



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101142217 B

(45) 授权公告日 2010.12.08

(21) 申请号 200680008714.0

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所  
11247

(22) 申请日 2006.03.20

代理人 黄革生 隗永良

(30) 优先权数据

60/663,816 2005.03.21 US

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.09.18

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/009942 2006.03.20

(56) 对比文件

EP 1364952 A1, 2003.11.26, 全文.

EP 1466527 A1, 2004.10.13, 全文.

CN 1205009 A, 1999.01.13, 全文.

(87) PCT申请的公布数据

W02006/102194 EN 2006.09.28

(73) 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

审查员 刘杰

(72) 发明人 H·J·巴尔博萨 E·A·柯林斯

C·哈姆杜希 E·J·亨布雷

P·A·希普斯金德 R·D·约翰斯顿

陆建良 M·J·鲁普 高桑贵子

R·C·汤普森

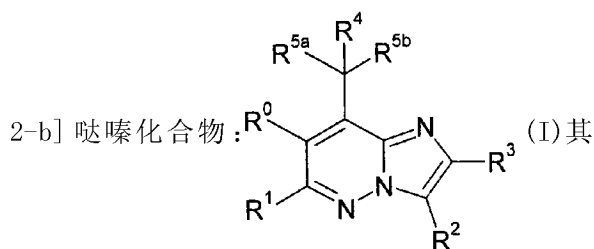
权利要求书 3 页 说明书 146 页

(54) 发明名称

咪唑并吡嗪化合物

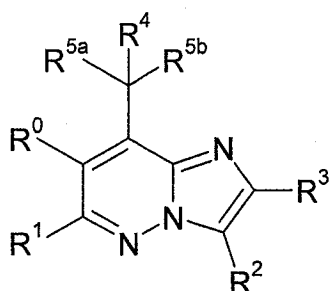
(57) 摘要

本发明涉及新颖的式 I 取代的咪唑并 [1,



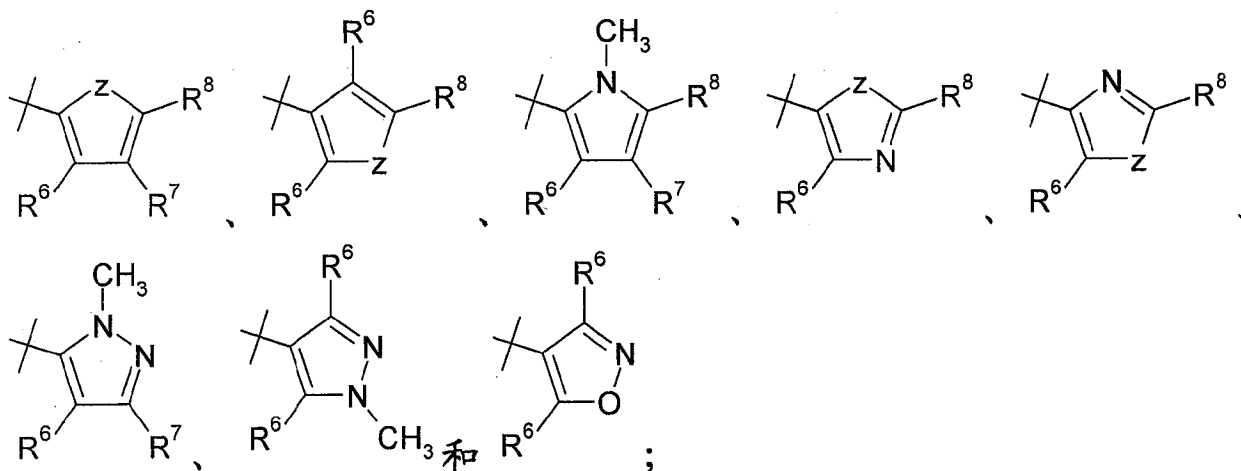
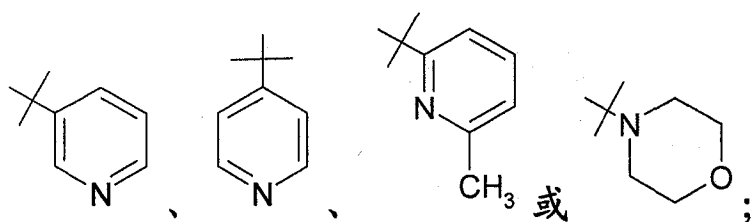
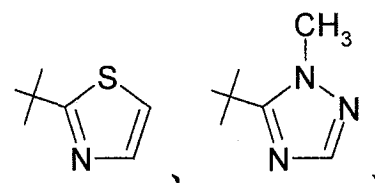
药物组合物, 和这类化合物作为促肾上腺皮质激素释放因子 1 (CRF1) 受体拮抗剂在精神病学障碍和神经病学疾病治疗中的用途。

## 1. 式 I 化合物及其可药用盐：



式 I

其中：

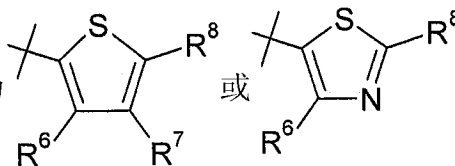
 $R^0$  是氢、卤代基、甲基或乙基； $R^1$  和  $R^3$  独立地是甲基、甲氧基或三氟甲基； $R^2$  选自： $R^4$  是氢、卤代基或羟基； $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  独立地是乙基或正丙基； $R^6$  在每次出现时独立地是氢、卤代基、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基、三氟甲基、甲氧基或苯基； $R^7$  是氢、卤代基、甲基、甲氧基、二甲基氨基、 $R^8$  选自：氢、卤代基、氰基、 $(C_1-C_4)$  烷基、 $R^aR^bN-$ 、氨基甲酰基、 $(C_1-C_2)$  烷氧基  $(C_1-C_2)$  烷



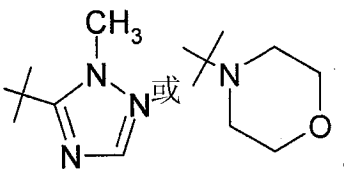
其中所述的术语“卤代基”表示氟、氯、溴或碘。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中  $R^0$  和  $R^4$  是氢,  $R^1$  和  $R^3$  是甲基, 且  $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  是乙基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中  $R^2$  为



4. 根据权利要求 1 至 3 任意一项的化合物, 其中  $R^8$  为



5. 化合物, 其为 N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉或其可药用盐。

6. 化合物, 其为 N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉盐酸盐。

7. 化合物, 其为 3-[4-溴-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪或其可药用盐。

8. 化合物, 其为 3-[4-氯-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪或其可药用盐。

9. 化合物, 其为 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪或其可药用盐。

10 药物组合物, 其包含根据权利要求 1 至 9 任意一项的化合物或其可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

11. 根据权利要求 1 至 9 任意一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗酒精脱瘾症状或酒精依赖的药物中的用途。

## 咪唑并吡嗪化合物

### 发明领域

[0001] 本发明涉及新颖的被取代的咪唑并 [1,2-b] 吡嗪化合物、其药物组合物和这类化合物作为促肾上腺皮质激素释放因子 1 (CRF1) 受体拮抗剂在精神病学障碍和神经病学疾病治疗中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 是一种 41 个氨基酸的肽,它是垂体前叶腺分泌阿片黑皮质素原 (proopiomelanocortin) (POMC) 类肽的主要生理调节剂 [J. Rivier 等人, Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 80 :4851 (1983) ;W. Vale 等人, Science 213 :1394 (1981)]。除了它在垂体腺的内分泌作用以外, CRF 的免疫组织化学定位已经证明,该激素在中枢神经系统中具有广泛的下丘脑外分布,产生广谱的自主、电生理和行为效应,与在脑中的神经递质或神经调控作用相一致 [W. Vale 等人, Rec. Prog. Horm. Res. 39 :245 (1983) ;G. F. Koob, Persp. Behav. Med. 2 :39 (1985) ;E. B. De Souza 等人, J. Neurosci. 5 :3189 (1985)]。也有证据表明, CRF 在整合免疫系统对于生理、精神和免疫应激物的应答中起着重要作用 [J. E. Blalock, Physiological Reviews 69 :1 (1989) ;J. E. Morley, Life Sci. 41 :527 (1987)]。

[0004] 有证据表明, CRF 在包括抑郁、焦虑相关障碍和进食障碍的精神病学障碍和神经病学疾病中起着作用。在阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、进行性核上性麻痹和肌萎缩性侧索硬化的病因学和病理生理学中也已假定有 CRF 的作用,因为它们涉及中枢神经系统中 CRF 神经元的功能障碍 [关于综述参见 :E. B. De Souza, Hosp. Practice 23 :59 (1988)]。此外,已知 CRF 在 CNS 中具有广泛的下丘脑外分布,这有助于广谱的自主行为和生理效应 [参见例如 Vale 等人, 1983 ;Koob, 1985 ;和 E. B. De Souza 等人, 1985]。例如, CRF 浓度在患有情感性精神障碍或重症抑郁的患者的脑脊液中显著增加 [C. B. Nemeroff 等人, Science 226 :1342 (1984) ;C. M. Banki 等人, Am. J. Psychiatry 144 :873 (1987) ;R. D. France 等人, Biol. Psychiatry 28 :86 (1988) ;M. Arato 等人, Biol. Psychiatry 25 :355 (1989)]。而且,已知过量水平的 CRF 在动物模型中产生焦虑生成效应 [参见例如 Britton 等人, 1982 ;Berridge 和 Dunn, 1986 和 1987]。CRF 受体的密度在自杀者的额皮质中显著降低,与 CRF 的分泌过多相一致 [C. B. Nemeroff 等人, Arch. Gen. Psychiatry 45 :577 (1988)]。另外,在抑郁患者中观察到对于 CRF (静脉施用) 的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 应答钝化 [P. W. Gold 等人, Am. J. Psychiatry 141 :619 (1984) ;F. Holsboer 等人, Psychoneuroendocrinology 9 :147 (1984) ;P. W. Gold 等人, New Engl. J. Med. 314 :1129 (1986)]。在大鼠和非人类灵长动物中的临床前期研究为如下假设提供额外的支持,即 CRF 的分泌过多可能参与在人类抑郁中见到的症状 [R. M. Sapolsky, Arch. Gen. Psychiatry 46 :1047 (1989)]。也有初步证据表明,三环抗抑郁剂能够改变 CRF 水平,从而调控脑中受体的数量 [Grigoriadis 等人, Neuropsychopharmacology 2 :53 (1989)]。

[0005] 神经化学、内分泌和受体结合研究都已经证明了 CRF 与苯并二氮杂草抗焦虑剂之间的相互作用,进一步为 CRF 与这些障碍有关提供了证据。氯氮杂草削弱了 CRF 的效应,

在大鼠冲突试验 [K. T. Britton 等人, *Psychopharmacology* 86 :170(1985) ;K. T. Britton 等人, *Psychopharmacology* 94 :306(1988)] 和听觉惊恐试验 [N. R. Swerdlow 等人, *Psychopharmacology* 88 :147(1986)] 中都是如此。苯并二氮杂草受体拮抗剂 Ro 15-1788 在动作冲突试验中没有单独的行为活性,以剂量 - 依赖性方式逆转 CRF 的效应,而苯并二氮杂草反激动剂 FG 7142 增强 CRF 的作用 [K. T. Britton 等人, *Psychopharmacology* 94 :396(1988)]。在多种行为范例中使用公认的 CRF 受体拮抗剂  $\alpha$ -螺旋绵羊 CRF(9-41) 的初步研究证明,该拮抗剂产生在性质上与苯并二氮杂草相似的“抗焦虑样”效应 [C. W. Berridge 和 A. J. Dunn, *Horm. Behav.* 21 :393(1987), *Brain Research Reviews* 15 :71(1990)]。

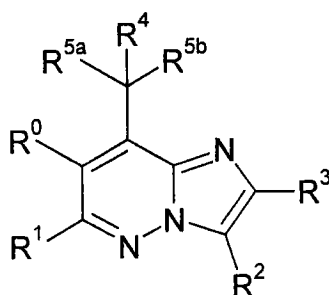
[0006] 已经鉴别了 CRF 受体亚型 CRF1 和 CRF2,它们在脑内的分布不均匀 [D. T. Chalmers 等人, *TIPS* 17 :166-72(1996)],由此提示了潜在的功能多样性 [S. C. Heinrichs 等人, *Regul. Peptides* 71 :15(1997)]。例如,普遍分布的脑 CRF1 受体强烈地与伴有暴露于环境应激物的情绪有关 [G. Liebsch 等人, *Regul. Peptides* 59 :229-39(1995) ;D. W. Schulz, *PNAS* 93 :10477-82(1996)]。明显地,CRF1 而非 CRF2 受体似乎介导选择焦虑生成样行为 [Heinrichs 等人,1997]。更离散的中隔 / 下丘脑分布 [D. T. Chalmers 等人, *J. Neurosci.* 15(10) :6340-50(1995)] 和替代内源性配体的可用性 [J. Vaughan 等人, *Nature* 378 :287-92(1995)] 提示了 CRF2 受体的完全不同的功能作用 [Heinrichs 等人,1997]。例如,相对于 CRF1 受体而言具有优先的 CRF2 亲和性的新颖 CRF- 家族神经肽据报道抑制食欲,而不产生选择性 CRF1 激动作用所观察到的行为活动 [H. Tezval 等人, *PNAS* 101(25) :9468-9473(2004)]。在很多情况下,CRF2 激动作用产生与 CRF1 拮抗剂或 CRF1 基因缺失所报道的相似的效应 [S. C. Heinrichs, *Trends in Pharmacological Sciences* 20(8) :311-5(1999)]。尽管 CRF2 激动剂已被提出作为抗肥胖剂,不过 CRF1 拮抗剂可能也是重要的肥胖治疗方法 [C. Contoreggi 等人, *Neuroendocrinology* 80(2) :111-23(2004)]。

[0007] 根据上述,需要有效的选择性 CRF1 拮抗剂,作为潜在有价值的治疗剂,用于治疗精神病学障碍和神经病学疾病。因而需要发现新的 CRF1 拮抗剂。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明化合物包括 CRF1 受体拮抗剂。本发明的一种实施方式是式 I 化合物及其可药用盐:

[0010]



[0011] 式 I

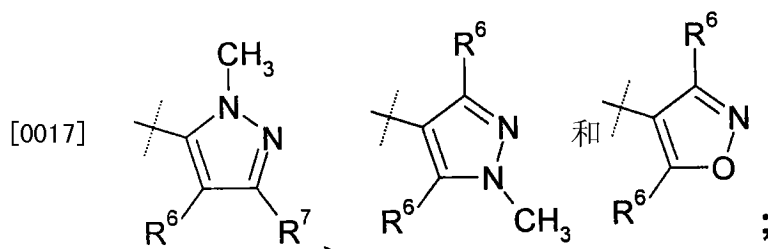
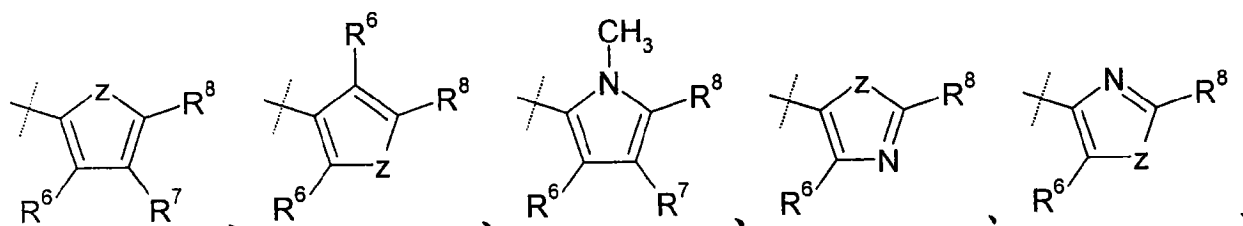
[0012] 其中:

