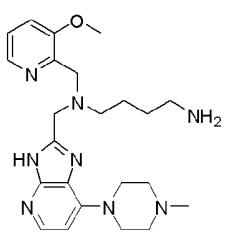
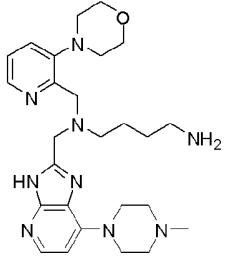
[0539]

N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-甲基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 1)		170.6±51.24	2.801±0.7822	>10μM	>10μM
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -(吡啶-2-基甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 2)		177.9±48.22	28.27±15.49	>10μM	>10μM
N ¹ -(2-甲基苯基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 3)		>10000	—	—	—
N ¹ -((1H-咪唑-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 4)		>10000	—	—	—
N ¹ -((1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 5)		>10000	—	—	—
N ¹ -(呋喃-2-基甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 6)		>10000	—	—	—
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-甲基噻吩-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 7)		>10000	—	—	—

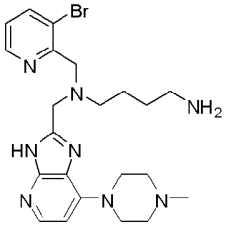
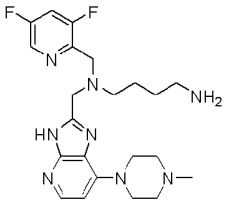
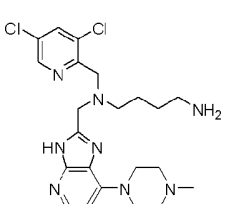
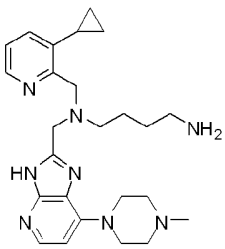
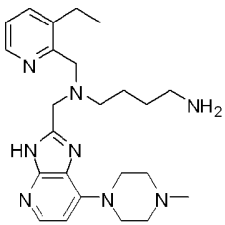
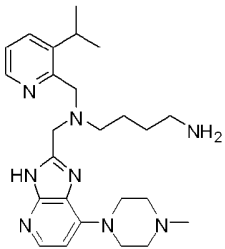
[0540]

N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -(吡啶-3-基甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 8)		>10000	463.9±124.4	—	—
N ¹ -(2-氯-6-硝基苄基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 9)		>10000	—	—	—
2-(((4-氨基丁基)(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)-3,5-二氯苯酚 (化合物 10)		>10000	—	—	—
N ¹ -(2,6-二氟苄基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 11)		>10000	—	—	—
2-(((4-氨基丁基)(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)苯甲腈 (化合物 12)		>10000	—	—	—
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-苯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 13)		>10000	—	—	—

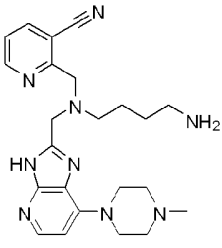
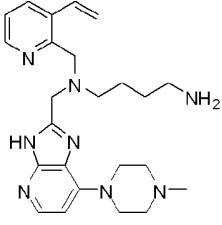
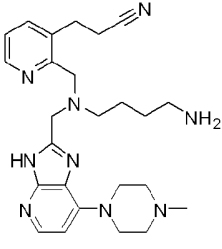
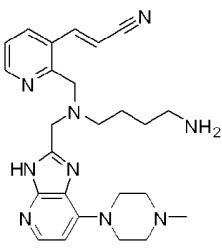
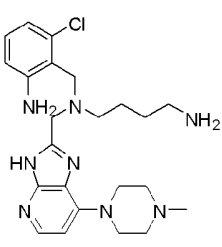
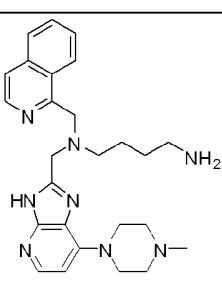
[0541]

N ¹ -((3-(4-甲氧苯基)吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 14)		>10000	—	—	—
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 15)		>10000	—	—	—
N ¹ -((3-(2,6-二甲基苯基)吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 16)		>10000	—	—	—
N ¹ -((3-(1H-吲哚-1-基)吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 17)		>10000	—	—	—
N ¹ -((3-甲氧基吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 18)		391.6±149.8	439.5±161.8	>10μM	>10μM
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-吗啉吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 19)		>10000	—	—	—