[0013] R<sup>0</sup> 是氢、卤代基、甲基或乙基;

[0014]  $R^1$  和  $R^3$  独立地是甲基、甲氧基或三氟甲基；

[0015]  $R^2$  选自：

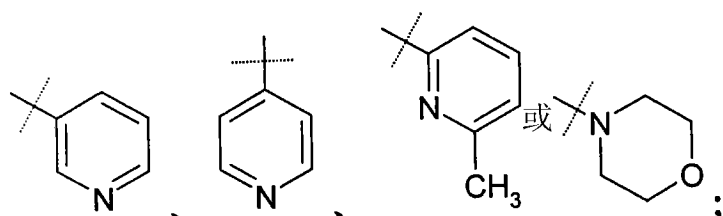
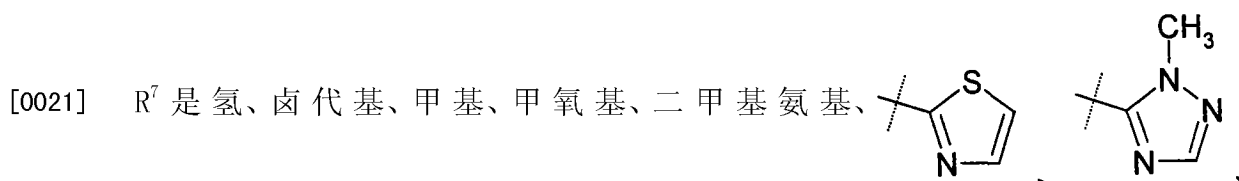
[0016]



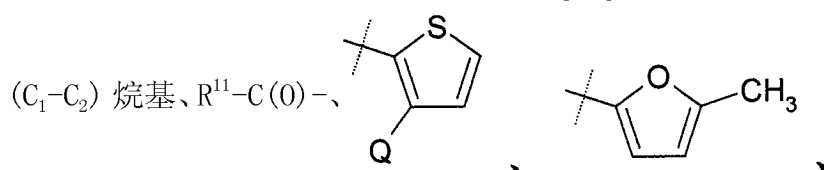
[0018]  $R^4$  是氢、卤代基或羟基；

[0019]  $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  独立地是乙基或正丙基；

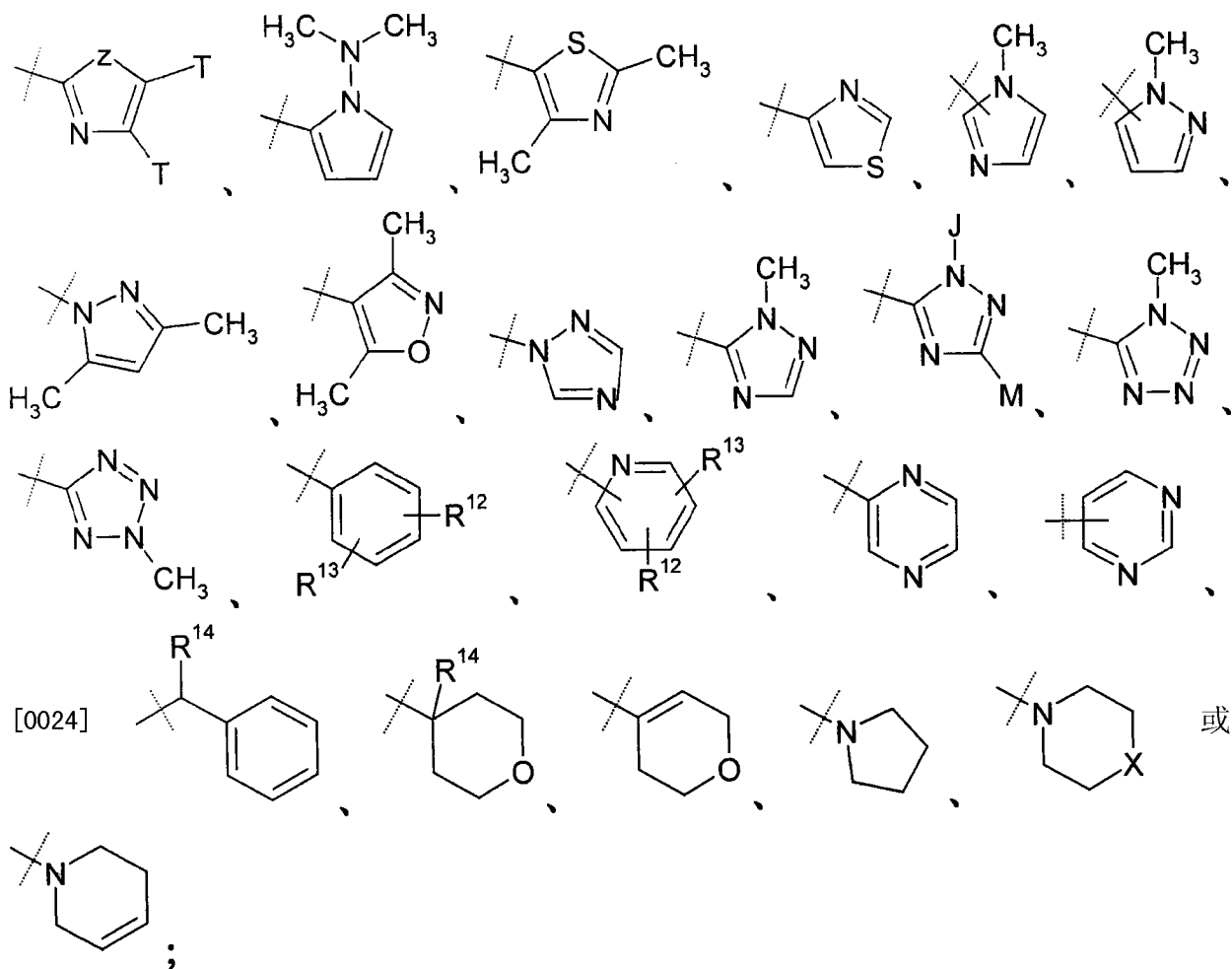
[0020]  $R^6$  在每次出现时独立地是氢、卤代基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、三氟甲基、甲氧基或苯基；



[0022]  $R^8$  选自：氢、卤代基、氰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、 $R^aR^bN$ -、氨基甲酰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷氧基



[0023]



[0025]  $R^{11}$  是甲氧基、甲基氨基、二甲基氨基或苯基；

[0026]  $R^{12}$  是氢、卤代基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、二甲基氨基、乙酰基或甲磺酰基；

[0027]  $R^{13}$  是氢、甲基或卤代基；

[0028]  $R^{14}$  是氢或羟基；

[0029]  $R^{15}$  是甲硫基、环丙基、苯基、 或 ；

[0030]  $R^a$  是氢、 $(C_1-C_5)$  烷基、 $(C_3-C_5)$  环烷基、甲氧基  $(C_2-C_4)$  烷基、乙酰基、 $(C_1-C_2)$  烷基磺酰基、 $(C_3)$  链烯基、 $R^{15}-(CH_2)_n-$  或者被氰基、甲酰基、乙烯基或乙炔基取代的  $(C_1-C_2)$  烷基；

[0031]  $R^b$  是氢或  $(C_1-C_3)$  烷基；

[0032] X 是  $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  或  $-SO_2-$ ；

[0033] Y 是  $-CH_2-$  或  $-O-$ ；

[0034] z 是 S 或 O；

[0035] n 是 1 或 2；

[0036] Q 是氢或甲基；

[0037] T 是氢或甲基；

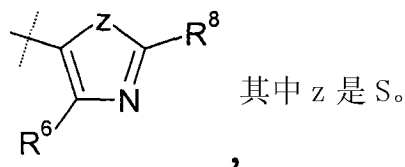
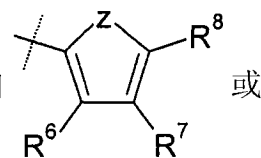
[0038] J 是甲基、三氟乙基或叔丁基；且

[0039] M 是甲基或卤代基。



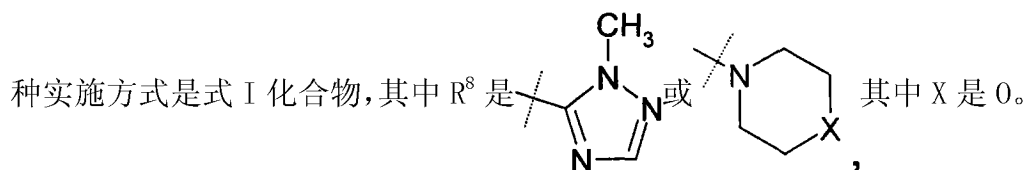
[0040] 本发明的另一种实施方式是式 I 化合物,其中  $R^0$  和  $R^4$  是氢, $R^1$  和  $R^3$  是甲基, $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  是乙基。

[0041] 本发明的另一种实施方式是式 I 化合物,其中  $R^2$  选自



[0042] 本发明的另一种实施方式是式 I 化合物,其中  $R^7$  是氢。

[0043] 本发明的另一种实施方式是式 I 化合物,其中  $R^6$  是卤代基或甲基。本发明的另一



[0044] 本发明的另一种实施方式是药物组合物,其包含式 I 化合物或其可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。

[0045] 本发明的另一种实施方式是用作药物的式 I 化合物。

[0046] 本发明的另一种实施方式是式 I 化合物用于制造药物的用途,该药物用于在哺乳动物中治疗焦虑、抑郁、重症抑郁性障碍、酒精脱瘾症状或肠易激综合征。在另一种实施方式中,该哺乳动物是人。

[0047] 发明详述

[0048] 正如上文和遍及本发明说明书所使用的,下列术语除非另有说明,应当被理解为具有下列含义:

[0049] “烷氧基”表示烷基 -O- 基团,其中该烷基如本文所述。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。

[0050] “烷基”表示饱和的脂族烃基团,它可以是直链或支链的,在链中具有 1 至 5 个碳原子。

[0051] “链烯基”表示不饱和的脂族烃基团,它可以是直链或支链的,在链中具有 2 至 4 个碳原子。

[0052] “环烷基”表示单环基团,具有 3 至 5 个碳原子。

[0053] “卤代基”表示氟、氯、溴或碘。

[0054] “可药用盐”表示本发明化合物的、相对无毒的无机与有机酸加成盐和碱加成盐。这些盐可以在最终的化合物分离和纯化期间就地制备。确切而言,酸加成盐可以如下制备,单独使经过纯化的化合物的游离碱形式与适合的有机或无机酸反应,再分离所生成的盐。示例性酸加成盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐、葡庚酸盐、乳糖酸盐、氨磺酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、丙酸盐、亚甲基 - 双 -  $\beta$  - 羟基萘甲酸

盐、龙胆酸盐、羟乙基磺酸盐、二-对-甲苯甲酰酒石酸盐、甲烷磺酸盐、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、环己基氨磺酸盐和 quaternary laurylsulphonates 盐等。参见例如 S. M. Berge, 等人, "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977)。适合的盐的列表参见 Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418。

[0055] 应该理解, 正如本文所使用的, 对于式 I 化合物的称谓也意味着包括其可药用盐。

[0056] "治疗有效量" 或 "有效量" 表示本发明式 I 化合物或者含有本发明式 I 化合物的药物组合物将对于组织、系统、动物或人引起为研究人员、兽医、医生或其他临床人员所寻求的生物或医学应答或者所需治疗作用的量。

[0057] 术语 "治疗" 等意味着包括延缓或逆转障碍的进展。这些术语也包括减轻、改善、削弱、消除或减少障碍或病症的一种或多种症状, 即使该障碍或病症没有真正被消除, 并且即使该障碍或病症的进展本身没有被延缓或逆转。术语 "治疗" 和相似术语也包括防止性 (例如预防性) 和缓和性处置。疾病的防止表现为延长或延迟疾病症状的开始。

[0058] 分子结构中的符号 "—" 表示该特定取代基的连接位置。

[0059] 当任何变量在任何成分或式 I 中出现一次以上, 它的定义在每次出现时独立于在其他出现时的定义。而且, 取代基和 / 或变量的组合仅当这类组合导致稳定的化合物时才允许。在选择本发明的化合物时, 本领域普通技术人员将认识到, 各种取代基、即  $R^1$ 、 $R^2$  等的选择符合化学结构连接的熟知原理。

[0060] 在遍及本文所使用的标准命名下, 首先描述指定侧链的末端位置, 继之以指向连接点的相邻官能度。例如, 芳基羰基氨基烷基取代基等同于芳基 -C(O)-NH- 烷基 -。

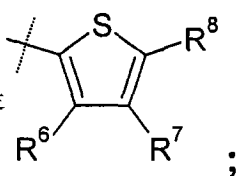
[0061] 本发明涵盖具体类别的式 I 化合物。下列段落描述这类具体类别:

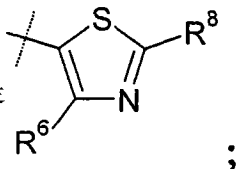
[0062] (a)  $R^0$  是氢;

[0063] (b)  $R^1$  是甲基;

[0064] (c)  $R^3$  是甲基;

[0065] (d)  $R^1$  和  $R^3$  是甲基;

[0066] (e)  $R^2$  是  ;

[0067] (f)  $R^2$  是  ;

[0068] (g)  $R^4$  是氢;

[0069] (h)  $R^{5a}$  是乙基;

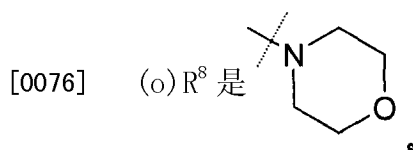
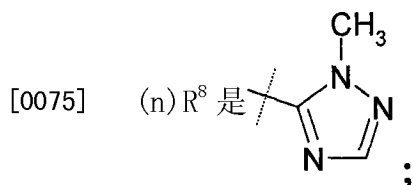
[0070] (i)  $R^{5b}$  是乙基;

[0071] (j)  $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  是乙基;

[0072] (k)  $R^6$  是卤代基;

[0073] (l)  $R^6$  是甲基;

[0074] (m)  $R^7$  是氢;

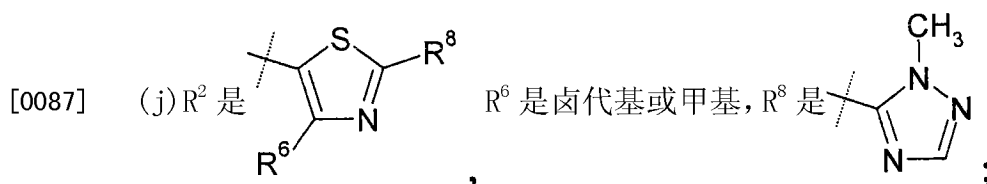
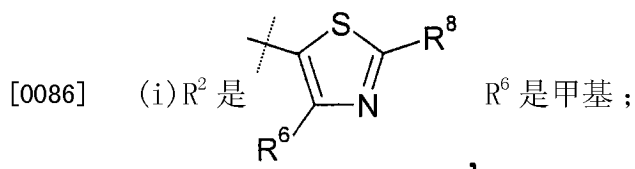
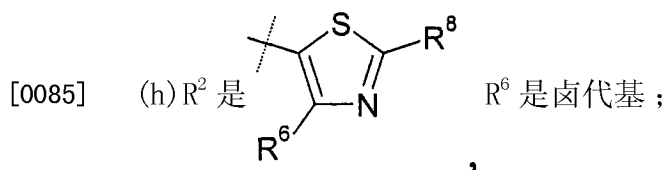
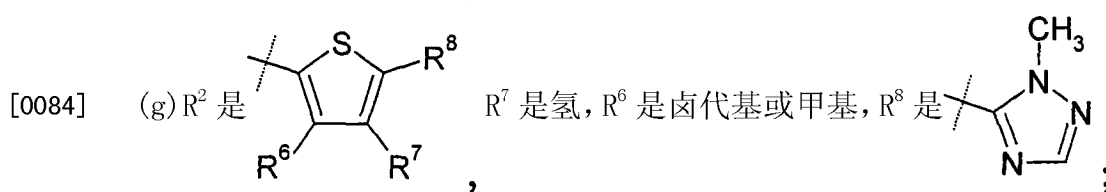
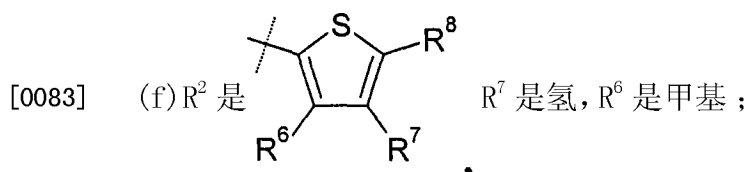
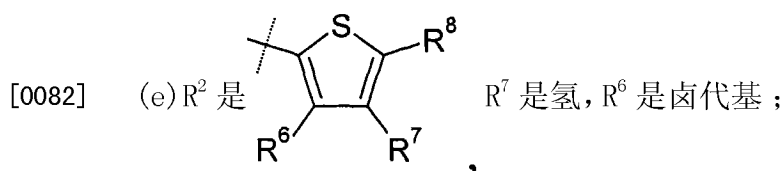
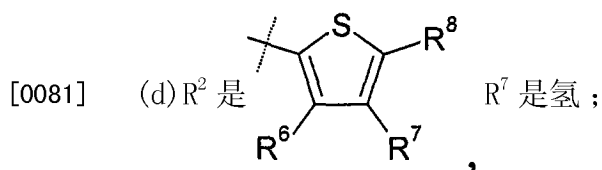


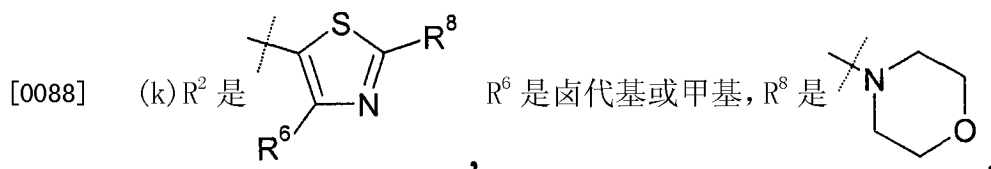
[0077] 尽管全部式 I 化合物都是有用的 CRF1 受体拮抗剂, 不过下列段落进一步描述具体的类别:

[0078] (a) 每个 R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, 每个 R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基;

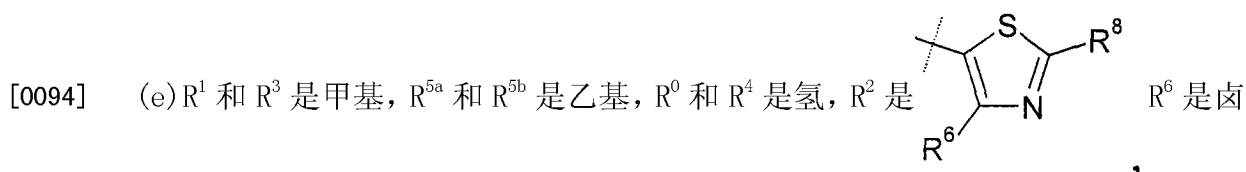
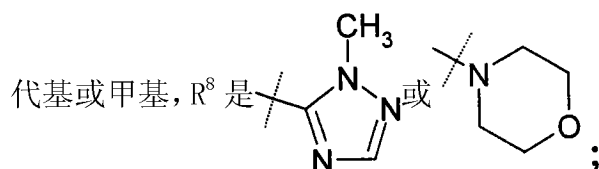
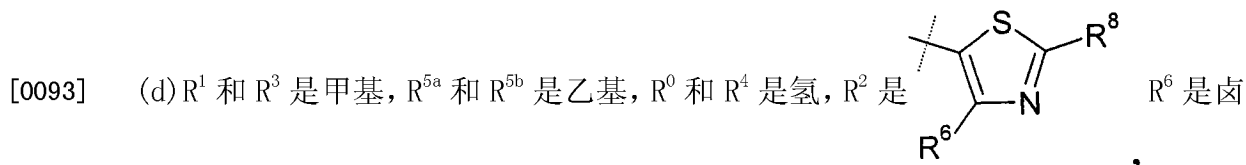
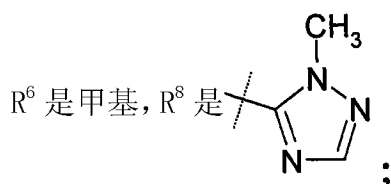
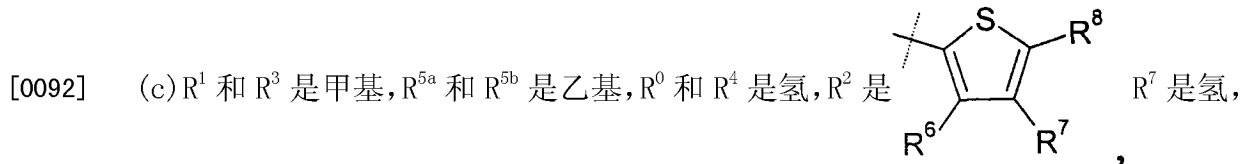
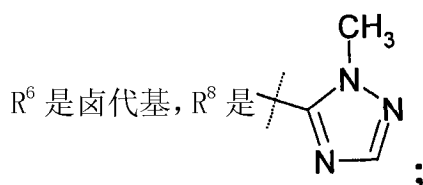
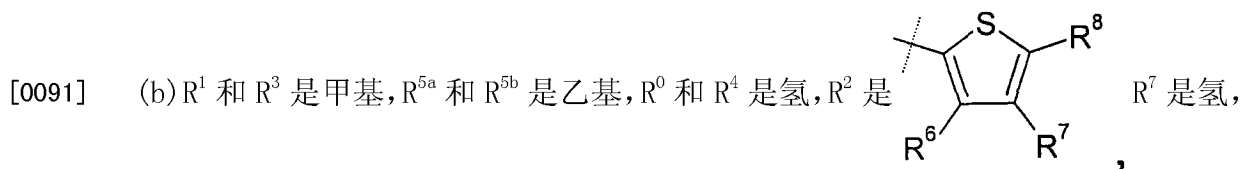
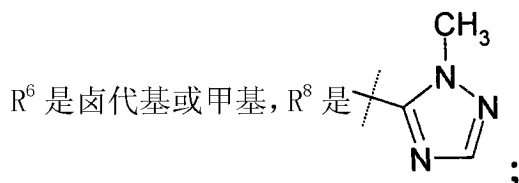
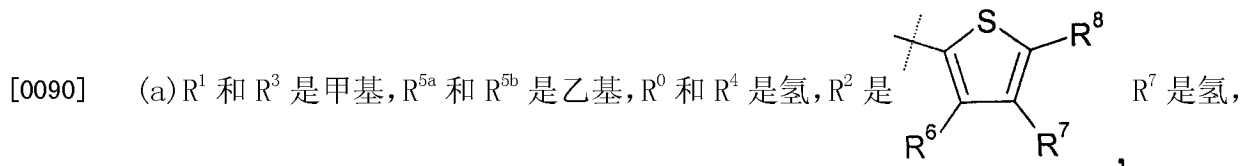
[0079] (b) R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基, R<sup>0</sup> 是氢;

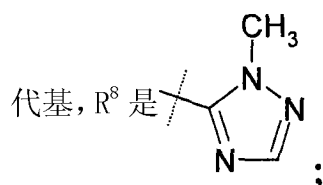
[0080] (c) R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基, R<sup>0</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氢;



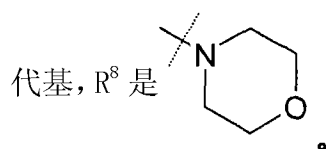
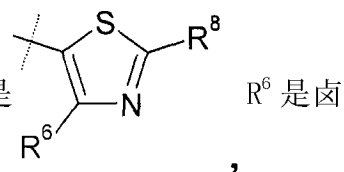


[0089] 下列段落描述进而更具体的本发明 CRF1 受体拮抗剂类别:

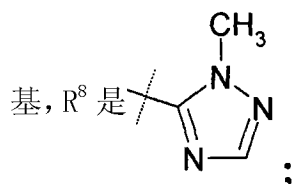
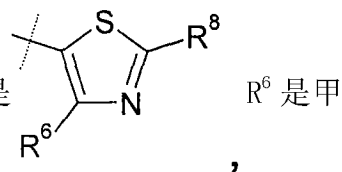




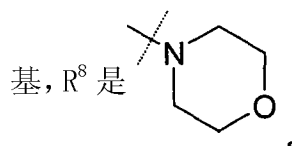
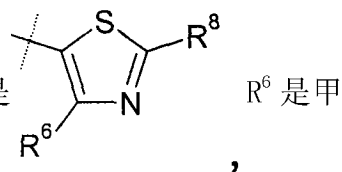
[0095] (f) R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基, R<sup>0</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氢, R<sup>2</sup> 是



[0096] (g) R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基, R<sup>0</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氢, R<sup>2</sup> 是



[0097] (h) R<sup>1</sup> 和 R<sup>3</sup> 是甲基, R<sup>5a</sup> 和 R<sup>5b</sup> 是乙基, R<sup>0</sup> 和 R<sup>4</sup> 是氢, R<sup>2</sup> 是



[0098] 优选地, 本发明化合物对于 CRF1 结合表现 1 微摩尔或以下的 K<sub>i</sub> 值, 更优选 500 纳摩尔或以下。进而更优选地, 本发明化合物对于 CRF1 结合表现 250 纳摩尔或以下的 K<sub>i</sub> 值, 100 纳摩尔或以下是更进一步优选的。进而更大的优选, 本发明化合物对于 CRF1 结合表现 30 纳摩尔或以下的 K<sub>i</sub> 值, 而 15 纳摩尔或以下是进而更大优选的。对于 CRF1 结合表现 5 纳摩尔或以下的 K<sub>i</sub> 值的本发明化合物是最优选的。

[0099] 本发明也提供药物组合物, 其包含式 I 化合物或其可药用盐和可药用载体、稀释剂或赋形剂。“可药用载体、稀释剂或赋形剂”是本领域向哺乳动物、例如人递送生物活性成分所一般接受的介质。这类载体一般根据一些因素加以配制, 这些因素完全在本领域普通技术人员所确定和解释的范围内。它们非限制性地包括: 所配制的活性成分的类型和属性; 所要施用的含有该成分的组合物的个体; 组合物施用的预定途径; 和所针对的治疗适应症。可药用载体和赋形剂包括水性和非水性液体介质, 以及多种固体和半固体剂型。这类载体可以包括一些除活性成分以外的不同成分和添加剂, 这类附加成分被包括在制剂中的原因有多种, 例如活性成分的稳定化, 这是本领域普通技术人员熟知的。适

合的可药用载体和在它们的选择中所牵涉的因素的说明参见多种容易获得的来源,例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985。

[0100] 这些式 I 化合物可以通过口服、局部、肠胃外、吸入或喷雾或者直肠施用,在剂量单位制剂中含有常规的无毒可药用载体、助剂和媒介物。

[0101] 含有通式 I 化合物的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如片剂、锭剂 (troche)、锭剂 (lozenge)、水性或油性悬液、可分散性粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂或者糖浆剂或酞剂。

[0102] 适合于施用的剂型一般含有约 1mg 至约 300mg 活性成分每单位。在这些药物组合物中,活性成分的含量通常将为基于组合物的总重量的约 0.5 至 95 重量%。可以应用适当的包衣,以增加可口性或者延迟吸收。

[0103] 式 I 化合物是 CRF1 受体拮抗剂,可用于治疗焦虑症、抑郁、重症抑郁性障碍和应激反应相关的障碍。焦虑症是一组疾病,本领域认为包括恐怖症、焦虑状态、创伤后应激反应症和非典型性焦虑症 [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 16<sup>th</sup> edition (1992)]。情绪性应激反应经常是焦虑症中的促成因素,这类障碍一般响应于降低应激反应应答的药物疗法。这些化合物也可用在戒烟程序中。治疗方法牵涉对哺乳动物 (例如人) 施用有效量的本发明化合物。确切而言,本发明化合物的治疗有效量是在哺乳动物 (例如人) 中有效拮抗或降低促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 水平的量,从而减轻哺乳动物以异常高水平的 CRF 表达为特征的病症。

[0104] 因此,本发明提供治疗可通过减少 CRF1 受体刺激加以治疗的病症的方法,包括对需要其的哺乳动物 (例如人) 施用有效拮抗 CRF1 受体刺激量的式 I 化合物或其可药用盐。

[0105] 本发明也提供式 I 化合物制造药物的用途,该药物用于治疗可通过减少 CRF1 受体刺激加以治疗的病症。

[0106] 本发明也提供在温血动物中拮抗 CRF1 受体的方法,包括对该动物施用有效拮抗 CRF1 受体量的本发明化合物。温血动物优选地是哺乳动物,更优选人。

[0107] 本发明也提供在温血动物中治疗障碍的方法,该障碍表现 CRF 的分泌过多,或者该障碍的治疗可以通过拮抗 CRF1 受体加以实现或促进,该方法包括对该动物施用治疗有效量的本发明化合物。温血动物优选地是哺乳动物,更优选人。