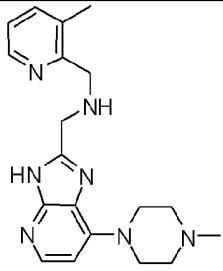
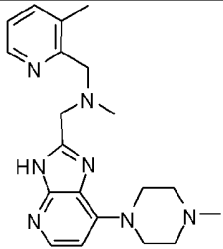
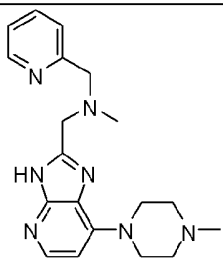
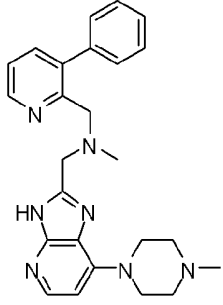
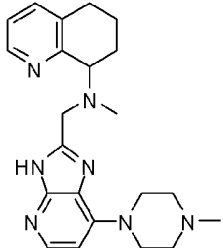
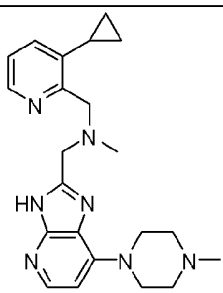
[0542]

N ¹ -((3- 溴 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 20)		500.6±187.7	35.34±2.539	>10μM	>10μM
N ¹ -((3,5- 二 氟 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 21)		2787±436.6	254.8±75.62	>10μM	>10μM
N ¹ -((3,5- 二 氯 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 22)		1698±782.9	59.68±21.62	>10μM	>10μM
N ¹ -((3- 环 丙 基 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 23)		24.41±4.961	9.294±3.766	>10μM	>10μM
N ¹ -((3- 乙 基 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 24)		25.13±2.167	20.91±3.843	>10μM	>10μM
N ¹ -((3- 异 丙 基 吡 啶 -2- 基) 甲基)-N ¹ -((7-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基) 甲基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 25)		452.7±21.58	28.67±3.526	>10μM	>10μM

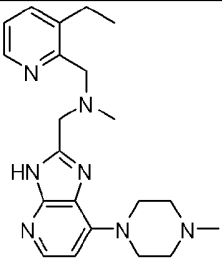
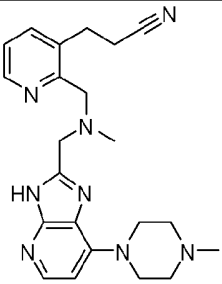
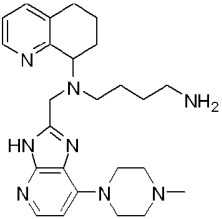
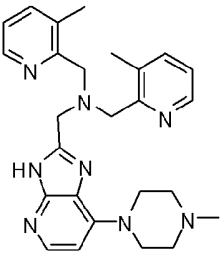
[0543]

2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)烟腈(化合物 26)		>10000	—	—	—
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -((3-乙烯基吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺(化合物 27)		20.64±5.964	23.42±6.835	>10μM	>10μM
3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈(化合物 28)		>10000	—	—	—
(E)-3-(2-(((4-氨基丁基)((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙烯腈(化合物 29)		>10000	—	—	—
N ¹ -(2-氨基-6-氯苄基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺(化合物 30)		>10000	—	—	—
N ¹ -(异喹啉-1-基)甲基)-N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)丁烷-1,4-二胺(化合物 31)		816.4±106.7	386.9±143.2	>10μM	>10μM

[0544]

1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺(化合物 32)		>10000	—	—	—
N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺(化合物 33)		447.6±154.7	8.441±2.885	>10μM	>10μM
N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-(吡啶-2-基甲基)甲胺(化合物 35)		>10000	—	—	—
N-甲基-1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N-((3-苯基吡啶-2-基)甲基)甲胺(化合物 37)		>10000	—	—	—
N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢喹啉-8-胺(化合物 39)		46.99±12.74	8.080±1.683	>10μM	>10μM
1-(3-环丙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺(化合物 41)		698.2±312.5	—	—	—

[0545]

1-(3-乙基吡啶-2-基)-N-甲基-N-((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)甲胺 (化合物 43)		852±401.9	—	—	—
3-(2-((甲基((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-3-基)丙腈 (化合物 45)		>10000	—	—	—
N ¹ -((7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)甲基)-N ¹ -(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)丁烷-1,4-二胺 (化合物 46)		23.31±8.217	3.411±1.550	>10μM	>10μM
1-(7-(4-甲基哌嗪-1-基)-3H-咪唑[4,5-b]吡啶-2-基)-N,N-二((3-甲基吡啶-2-基)甲基)甲胺 (化合物 47)		>10000	—	—	—

[0546] 表中“—”表示未做测定。

[0547] 从上表可以看出,本发明的部分化合物是趋化因子受体 CXCR4 的高活性拮抗剂,从钙流实验来看其中 5 个化合物对 CXCR4 的拮抗达到 10nM 水平,9 个化合物达到 100nM 水平,2 个化合物达到 1000nM 水平;从趋化实验来看 5 个化合物对 CXCR4 的拮抗达到 1nM 水平,6 个化合物达到 10nM 水平,4 个化合物达到 100nM 水平;且这些活性化合物对 CCR2 和 CCR5 两个受体都没有作用,具有很好的选择性。

[0548] 因此,本发明化合物为强效 CXCR4 拮抗剂,可用作治疗或预防与 CXCR4 受体激活有关的疾病,如 HIV 感染、类风湿性关节炎、炎症或癌症等。