[0108] 式 I 化合物或其可药用盐可用于在哺乳动物 (例如人) 中治疗各种障碍和病症,包括社会焦虑症;恐慌症;强迫症;重症抑郁性障碍;焦虑伴发抑郁性疾病;情感性精神障碍;焦虑;抑郁;肠易激综合征;创伤后应激反应症;核上性麻痹;免疫抑制;胃肠疾病;神经性食欲缺乏、食欲过盛或其他进食障碍;药物或酒精脱瘾症状;物质滥用障碍 (例如烟碱、可卡因、乙醇、阿片类或其他药物);炎性障碍;生育问题;其治疗可以通过拮抗 CRF 加以实现或促进的障碍,包括但不限于由 CRF 诱发或促进的障碍;选自炎性障碍例如类风湿性关节炎和骨关节炎、疼痛、哮喘、牛皮癣和变态反应的障碍;泛化性焦虑症;恐慌;恐怖;强迫症;由应激反应诱发的睡眠障碍;应激反应相关的疾病;疼痛知觉例如纤维肌痛;心境障碍例如抑郁,包括重症抑郁、重症抑郁性障碍、单发性抑郁、复发性抑郁、儿童滥用诱发的抑郁和产后抑郁;精神抑郁症;双相性精神障碍;循环性情感气质;疲劳综合征;慢性疲劳综合征;应激反应诱发的头痛;头痛;癌症;人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染;神经变性疾病例

如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、阿尔茨海默氏型老年性痴呆和多梗塞性痴呆；胃肠疾病，例如溃疡、肠易激综合征、克罗恩氏病、痉挛性结肠、腹泻和与精神病理学紊乱或应激反应有关的手术后肠梗阻与结肠敏感性过高；进食障碍，例如食欲缺乏和神经性食欲过盛；出血性应激反应；应激反应诱发的精神病发作；甲状腺机能正常的病态综合征；不适当的止泻激素（ADH）综合征；肥胖；肥胖与代谢综合征；不育；早产；头部创伤；脊髓创伤；缺血性神经损伤（例如脑缺血，例如脑海马缺血）；兴奋毒性神经元损伤；癫痫；心血管与心脏相关的障碍，包括高血压、心动过速和充血性心力衰竭；中风；免疫功能障碍，包括应激反应诱发的免疫功能障碍（例如应激反应诱发的发热、应激反应诱发的人与动物感染、猪应激反应综合征、牛航运热、马阵发性纤颤、由小鸡孵化诱发的功能障碍、绵羊转向应激反应或者人-动物相互作用相关的狗应激反应）；肌肉痉挛；尿失禁；阿尔茨海默氏型老年性痴呆；多梗塞性痴呆；肌萎缩性侧索硬化；化学品依赖与成瘾（例如对于酒精、可卡因、海洛因、苯并二氮杂䓬或其他药物的依赖）；药物与酒精脱瘾症状；骨质疏松；精神社会性矮小和低血糖。

[0109] 本发明化合物可以借助一些方法施用以治疗上述障碍或异常，所述方法在哺乳动物（例如人）体内产生活性成分与该成分作用部位的接触，例如使用适当的剂型口服或肠胃外施用。这些化合物可以借助任何常规方法施用，所述方法可用于单独的治疗剂或治疗剂的组合。可以单独施用，但是一般将与药物载体一起施用，在所选择的施用途径和标准药理学实践的基础上选择药用载体。

[0110] 本发明化合物在温血动物中治疗上述疾病或障碍的治疗有效量可以以本领域普通技术人员已知的多种方式加以确定，例如对患有特定病症的动物施用各种量的特定成分，然后测定对该动物的效果。通常，治疗有效量的本发明化合物可以被口服施用，活性成分的每日剂量为 0.002 至 200mg/kg 体重。通常，一天一至四次 0.01 至 10mg/kg 的剂量或者持续释放制剂将有效地获得所需的药理效果。不过将被理解到，就任何特定患者而言的具体剂量水平将依赖于多种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合和特定疾病的严重性。剂量频率也可以因所使用的化合物和所治疗的特定疾病而变化。不过，就大多数 CNS 障碍的治疗而言，每日四次或以下的剂量方案是优选的。就应激反应和抑郁的治疗而言，每日一次或两次的剂量制度是特别优选的。

[0111] 应该理解，上文和下文实施例所讨论的具体优选实施方式的全部组合都为本发明所涵盖，只要这类组合不包含不一致的分组。另外，本文所述全部实施例仅供用于阐述的目的，不打算以任何方式缩小本发明的范围。

[0112] 本发明化合物一般可以利用下列方案所述合成途径加以制备。原料可以借助这些方案所述方法或者将为有机化学普通技术人员所熟知的方法加以制备。用在方案中的变量是如下文或权利要求书所定义的。

[0113] 技术人员应该理解，某些取代基的引入将在式 I 化合物中创建不对称性。本发明涵盖全部对映体和对映体与立体异构体的混合物，也就是立体异构纯的形式（例如几何纯的、对映纯的或非对映纯的）和对映体与立体异构体混合物，包括外消旋物。对映体和立体异构体混合物可以借助熟知方法拆分为它们的对映体或立体异构体组分，例如手性相气相色谱、手性相高效液相色谱或者使化合物结晶为手性盐配合物。对映体和立体异构体也可

以借助熟知的不对称合成方法从立体异构纯或对映纯的中间体、试剂和催化剂得到。

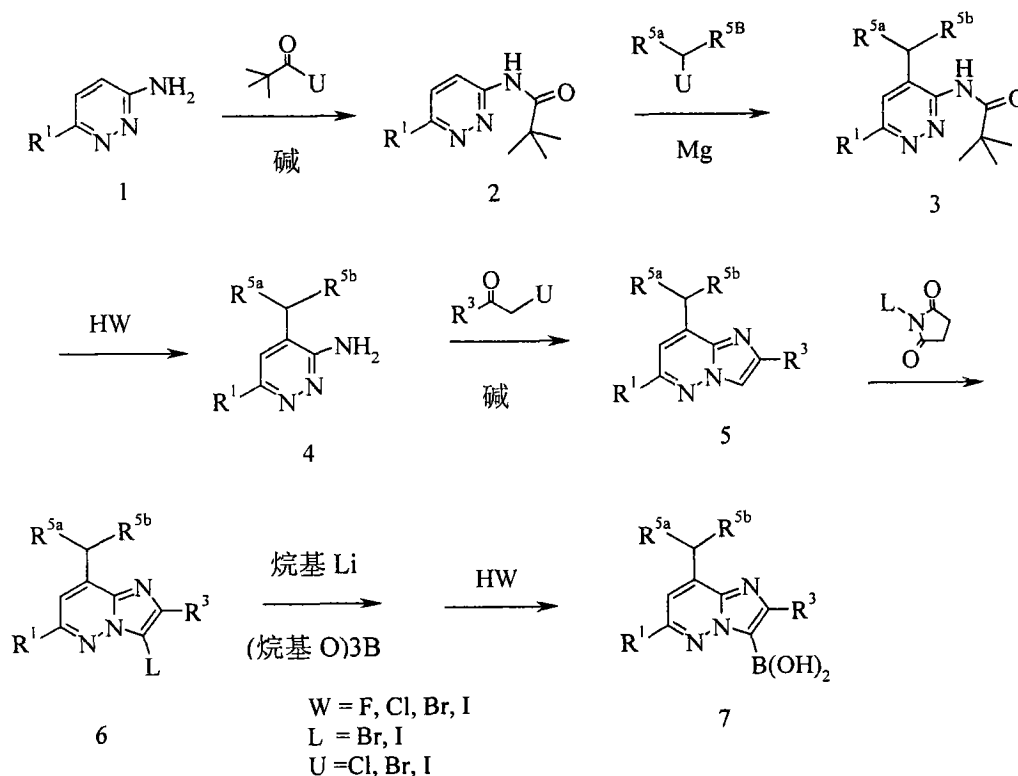
[0114] 可药用盐涵盖在本发明的范围内。本发明化合物是碱类，可以与酸生成这类化合物的盐，例如与无机酸例如盐酸的盐，或者与有机酸例如三氟乙酸的盐。

[0115] 本发明化合物可以采用如下方案所示反应加以制备，此外其他标准的操作是文献已知的或者是如实验方法所例证的。这些方案因此既不限于所列举的化合物，也不限于任何为阐述目的所采用的特定取代基。

[0116] 方案 I

[0117] 咪唑并 [1,2-b] 哒嗪片段的合成

[0118]



[0119]  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{5a}$  和  $R^{5b}$  定义同上。

[0120] 在方案 I 中，在极性质子惰性溶剂例如二氯甲烷中，在室温至回流下，将取代的 3-氨基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 1 用新戊酰卤和碱例如三乙胺酰化，得到酰胺 2。在二乙醚或 THF 中将酰胺 2 用格利雅试剂处理，得到 4-取代的酰胺 3。在室温至 110°C 下将酰胺 3 用 HCl 水溶液水解，然后中和，得到游离胺 4。在 95% 乙醇中，在室温至 110°C 下，将胺 4 用  $\alpha$ -卤代酮和碱例如碳酸氢钠处理，得到咪唑并哒嗪 5。在极性质子惰性溶剂（例如乙腈）中，在 0°C 至室温下，将咪唑并哒嗪 5 用卤化试剂例如 N-碘或 N-溴琥珀酰亚胺处理，得到卤化物 6。在二乙醚或 THF 中，在 -78°C 至室温下，卤化物 6 经历与烷基锂试剂例如正-、仲-或叔-丁基锂的卤素金属置换，继之以用三烷基硼酸酯例如硼酸三甲酯处理，得到中间体代硼酸酯，用 HCl 水溶液水解，得到代硼酸 7。

[0121] 方案 II

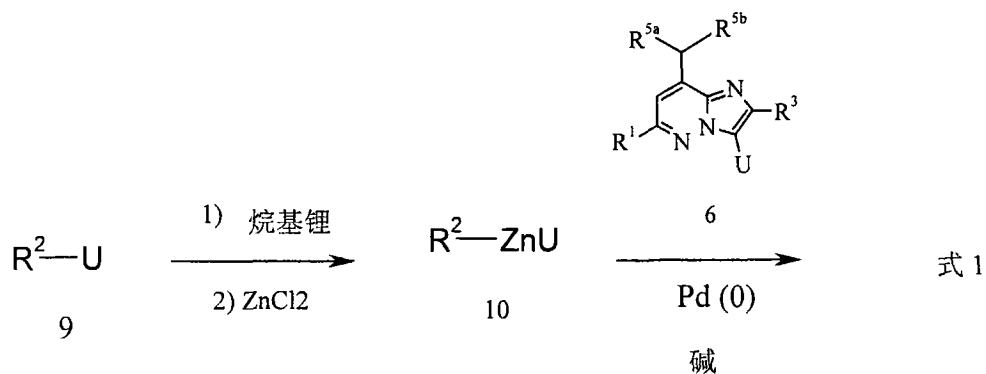
[0122] 过渡金属催化的式 I 化合物合成

[0123] 反应式 1.

[0124]

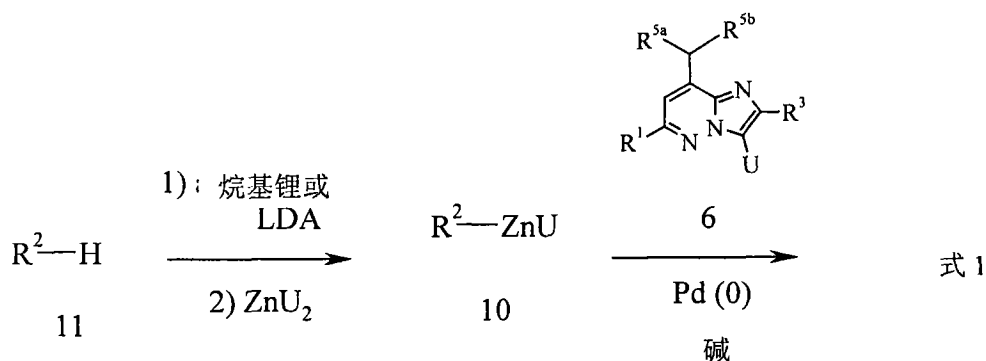
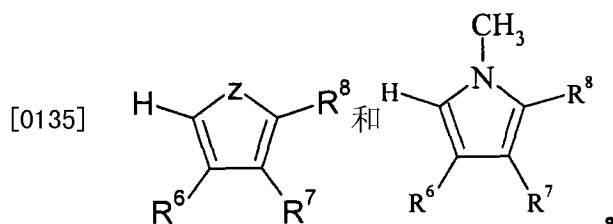






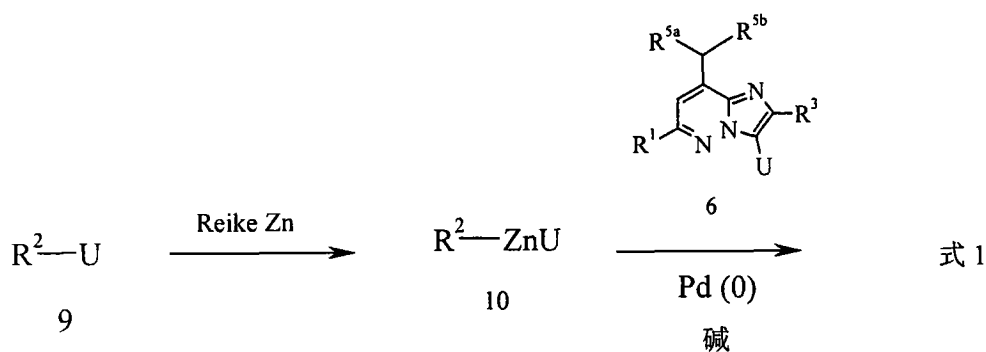
[0132] 反应式 4.

[0133]

[0134] 其中 R<sup>2</sup>-H 选自：

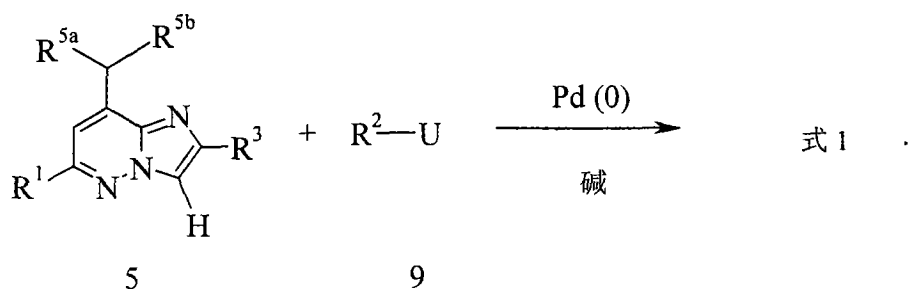
[0136] 反应式 5.

[0137]



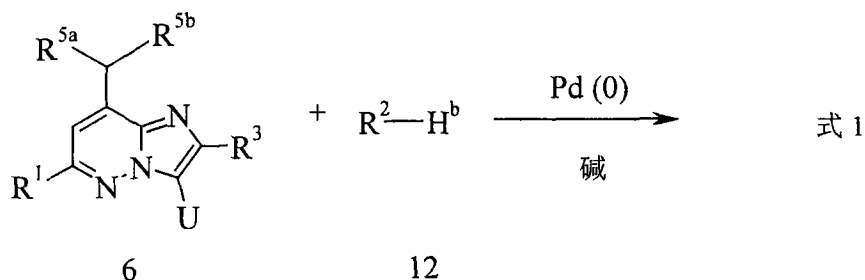
[0138] 反应式 6.

[0139]



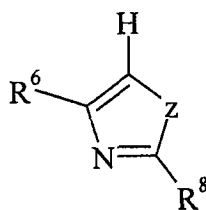
[0140] 反应式 7.

[0141]



[0142] 其中  $\text{R}^2\text{-H}^b$  选自：

[0143]



[0144]  $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^{5a}, \text{R}^{5b}, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{U}$  和  $z$  定义同上。

[0145] 在方案 II 反应式 1 中,在钯催化剂例如四-三苯膦钯(0)的存在下,在低级烷醇(甲醇或者正-或异-丙醇)/DME 混合物中,在 70-120°C 下,卤化物 6 可以用在与 5-元杂环代硼酸 8 的偶联反应中,得到式 I 化合物。

[0146] 或者,在反应式 2 中,在低级烷醇(甲醇或者正-或异-丙醇)/DME 混合物中,在 70-120°C 下,代硼酸 7 可以用在与 5-元杂环卤化物 9 和钯催化剂例如四-三苯膦钯(0)的偶联反应中,得到式 I 化合物。

[0147] 在反应式 3 中,在 THF 或醚中,在 -65°C 下,5-元杂环卤化物 9 可以经历与例如正-、仲-或叔-丁基锂的卤素-锂置换,继之以在二乙醚或 THF 中,在至多室温的温度下,经历与  $\text{ZnCl}_2$  的锂-锌置换。在钯例如  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  的存在下,在 THF 中,在 70-120°C 下,就地生成的有机锌试剂 10 然后可以经历与卤化物 6 的偶联,得到式 I 化合物。

[0148] 在反应式 4 中,在 THF 或醚中,在 -65°C 至室温下,带有环质子的 5-元杂环可以被烷基锂例如正-、仲-或叔-丁基锂或者二异丙氨基锂所锂化,继之以在二乙醚或 THF 中经历与无水卤化锌的锂-锌置换,得到有机锌试剂 10,它被用在上述反应式 3 中。本领域技术人员应该理解,商业上可获得的有机锌试剂 10 可以直接用作有机锌偶联伴侣。

[0149] 此外,根据反应式 5,在 THF 中使用 Reike Zn 可能是有利的或适宜的,以直接转化 5-元杂环卤化物 9 为有机锌试剂 10,用于与卤化物 6 偶联。

[0150] 在反应式 6 中,在钯例如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2$ 、乙酸钯/TDBPP 或四-三苯膦钯(0)的存在下,在 DMF、THF 或 NMP 溶剂中,在 70-120°C 下,5-元杂环卤化物 9 可以直接与咪唑并

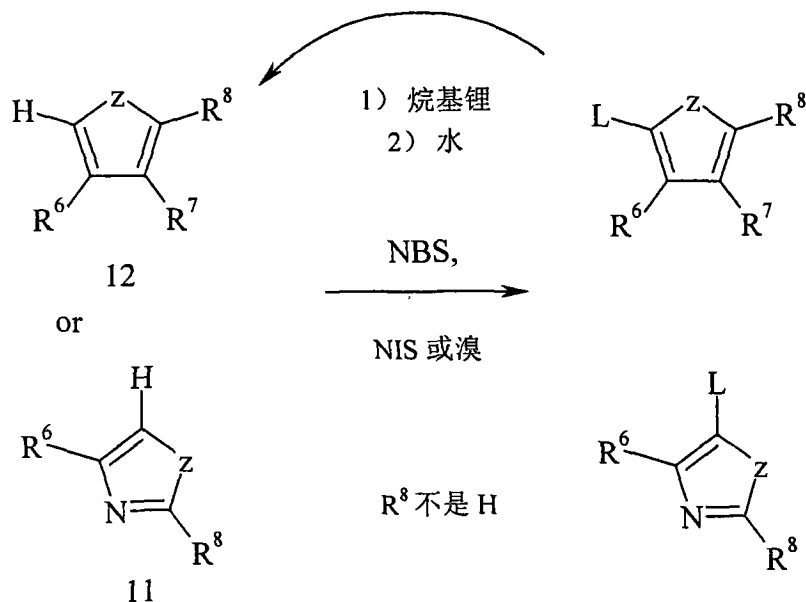
[1,2-b] 吡嗪中间体 5 偶联, 得到式 I 化合物。

[0151] 或者, 根据反应式 7, 在钯例如  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2$  或乙酸钯 / TDBPP 的存在下, 在 DMF、THF 或 NMP 溶剂中, 在 70-120°C 下, 咪唑并 [1,2-b] 吡嗪卤化物 6 可以直接与 5- 元杂环 11 偶联, 得到式 I 化合物。

[0152] 方案 III

[0153] 取代的 5- 元杂环卤化物的合成

[0154]



[0155]  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、L 和 z 定义同上。

[0156] 若干可用作式 I 化合物合成原料的 5- 元杂环和 / 或它们的溴化物和 / 或碘化物是商业上可获得的或者可以借助技术人员熟知的方法制备。根据方案 III, 它们也可以借助卤化作用制备, 例如用溴、NBS 或 NIS。此外, 一些中间体 11 和 12 可以借助锂 - 卤素置换继之以水淬灭加以制备。

[0157] 作为其他式 I 化合物制备中间体的式 I 化合物包括芳基锂试剂 (由方案 II 反应式 3 和 4 的方法生成) 向羰基化合物例如醛、酮、酯和 Weinreb 酰胺的加成。所得碳醇或羰基化合物分别进一步被酸性条件下的卤化作用和二次芳基锂加成作用所修饰。

[0158] 缩写

[0159] TBDMSCl 或 TBDMSiCl- 叔丁基 - 二甲基甲硅烷基氯

[0160] MS (ES) - 电子喷射质谱

[0161] THF - 四氢呋喃

[0162] DMSO - 二甲基亚砜

[0163] DMF - 二甲基甲酰胺

[0164] DCM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - 二氯甲烷

[0165] 二噁烷 - 1,4- 二噁烷

[0166]  $\text{N}_2$  - 氮气

[0167] NIS - N- 碘琥珀酰亚胺

[0168] NBS - N- 溴琥珀酰亚胺

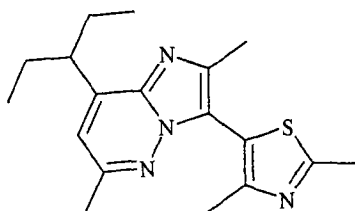
- [0169] MeOH- 甲醇  
 [0170] EtOH-95%乙醇  
 [0171] RBF, RB- 圆底烧瓶  
 [0172] RBSN- 圆底单颈烧瓶  
 [0173] SiO<sub>2</sub>- 硅胶  
 [0174] EtOAc, AcOEt- 乙酸乙酯  
 [0175] GFF- 玻璃微纤维滤器  
 [0176] HPLC- 硅胶上的高效液相色谱  
 [0177] ISCO- 硅胶上的 ISCO 牌低压液相色谱  
 [0178] AcCl- 乙酰氯  
 [0179] LDA- 二异丙基氨基锂  
 [0180] KOAc- 乙酸钾  
 [0181] TBABr- 四丁基溴化铵  
 [0182] NMP-N- 甲基吡咯烷酮  
 [0183] TDBPP- 三(2,4-二-叔丁基苯基)亚磷酸酯  
 [0184] Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>- 三(二亚苄基丙酮)二钯  
 [0185] PdCl<sub>2</sub>(dppf)- 二氯(二苯膦基二茂铁)钯  
 [0186] Tetrakis- 四-(三苯膦)-钯  
 [0187] Dppf-1,1'- 双(二苯膦基)二茂铁  
 [0188] r. t., RT- 室温  
 [0189] 实施例

[0190] 无需进一步耗费精力,相信本领域技术人员利用在先说明即能够实施本发明至其最完整的程度。下列实施例供更详细地描述发明。它们仅供阐述发明,无论如何决不以任何方式限制发明。实施例 1-255 提供示例性化合物并且阐述其制备。实施例 A-D 阐述各种能够用于测定本发明化合物的生物学性质的生物测定法。本领域技术人员将从实施例所述方法迅速认识到适当的变化。

[0191] 实施例 1.

[0192] 8-(1-乙基-丙基)-3-(2,4-二甲基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0193]



[0194] A. 6-甲基-哒嗪-3-基胺。

[0195] 将 3-氯-6-甲基哒嗪 (25.0g, 0.229moles) 溶于 250mL NH<sub>4</sub>OH, 在密封容器中加热至 170℃ 达 24 小时。蒸发溶剂。在二氯甲烷中研制残留物, 过滤固体。用滤液重复这种研制方法四次。合并所过滤的固体, 在真空烘箱中干燥过夜, 得到标题化合物, 为灰白色固体 4.32g (0.040moles, 20%)。<sup>1</sup>H-NMR (dmsO-d<sub>6</sub>): δ 7.1 (d, J = 8.9Hz, 1H); 6.67 (d, J =

8.9Hz, 1H) ;6.04(s, br, 2H) ;2.33(s, 3H) ppm。ES<sup>+</sup> = 110(100%, M+1)。

[0196] B. 2,2-二甲基-N-(6-甲基-哒嗪-3-基)-丙酰胺。

[0197] 方法1:向干燥的烧瓶加入7.12g(0.065mol)6-甲基-哒嗪-3-基胺的170mL无水二氯甲烷溶液。接着,加入14.5mL三乙胺,将反应物冷却至0℃。小心加入新戊酰氯(2.7mL, 1.2eq),将反应混合物搅拌10分钟,除去冷却浴,搅拌4小时以上。加入二氯甲烷(200mL),将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤3次,然后用盐水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,蒸发得到油状物。粗产物经由硅胶色谱纯化,使用己烷:乙酸乙酯梯度洗脱,得到标题化合物,为白色固体,重1.51g(7.8mmol, 42.7%)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ 10.39(s, 1H) ;8.11(d, J = 9.30Hz, 1H) ;7.51(d, J = 9.29Hz, 1H) ;2.54(s, 3H) ;1.23(s, 9H) ppm。ES<sup>+</sup> = 194(M+1)。

[0198] 方法2:向干燥的压力试管加入200mg(1.56mol)3-氯-5-甲基哒嗪、190mg(1.87mmol)三甲基乙酰胺、14.6mg(0.023mmol)外-2,2'-双(二苯膦)-1,1'-联萘、三(二亚苄基丙酮)-二钨(0)、762.4mg(2.34mmol)碳酸铯和1.5mL无水四氢呋喃。将压力试管用氮净化,密封。将反应物加热至100℃过夜。然后将反应冷却,用二氯甲烷稀释,通过硅藻土过滤。蒸发溶剂,粗产物经由硅胶色谱纯化,使用乙酸乙酯:己烷梯度洗脱,得到91mg(0.47mmol, 30%),为白色固体。

[0199] C. N-[4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-哒嗪-3-基]-2,2-二甲基-丙酰胺。

[0200] 将活化镁粉(19.2g, 0.792moles)加入到装有冷凝器和滴加漏斗的干燥3L烧瓶中。将全部设备用干燥枪在真空下加热,使冷却。加入足够的醚以覆盖镁。向加液漏斗加入3-溴戊烷(100g, 0.662mmol)的175mL二乙醚溶液。向镁加入1/3的溴戊烷溶液,将反应混合物在氮下搅拌,直至发生冒泡。然后以这样一种速率滴加其余溶液,以便轻微持续冒泡。冒泡停止后,将反应搅拌30分钟。接着,滴加2,2-二甲基-N-(6-甲基-哒嗪-3-基)-丙酰胺(21.3g, 0.110mmol)的225mL无水THF溶液。将反应混合物搅拌1小时。小心加入饱和酒石酸钠(1L),将反应搅拌30分钟。将反应混合物转移至更大的烧瓶,加入2L乙酸乙酯,将反应物搅拌1小时以上。分离各层,水层用乙酸乙酯萃取若干次。合并有机萃取液,蒸发溶剂。将残留物溶于600mL二氯甲烷,加入碘(28g, 0.110mol)。将反应搅拌2小时。将有机层用亚硫酸钠水溶液洗涤一次,然后用水洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,过滤,蒸发得到红色的油状物。粗产物经由硅胶色谱纯化,使用己烷:乙酸乙酯梯度洗脱。合并产物级分,蒸发。在乙酸乙酯中研制残留物,过滤浅黄褐色固体,得到12.0g(45.6mmol, 41%)的标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ 9.88(s, 1H) ;7.59(s, 1H) ;2.60(s, 3H) ;2.39-2.42(m, 1H) ;1.21-1.37(m, 2H) ;1.38-1.43(m, 2H) ;1.23(s, 9H) ;0.71(t, J = 7.49Hz, 6H) ppm。MS/ES<sup>+</sup> = 264。

[0201] D. 4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-哒嗪-3-基胺。

[0202] 将N-[4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-哒嗪-3-基]-2,2-二甲基-丙酰胺(12.0g, 45mmol)溶于60mL浓盐酸。将反应混合物在密封烧瓶中加热至95℃达2小时。如下处理反应物,倒在冰上,用乙酸乙酯萃取三次。弃去有机层,使用2N氢氧化钠调节水层的pH。碱溶液用乙酸乙酯萃取五次。合并有机萃取液,用硫酸镁干燥,过滤,蒸发,得到6.68g(37mmol, 81%)标题化合物,为褐色的油状物。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ 6.95(s, 1H) ;5.89(s, br, 2H) ;2.52-2.56(m, 1H) ;2.34(s, 3H) ;1.44-1.58(m, 4H) ;0.72(t, J = 7.04Hz, 6H) ppm。MS/ES<sup>+</sup> =

180(100%, M+1)。

[0203] E. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0204] 将 4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-哒嗪-3-基胺(850mg, 4.74mmol)、氯丙酮(0.415mL, 5.22mL)和 20mL 乙醇在 110℃ 微波中加热 35 分钟。加入碳酸氢钠(1.2g, 14.2mmol), 将反应混合物在 100℃ 油浴中加热过夜。蒸发溶剂, 将残留物溶于乙酸乙酯, 用盐水洗涤三次。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 蒸发得到褐色的油状物。粗产物经由硅胶色谱纯化, 使用己烷: 乙酸乙酯梯度洗脱。标题化合物是一种油状物, 重 3.69g(17.0mmol, 84%)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ 7.34(s, 1H); 6.84(s, 1H); 2.85-3.10(m, 1H); 2.43(s, 3H); 2.32(s, 3H); 1.70-1.80(m, 4H); 0.712(t, J = 7.49Hz, 6H) ppm。MS/ES<sup>+</sup> = 219(100%, M+2)。

[0205] F. 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0206] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(5.1g, 0.023moles)和 50mL 无水乙腈加入到经过氮净化的烧瓶中, 冷却至 0℃。加入 NIS(5.54g, 0.025moles)的 90mL 无水乙腈溶液。使冷却浴恢复至室温, 将反应搅拌过夜。蒸发溶剂。将残留物溶于乙酸乙酯, 用 50% 碘代硫酸钠水溶液和盐水洗涤两次。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 再次蒸发成残留物。在少量乙腈中研制粗产物, 滤出固体。研制重复若干次, 得到标题化合物, 为浅黄褐色固体 7.29g(0.021moles, 91%)。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>), δ 6.96(s, 1H); 3.0-3.3(m, 1H); 2.51(s, 3H); 2.35(s, 3H); 1.71-1.80(m, 4H); 0.71(t, J = 7.48Hz, 6H) ppm。MS/ES<sup>+</sup> = 344(100%, M+1)。

[0207] G. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基代硼酸。

[0208] 在经过烘箱干燥和氮净化的 3 颈 50mL 圆底烧瓶中, 将 1.00g(2.91mmol) 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的 60mL 无水 THF 溶液冷却至 -78℃。加入 4.12mL(7.00mmol) 1.7M 叔丁基锂的己烷溶液, 将反应在 -78℃ 下搅拌 1 小时。加入 0.818mL(7.30mmol) 硼酸三甲酯, 继之以 MS 和 TLC(1:1 己烷: EA)。借助质谱观察产物的迹象。将反应搅拌另外一小时, 用 1N 盐酸淬灭, 用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 水层用 100mL 乙酸乙酯萃取三次。合并萃取液, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。在己烷中研制反应残留物, 滤出固体。MS, ES<sup>+</sup> = 262.2(M+1)。

[0209] H. 8-(1-乙基-丙基)-3-(2,4-二甲基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

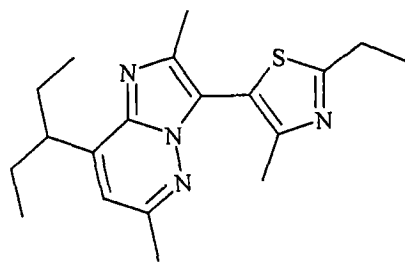
[0210] 向微波压力试管加入 0.340g(1.30mmol) 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基代硼酸、0.100g(0.521mmol) 5-溴-2,4-二甲基噻唑、0.361g(0.313mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、0.650mL(1.30mmol) 2M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液和 2mL 7:3:2 DME:H<sub>2</sub>O:EtOH, 将混合物在 160℃ 下加热 40min。用 MS 检查反应, 指示有产物的存在。使反应混合物在 75mL 乙酸乙酯与 75mL 水之间分配。分离各层, 水层用 3×50mL 乙酸乙酯萃取, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 在真空下浓缩。粗混合物通过色谱纯化, 使用己烷/乙酸乙酯作为溶剂系统。合并含有产物的级分, 得到 0.100g 产物, 58% 收率。MS, ES<sup>+</sup> = 329.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 6.974(s, 1H); 3.085-3.052(m, 1H); 2.665(s, 3H); 2.438(s, 3H); 2.290(s, 3H); 2.147(s, 3H); 1.849-1.727(m, 4H); 0.776-0.738(m, 6H) ppm。

[0211] 实施例 2。

[0212] 8-(1-乙基-丙基)-3-(2-乙基-4-甲基-5-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]

哒嗪的制备。

[0213]



[0214] A. 5-溴-2-乙基-4-甲基咪唑。

[0215] 在经过烘箱干燥和 $N_2$ 净化的50mL圆底烧瓶中,使1.00g(7.86mmol)2-乙基-4-甲基咪唑与0.487mL(9.43mmol)溴的7mL乙酸溶液在室温下反应。2小时后用MS检查反应。使反应混合物在50mL  $H_2O$ 与25mL  $CH_2Cl_2$ 之间分配。分离各层,水层用 $3 \times 25mL$   $CH_2Cl_2$ 萃取。合并有机层,用 $1 \times 25mL$  1N  $Na_2S_2O_3$ 洗涤,干燥( $MgSO_4$ ),在真空下浓缩,得到1.38g标题化合物,85%收率。MS,  $ES^+ = 206.0(M+1)$ ;  $^1H-NMR(DMSO-d_6) = 2.940-2.810(m, 2H)$ ;  $2.253-2.251(m, 3H)$ ;  $1.225-1.222(m, 3H)$  ppm。

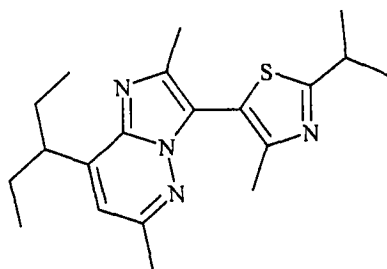
[0216] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-(2-乙基-4-甲基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0217] 利用与实施例1H相似的方法,从5-溴-2-乙基-4-甲基咪唑生成标题产物,27%收率。MS,  $ES^+ = 343.2(M+1)$ ;  $^1H-NMR(DMSO-d_6) = 6.975(s, 1H)$ ;  $3.090-3.056(m, 1H)$ ;  $3.025-2.968(m, 2H)$ ;  $2.439(s, 3H)$ ;  $2.291(s, 3H)$ ;  $2.155(s, 3H)$ ;  $1.835-1.744(m, 4H)$ ;  $1.338-1.300(m, 3H)$ ;  $0.776-0.740(m, 6H)$  ppm。

[0218] 实施例3。

[0219] 8-(1-乙基-丙基)-3-(2-异丙基-4-甲基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0220]



[0221] A. 5-溴-2-异丙基-4-甲基咪唑。

[0222] 利用与实施例2A相似的方法,从2-异丙基-4-甲基咪唑生成标题产物,90%收率。MS,  $ES^+ = 220.0(M+1)$ ;  $^1H-NMR(DMSO-d_6) = 3.210-3.175(m, 1H)$ ;  $2.257(s, 3H)$ ;  $1.264-1.248(d, 6H)$  ppm。

[0223] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-(2-异丙基-4-甲基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0224] 利用与实施例1H相似的方法,从5-溴-2-异丙基-4-甲基咪唑生成标题产物,29%收率。MS,  $ES^+ = 357.2(M+1)$ ;  $^1H-NMR(DMSO-d_6) = 6.990(s, 1H)$ ;  $3.120-3.050(m, 1H)$ ;  $2.442(s, 3H)$ ;  $2.294(s, 3H)$ ;  $2.158(s, 3H)$ ;  $1.810-1.750(m, 4H)$ ;  $1.362-1.344(d, 6H)$ ;

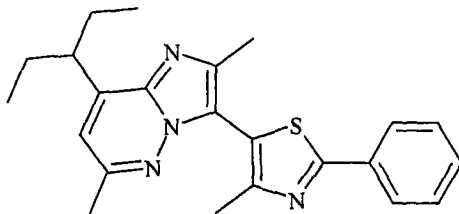


0.777-0.741 (m, 6H) ppm。

[0225] 实施例 4.

[0226] 8-(1-乙基-丙基)-3-(4-甲基-2-苯基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0227]



[0228] A. 5-溴-4-甲基-2-苯基噻唑。

[0229] 利用与实施例 2A 相似的方法,从 4-甲基-2-苯基噻唑生成标题产物,90%收率。MS, ES+ = 256.0 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.900-7.867 (m, 2H); 7.538-7.512 (m, 3H); 2.407 (s, 3H) ppm。

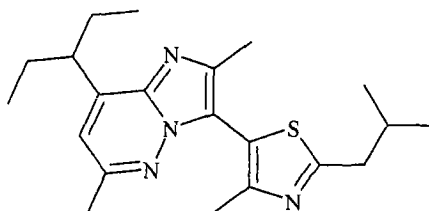
[0230] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-(4-甲基-2-苯基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0231] 利用与实施例 1H 相似的方法,从 5-溴-4-甲基-2-苯基噻唑生成标题产物,24%收率。MS, ES+ = 391.3 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.005-7.995 (m, 2H); 7.538-7.534 (m, 3H); 7.010 (s, 1H); 3.185-3.095 (m, 1H); 2.496 (s, 3H); 2.394 (s, 3H); 2.316 (s, 3H); 1.895-1.785 (m, 4H); 0.826-0.788 (m, 6H) ppm。

[0232] 实施例 5.

[0233] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(2-甲基)丙基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0234]



[0235] A. 5-溴-4-甲基-2-(2-甲基)丙基噻唑。

[0236] 利用与实施例 2A 相似的方法,从 4-甲基-2-(2-甲基)丙基噻唑生成标题产物,96%收率。MS, ES+ = 234.1 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 2.744 (m, 2H); 2.259 (s, 3H); 1.895-2.000 (m, 1H); 0.905-0.888 (m, 6H) ppm。

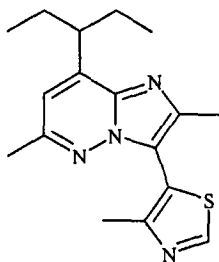
[0237] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-(4-甲基-2-(2-甲基)丙基-5-噻唑基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0238] 利用与实施例 1H 相似的方法,从 5-溴-4-甲基-2-(2-甲基)丙基噻唑生成标题产物,7%收率。MS, ES+ = 371.3 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.013 (s, 1H); 3.109 (m, 1H); 2.892-2.875 (d, 2H); 2.517 (s, 3H); 2.513 (s, 3H); 2.476 (s, 3H); 2.107-2.073 (m, 1H); 1.868-1.780 (m, 4H); 1.018-1.002 (d, 6H); 0.813-0.775 (m, 6H) ppm。

[0239] 实施例 6.

[0240] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0241]



[0242] 将 3.00g 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (8.74mmol)、4.32g 4-甲基-2H-噻唑 (43.6mmol)、453mg 三苯膦 (1.73mmol) 和 5.85g 碳酸铯 (18.0mmol) 置于含有 20mL DMF 的密封试管中, 通入  $N_2$  气达 40min。加入 39mg  $Pd_2dba_3$  (0.43mmol), 将试管密封, 在  $130^\circ C$  下加热过夜。过滤冷却了的反应混合物, 装上硅胶柱 (己烷 $\rightarrow$ 己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 2.12g 标题化合物 (77%)。 $^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.215(s, 1H) ; 6.993(s, 1H) ; 3.079(m, 1H) ; 2.480(s, 3H) ; 2.439(s, 3H) ; 2.302(s, 3H) ; 1.824-1.751(m, 4H) ; 0.780-0.743(m, 6H) ppm。MS, ES+ = 315.2。

[0243] 实施例 7。

[0244] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0245]



[0246] A. 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0247] 在经过烘箱干燥和  $N_2$  净化的 15mL 圆底烧瓶中, 将 0.028g (0.089mmol) 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的 1.5mL 无水  $CH_2Cl_2$  溶液冷却至  $0^\circ C$ 。加入 0.019g (0.107mmol) NBS, 将反应搅拌过夜, 使冷却浴恢复至室温。将反应混合物直接通过色谱纯化, 使用己烷/乙酸乙酯作为溶剂系统。合并含有产物的级分, 得到 0.012g, 34% 收率。MS, ES+ = 395.1 (M+1) ;  $^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ) = 7.070(s, 1H) ; 3.10(m, 1H) ; 2.49(s, 3H) ; 2.36(s, 3H) ; 2.25(s, 3H) ; 1.85-1.78(m, 4H) ; 0.81-0.77(m, 6H) ppm。

[0248] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-2-吡啶-2-基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

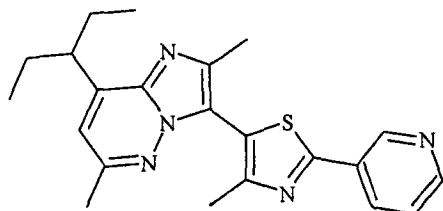
[0249] 将 3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (380mg, 0.96mmol)、2-吡啶溴化锌 (0.5M THF 溶液, 2.1mL, 4mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$  (30mg, 0.026mmol) 与 THF (3mL) 的混合物在  $80^\circ C$  下加热 18 小时。加入乙酸乙酯 (20mL)。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 在真空中除去溶剂。经由硅胶色谱进行纯化, 使用己烷与乙酸乙酯的 3 : 1 混合物作为洗脱剂, 得到标题化合物 325mg (86%)。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  9.55 (m, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.73 (m, 1H); 7.26 (m, 1H); 6.58 (s, 1H); 3.24 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 1.76 (m, 4H); 0.80 (t, 6H) ppm. MS/ES<sup>+</sup> = 391 (100%, M+1)。

[0250] 实施例 8.

[0251] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(3-吡啶基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0252]

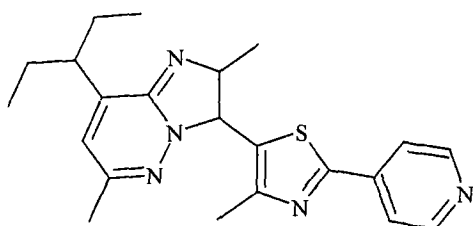


[0253] 向微波压力试管加入 0.070g (0.178mmol) 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪、0.066g (0.534mmol) 吡啶-3-代硼酸、0.103g (0.089mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、0.267mL (0.534mmol) 2M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液和 1mL 7 : 3 : 2 DME :  $\text{H}_2\text{O}$  : EtOH, 将混合物在 160°C 下加热 60min。使反应混合物在 25mL 乙酸乙酯与 25mL 水之间分配。分离各层, 水层用 3×25mL 乙酸乙酯萃取, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 在真空下浓缩。粗混合物通过色谱纯化, 使用己烷/乙酸乙酯作为溶剂系统。合并含有产物的级分, 得到 0.045g 产物, 64% 收率。MS, ES<sup>+</sup> = 392.2 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H); 8.65 (m, 1H); 8.34 (d, 1H); 7.60 (m, 1H); 7.06 (s, 1H); 3.06 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.34 (s, 3H); 1.87-1.82 (m, 4H); 0.83-0.79 (m, 6H) ppm。

[0254] 实施例 9.

[0255] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(4-吡啶基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0256]

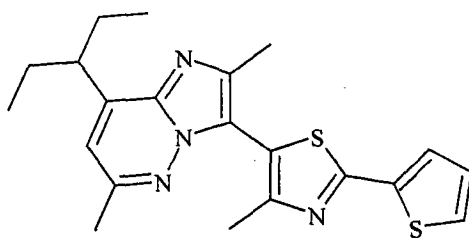


[0257] 利用与实施例 8 相似的方法, 从吡啶-4-代硼酸生成标题化合物, 10% 收率。MS, ES<sup>+</sup> = 392.3 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) = 8.79 (s, 2H); 7.80 (m, 2H); 7.07 (s, 1H); 3.12 (m, 1H); 2.50 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.90-1.80 (m, 4H); 0.83-0.79 (m, 6H) ppm。

[0258] 实施例 10.

[0259] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(噻吩-2-基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0260]

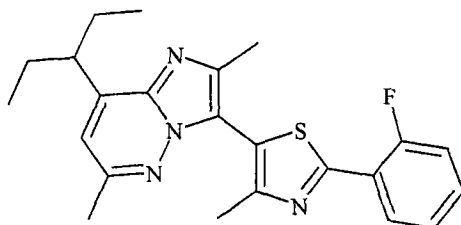


[0261] 利用与实施例 8 相似的方法,从噻吩-2-代硼酸生成标题化合物,89%收率。MS, ES<sup>+</sup> = 397.1(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.81-7.79(d, 1H); 7.78-7.77(d, 1H); 7.21-7.20(m, 1H); 7.05(s, 1H); 3.19-3.15(m, 1H); 2.50(s, 3H); 2.39(s, 3H); 2.27(s, 3H); 1.85-1.83(m, 4H); 0.82-0.79(m, 6H) ppm。

[0262] 实施例 11.

[0263] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(2-氟苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0264]

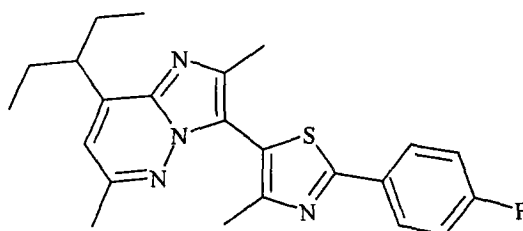


[0265] 利用与实施例 8 相似的方法,从 2-氟苯基代硼酸生成标题化合物,82%收率。MS, ES<sup>+</sup> = 409.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.32-8.28(m, 1H); 7.60-7.58(m, 1H); 7.57-7.41(m, 2H); 7.05(s, 1H); 3.13-3.12(m, 1H); 2.49(s, 3H); 2.40(s, 3H); 2.35(s, 3H); 1.91-1.780(m, 4H); 0.87-0.79(m, 6H) ppm。

[0266] 实施例 12.

[0267] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(4-氟苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0268]

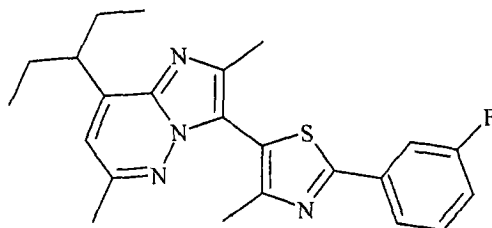


[0269] 利用与实施例 8 相似的方法,从 4-氟苯基代硼酸生成标题化合物,63%收率,其中粗混合物通过色谱纯化,使用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液作为溶剂系统。MS, ES<sup>+</sup> = 409.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.06-8.03(m, 2H); 7.408-7.36(m, 2H); 7.05(s, 1H); 3.14-3.11(m, 1H); 2.50(s, 3H); 2.39(s, 3H); 2.31(s, 3H); 1.90-1.78(m, 4H); 0.83-0.79(m, 6H) ppm。

[0270] 实施例 13.

[0271] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(3-氟苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0272]

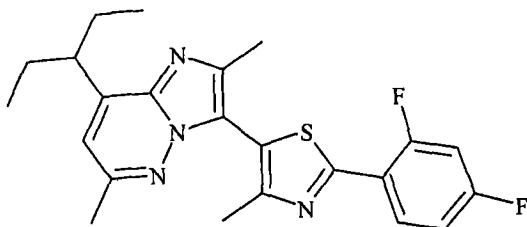


[0273] 利用与实施例 8 相似的方法,从 3-氟苯基代硼酸生成标题化合物,77%收率,其中粗混合物通过色谱纯化,使用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液作为溶剂系统。MS, ES+ = 409.2 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) = 7.84-7.78 (m, 2H); 7.64-7.57 (m, 2H); 7.41-7.36 (m, 1H); 7.06 (s, 1H); 3.15-3.111 (m, 1H); 2.45 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 1.91-1.78 (m, 4H); 0.83-0.79 (m, 6H) ppm。

[0274] 实施例 14

[0275] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(2,4-二氟苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0276]

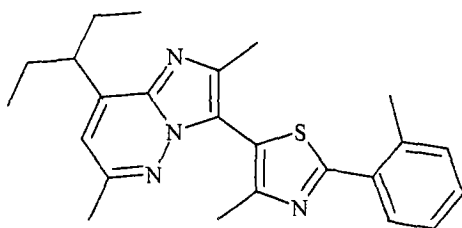


[0277] 利用与实施例 8 相似的方法,从 2,4-二氟苯基代硼酸生成标题化合物,76%收率。MS, ES+ = 427.2 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) = 8.370-8.310 (m, 1H); 7.586-7.540 (m, 1H); 7.36-7.32 (m, 1H); 7.054 (s, 1H); 3.14-3.13 (m, 1H); 2.492 (s, 3H); 2.391 (s, 3H); 2.345 (s, 3H); 1.906-1.797 (m, 4H); 0.826-0.788 (m, 6H) ppm。

[0278] 实施例 15.

[0279] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(邻-甲苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0280]



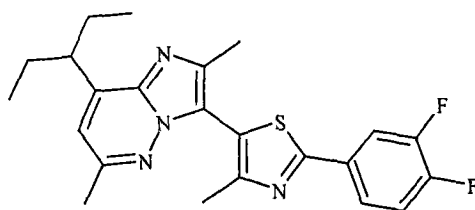
[0281] 利用与实施例 8 相似的方法,从邻-甲苯基代硼酸生成标题化合物,87%收率,其中粗混合物通过硅胶色谱纯化,使用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液作为溶剂系统。MS, ES+ = 405.2 (M+1);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) = 7.857-7.838 (d, 1H); 7.429-7.419 (d, 2H); 7.393-7.352 (m, 1H); 7.049 (s, 1H); 3.145-3.114 (m, 1H); 2.647 (s, 3H); 2.502 (s, 3H); 2.406 (s, 3H); 2.337 (s, 3H); 1.907-1.782 (m, 4H); 0.827-0.791 (m, 6H) ppm。

[0282] 实施例 16.

[0283] 8-(1-乙基-丙基)-3-[4-甲基-2-(3,4-二氟苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪

唑并 [1,2-b] 咪唑的制备。

[0284]

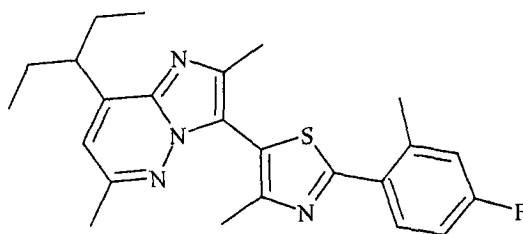


[0285] 利用与实施例 8 相似的方法, 从 3,4-二氟苯基代硼酸生成标题化合物, 74% 收率, 其中粗混合物通过色谱纯化, 使用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液作为溶剂系统。MS, ES<sup>+</sup> = 427.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.07-8.02(m, 1H); 7.849(s, 1H); 7.66-7.59(m, 1H); 7.062(s, 1H); 3.12-3.11(m, 1H); 2.498(s, 3H); 2.392(s, 3H); 2.319(s, 3H) 1.905-1.779(m, 4H); 0.826-0.790(m, 6H) ppm。

[0286] 实施例 17.

[0287] 8-(1-乙基-3-丙基)-3-[4-甲基-2-(4-氟-2-甲基苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 咪唑的制备。

[0288]

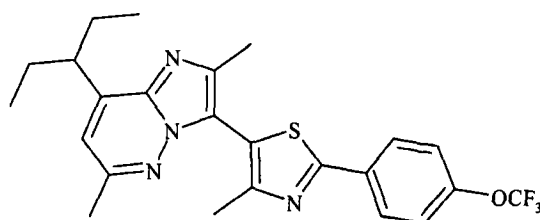


[0289] 利用与实施例 8 相似的方法, 从 4-氟-2-甲基苯基代硼酸生成标题化合物 0.040g(37% 收率)。MS, ES<sup>+</sup> = 423.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 7.918-7.882(m, 1H); 7.323-7.241(d, 1H); 7.234-7.192(m, 1H); 7.049(s, 1H); 3.142-3.111(m, 1H); 2.650(s, 3H); 2.499(s, 3H); 2.401(s, 3H); 2.330(s, 3H); 1.905-1.779(m, 4H); 0.969-0.788(m, 6H) ppm。

[0290] 实施例 18.

[0291] 8-(1-乙基-3-丙基)-3-[4-甲基-2-(4-三氟甲氧基苯基)-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 咪唑的制备。

[0292]



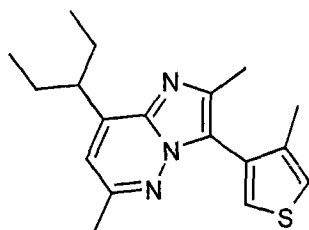
[0293] 向微波压力试管加入 0.100g(0.254mmol) 8-(1-乙基-3-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 咪唑、0.157g(0.762mmol) 4-(三氟甲氧基)苯基代硼酸、0.147g(0.127mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、0.381mL(0.762mmol) 2M 碳酸钠水溶液和 2mL 乙醇。将反应混合物在 160℃ 微波中加热至多 1 小时。使反应混合物在 50mL 乙酸乙酯与 50mL 水之间分配。分离各层, 水层用 3×50mL 乙酸乙酯萃取, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 在真空下浓缩。粗混

合物通过色谱纯化,使用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液作为溶剂系统。合并含有产物的级分,得到 0.085g 产物,70% 收率。MS, ES<sup>+</sup> = 475.2(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) = 8.134-8.112(d, 2H); 7.553-7.532(d, 2H); 7.059(s, 1H); 3.142-3.113(m, 1H); 2.500(s, 3H); 2.399(s, 3H); 2.330(s, 3H); 1.907-1.782(m, 4H); 0.827-0.791(m, 6H) ppm。

[0294] 实施例 19。

[0295] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0296]



[0297] A. 4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷。

[0298] 向 250mL 圆底烧瓶加入 3-溴-4-甲基-噻吩 (5.00g, 28.24mmol)、双(频哪醇代)二硼 (7.89g, 31.06mmol) 和 KOAc (8.32g, 84.72mmol) 的 DMSO (85mL) 溶液。通入 N<sub>2</sub> 达 5min 使混合物脱气,加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.15g, 1.42mmol), 将反应混合物加热至 85°C, 在 85°C 下搅拌过夜。将反应物冷却至 rt, 用 EtOAc (400mL) 稀释, 用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (3×300mL); 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 得到标题化合物 (3.69g, 16.5mmol, 58%)。ES-MS(m/z): C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>BO<sub>2</sub>S(M<sup>+</sup>) 理论值: 224.1; 实测值: 224.9。

[0299] B. 4-甲基-3-噻吩代硼酸。

[0300] 将 4,4,5,5-四甲基-2-(4-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷 (3.69g, 16.47mmol) 的丙酮 (30mL) 溶液用 H<sub>2</sub>O (30mL) 处理, 继之以 NaIO<sub>4</sub> (7.05g, 32.95mmol) 处理。将所得混合物在 rt 下搅拌过夜。在真空中除去有机溶剂。将残留物用 H<sub>2</sub>O (50mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取 (2×100mL)。合并有机萃取液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 得到标题化合物 (0.82g, 5.78mmol, 35%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 1.33(s, 3H), 2.64-2.66(m, 2H), 7.00-7.02(m, 1H), 8.27(d, J = 3.0Hz, 1H)。ES-MS(m/z): C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>BO<sub>2</sub>S(M-H)<sup>-</sup> 理论值: 141.0; 实测值: 141.1。

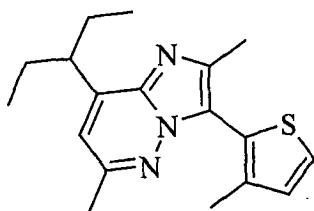
[0301] C. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[7,2-b]哒嗪。

[0302] 向含有 4-甲基-3-噻吩代硼酸 (0.27g, 1.91mmol) 和 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.65g, 1.91mmol) 的 20mL 储备液 (DME : H<sub>2</sub>O : EtOH = 7 : 3 : 2) 溶液的 100mL 圆底烧瓶加入 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.9mL)。通入 N<sub>2</sub> 达 5min 使所得混合物脱气。然后加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.11g, 0.096mmol)。使反应混合物回流过夜。将反应用 H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取 (3×30mL), 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 粗产物通过色谱纯化, 得到标题化合物 (0.52g, 1.66mmol, 87%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.90(m, 4H), 2.13(d, J = 0.8Hz, 3H), 2.44(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.64(s, 1H), 7.08-7.11(m, 1H), 7.34(d, J = 3.1Hz, 1H)。ES-MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 314.5; 实测值: 314.2。

[0303] 实施例 20.

[0304] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0305]

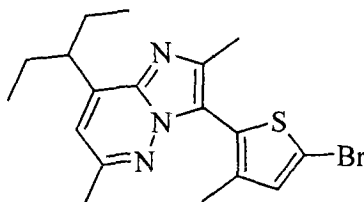


[0306] 向 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (12.0g, 34.96mmol) 与 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1.28g, 1.75mmol) 的混合物加入 0.5M 3-甲基-2-噻吩基溴化锌的 THF 溶液 (100mL, 50.0mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌过夜,用 EtOAc (500mL) 稀释,用 10% 柠檬酸 (500mL)、水 (400mL)、盐水 (400mL) 洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (10% -20% EtOAc/ 己烷梯度),得到标题化合物 (8.83g, 28.17mmol, 81%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.92(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.78-1.95(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.33-3.43(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.06(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.46(d, J = 4.9Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 314.6; 实测值: 314.2。

[0307] 实施例 21.

[0308] 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0309]



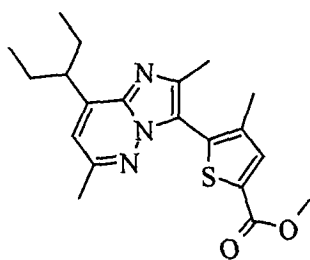
[0310] 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (8.83g, 28.17mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90mL) 溶液加入 NBS (5.26g, 29.58mmol)。将溶液在环境温度下搅拌 2 小时。将溶液用水洗涤 (3×75mL),用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物 (10.5g, 26.76mmol, 95%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.87(t, J = 7.3Hz, 6H), 1.73-1.93(m, 4H), 2.09(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.26-3.36(m, 1H), 6.68(s, 1H), 6.98(d, J = 4.9Hz, 1H) ppm。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 392.6; 实测值: 392.1, 394.1。

[0311] 实施例 22.

[0312] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯的制备。

[0313]



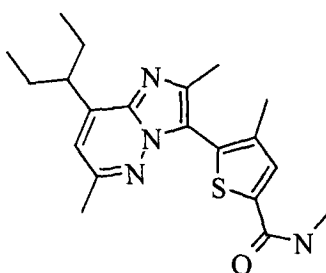


[0314] 使 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (1.00g, 2.66mmol) 在含有 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.12g, 0.538mmol)、dppf (0.937g, 1.69mmol) 的 CH<sub>3</sub>OH (12mL)、DMSO (18mL)、Et<sub>3</sub>N (2.0mL) 中的溶液在 80°C CO 气氛 (100psi) 下反应 24h。将反应混合物用 EtOAc (200mL) 稀释, 用 0.1M HCl (2×50mL)、盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 通过硅胶过滤, 用过量 EtOAc 洗脱。粗产物通过色谱纯化, 得到标题化合物 (0.79g, 2.12mmol, 80%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89 (t, J = 7.7Hz, 6H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.32-3.42 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.73 (s, 1H)。ES-MS (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 372.5; 实测值: 372.2。

[0315] 实施例 23.

[0316] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲基酰胺的制备。

[0317]



[0318] A. 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸。

[0319] 将 (1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯 (0.78g, 2.10mmol) 的 CH<sub>3</sub>OH (10mL) 溶液用 5.0M NaOH (2.1mL, 10.5mmol) 处理。使所得反应混合物回流 4h。在真空中除去有机溶剂, 向水性残留物加入 2.0M HCl 酸化至 pH 5-6, 然后用 EtOAc 萃取 (3×50mL), 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.74g, 2.07mmol, 98%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.79 (t, J = 7.6Hz, 6H), 1.75-1.86 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.06-3.14 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 13.1 (bs, 1H)。ES-MS (m/z): C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 358.5; 实测值: 358.2。

[0320] B. 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲基酰胺。

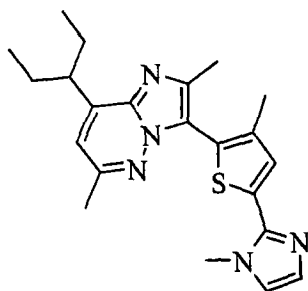
[0321] 使 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸 (0.17g, 0.47mmol) 与 2.0M 草酰氯的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液 (3.0mL) 在 rt 下反应 1h。在真空中除去过量试剂和溶剂。将残留物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL), 冷却至 0°C, 用 2.0M 甲胺的 THF 溶液 (3mL) 处理。将反应物在 0°C 下搅拌 10min, 在 rt 下搅拌 30min。将其用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 H<sub>2</sub>O (15mL)、0.1M NaOH (2×30mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩。粗

产物通过色谱纯化,得到标题化合物(0.91g,0.25mmol,53%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89(t, J = 7.2Hz,6H),1.75-1.91(m,4H),2.14(s,3H),2.47(s,3H),2.52(s,3H),3.02(d, J = 4.8Hz,3H),3.28-3.36(m,1H),5.90-6.01(m,1H),6.69(s,1H),7.43(s,1H)。ES-MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>理论值:371.5;实测值:371.2。

[0322] 实施例 24.

[0323] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0324]

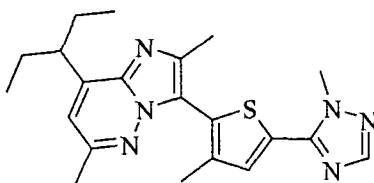


[0325] 将 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.98g,2.51mmol)、1-甲基-1H-咪唑(0.2mL)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(34mg,0.15mmol)、PPh<sub>3</sub>(79mg,0.299mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.95g,6.0mmol)的DMF(50mL)溶液在130-140℃在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。将反应混合物冷却,用EtOAc(300mL)稀释,用H<sub>2</sub>O洗涤(3×100mL),干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤,浓缩。所得粗产物通过色谱纯化,得到标题化合物(0.51g,1.29mmol,51%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89(t, J = 7.5Hz,6H),1.77-1.92(m,4H),2.17(s,3H),2.51(s,3H),2.54(s,3H),3.30-3.40(m,1H),3.81(s,3H),6.69(s,1H),7.02(s,1H),7.24(s,1H),7.52(s,1H)。ES-MS(m/z):C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值:394.6;实测值:394.3。

[0326] 实施例 25.

[0327] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0328]



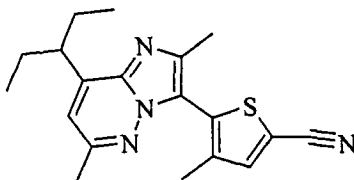
[0329] 历经 20 分钟向 -78℃ 的 1-甲基-1,2,4-三唑(0.15mL,2.04mmol)的THF(3mL)溶液加入 1.34M n-Bu-Li 的己烷溶液(1.60mL,2.14mmol),然后在 -78℃ 下搅拌 1.5 小时。加入 0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液(4.28mL,2.14mmol),使溶液升温至环境温度。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.40g,1.019mmol)和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.037g,0.051mmol),将溶液在 65℃ 下加热过夜,用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)稀释。将有机层用 10% 柠檬酸(20mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 纯化(20% -60% EtOAc/己烷梯度)。将残留物溶于 Et<sub>2</sub>O,用 Darco ® -60 处理 15 分钟,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,得到标题化合物(0.24g,0.61mmol,60%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.4Hz,6H),1.75-1.93(m,4H),2.20(s,

3H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{21}H_{26}N_6S$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 395.6; 实测值: 395.2。

[0330] 实施例 26.

[0331] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲腈的制备。

[0332]

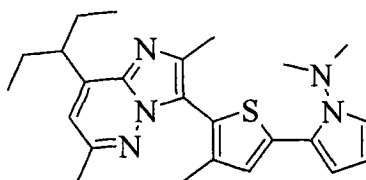


[0333] 将 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.50g, 1.28mmol)、DMF (5mL) 与  $Zn(CN)_2$  (0.090g, 0.76mmol) 的溶液用氮脱气 15 分钟。加入  $Pd(PPh_3)_4$  (0.74g, 0.064mmol), 将溶液在 100°C 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 2M  $NH_4OH$  (2×30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.39g, 1.15mmol, 91%)。<sup>1</sup>H NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.26-3.34 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.53 (s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{19}H_{22}N_4S$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 339.6; 实测值: 339.2。

[0334] 实施例 27.

[0335] (2-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-吡咯-1-基)-二甲基-胺的制备。

[0336]



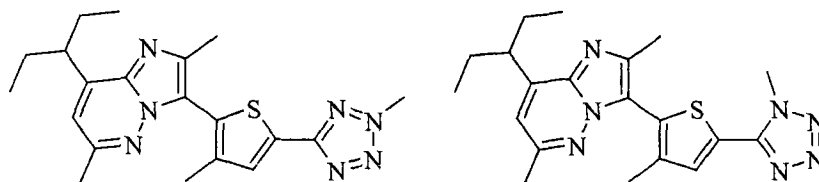
[0337] 向 0 °C 的 1-(二甲基氨基)-吡咯 (0.24mL, 2.04mmol) 的 THF (4mL) 溶液加入 1.24M n-BuLi (1.73mL, 2.14mmol)。使溶液升温至环境温度, 搅拌两小时。加入 0.5M  $ZnCl_2$  (4.28mL, 2.14mmol), 将溶液搅拌一小时。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.037g, 0.051mmol), 将溶液在 65 °C 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和  $NH_4Cl$  (30mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (15% -20% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.41g, 0.97mmol, 95%)。<sup>1</sup>H NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.91 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 3.29-3.39 (m, 1H), 6.18-6.21 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 4.0, 1.8Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 4.0, 1.8Hz, 1H), 7.25 (s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{24}H_{31}N_5S$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 422.2; 实测值: 422.4。

[0338] 实施例 28 和 29.

[0339] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-2,5-二氢-1H-四

唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪和8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0340]



**Ex. 28.**

**Ex. 29.**

[0341] A. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0342] 向5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲腈(0.25g, 0.74mmol)的DMF(2.5mL)溶液加入 $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ (0.31g, 2.22mmol)和 $\text{NaN}_3$ (0.14g, 2.20mmol)。将溶液在 $100^\circ\text{C}$ 下加热过夜。将溶液用水(20mL)稀释,用EtOAc萃取( $3 \times 15\text{mL}$ ),合并有机层,用0.1M HCl(20mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。使残留物从乙腈中重结晶,得到标题化合物(0.14g, 0.37mmol, 50%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.81(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.66-1.87(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.26-3.35(m, 1H), 6.83(s, 1H), 7.84(s, 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 382.6; 实测值: 382.2。

[0343] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-2,5-二氢-1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪和8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0344] 向8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1H-四唑-5-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.14g, 0.35mmol)的THF(3mL)溶液加入 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.1mL, 0.71mmol)和MeI(0.024mL, 0.39mmol)。将溶液搅拌过夜,用EtOAc(20mL)稀释,用水(15mL)、0.1M HCl(15mL)、盐水(15mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(20% -40% EtOAc/己烷梯度),得到Ex. 28(0.71g, 0.18mmol, 51%)和Ex. 29(0.031g, 0.078mmol, 22%)。

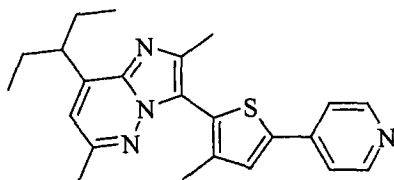
[0345] Ex. 28:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.88(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.92(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 4.38(s, 3H), 6.68(s, 1H), 7.71(s, 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 396.6; 实测值: 396.3。

[0346] Ex. 29:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.94(m, 4H), 2.23(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.28-3.37(m, 1H), 4.30(s, 3H), 6.62(s, 1H), 7.63(s, 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 396.6; 实测值: 396.3。

[0347] 实施例 30。

[0348] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0349]



[0350] A. 3-(5-代硼酸-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0351] 向 $-78^{\circ}\text{C}$ 的3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(1.20g, 3.06mmol)的THF(10mL)溶液滴加1.30M n-Bu-Li(2.47mL, 3.21mmol)。将溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下搅拌一小时。加入 $\text{B}(\text{OMe})_3$ (0.38mL, 3.65mmol),使溶液升温至环境温度,搅拌2小时。加入1M HCl,将溶液搅拌10分钟,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ( $2 \times 30\text{mL}$ )萃取,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(0.47g, 1.32mmol, 43%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.92(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.71-1.98(m, 4H), 2.02(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.69(s, 3H), 3.64-3.83(m, 1H), 7.06(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.54(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.20(s, 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_2\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:358.4;实测值:358.2。

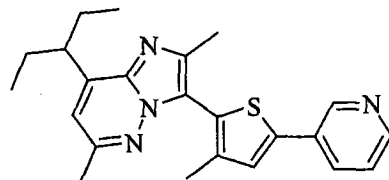
[0352] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0353] 将3-(5-代硼酸-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.25g, 0.70mmol)、4-溴吡啶盐酸盐(0.16g, 0.84mmol)与 $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$ (0.87mL, 1.75mmol)的n-PrOH(2.5mL)溶液用氦脱气10分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040g, 0.035mmol),将溶液在 $85^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。将溶液用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL)稀释,用10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(20% -40% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(0.16g, 0.41mmol, 59%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.88(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.93(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.52(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 8.62(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:391.2 实测值:391.2。

[0354] 实施例 31.

[0355] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0356]



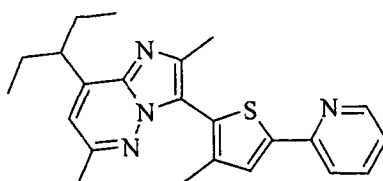
[0357] 向 $-78^{\circ}\text{C}$ 的3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.50g, 1.27mmol)的THF(5mL)溶液加入1.34M n-Bu-Li(1.0mL, 1.34mmol)。将溶液在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟,加入0.5M  $\text{ZnCl}_2$ 的THF溶液(2.7mL, 1.34mmol),使溶液升温至环境温度。30分钟后,加入3-溴吡啶(0.15mL, 1.53mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.047g, 0.064mmol),将溶液在 $65^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。将溶液用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40mL)稀释,用10%柠檬酸(20mL)、水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱

色谱纯化 (20% -40% EtOAc/ 己烷梯度), 浓缩, 重新溶于 Et<sub>2</sub>O。将该溶液用 Darco <sup>®</sup> -60 处理 15 分钟, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 通过硅藻土过滤, 得到标题化合物 (0.26g, 0.67mmol, 52%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.86(dt, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 8.50(d, J = 3.2Hz, 1H), 8.89(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 391.6; 实测值: 391.2。

[0358] 实施例 32.

[0359] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0360]

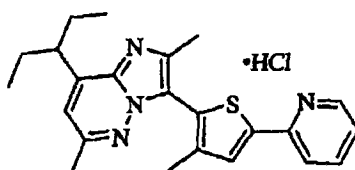


[0361] 向 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.50g, 1.27mmol) 与 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.047g, 0.064mmol) 的混合物加入 0.5M 2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (5.1mL, 2.55mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌过夜, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (50mL)、水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -40% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.45g, 1.15mmol, 89%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.52(s, 6H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.12-7.16(m, 1H), 7.53(s, 1H), 7.63-7.71(m, 2H), 8.57(dt, J = 1.3, 4.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 391.6; 实测值: 391.2。

[0362] 实施例 33.

[0363] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的制备。

[0364]



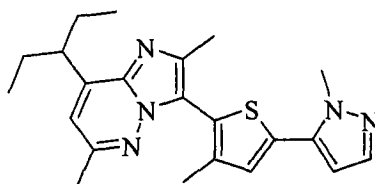
[0365] 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.15g, 38mmol) 的 MeOH(2mL) 溶液加入 AcCl(0.028mL, 0.39mmol)。一小时后浓缩溶液, 使残留物从 EtOAc/ 己烷中重结晶, 得到标题化合物 (0.11g, 0.26mmol, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.97(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.75-2.03(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.66(s, 3H), 2.77(s, 3H), 3.86-3.98(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 7.62(bs, 1H), 7.67-7.7.82(m, 2H), 8.60(d, J = 4.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 428.1; 实测值: 391.2。

[0366] 实施例 34.

[0367] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-噻

吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0368]

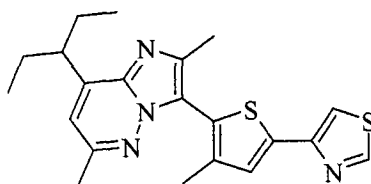


[0369] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 1-甲基吡唑 (0.17g, 2.04mmol)、1.56Mn-Bu-Li (1.34mL, 2.09mmol)、ZnCl<sub>2</sub> (4.3mL, 2.14mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.35g, 0.89mmol, 88%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 4.05(s, 3H), 6.42(d, J = 1.8Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 7.08(s, 1H), 7.46(d, J = 1.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 394.7; 实测值: 394.2。

[0370] 实施例 35。

[0371] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-噻唑-4-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0372]

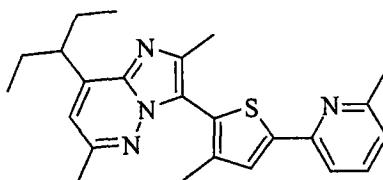


[0373] 利用与实施例 31 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.40g, 1.02mmol)、1.34M n-Bu-Li (0.8mL, 1.07mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液 (2.14mL, 1.07mmol)、4-溴-噻唑 (0.20mL, 1.22mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.16g, 0.40mmol, 40%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.92(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.70-1.96(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.38-3.48(m, 1H), 7.16(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.51(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.86(d, J = 1.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 397.7; 实测值: 397.2。

[0374] 实施例 36。

[0375] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0376]



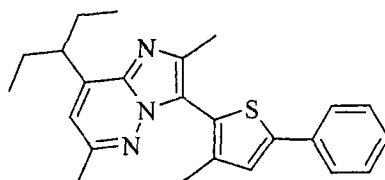
[0377] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.60g, 1.53mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.056g, 0.076mmol) 和 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (6.0mL, 3.06mmol) 得到标题化

合物 (0.29g, 0.72mmol, 47%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.93(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.00(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.45(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 8.56(t, J = 7.7Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.7; 实测值: 405.2。

[0378] 实施例 37.

[0379] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-苯基-噁吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0380]

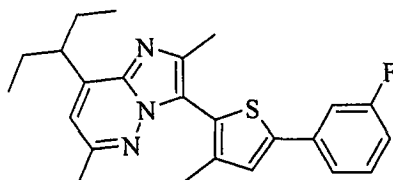


[0381] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噁吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.50g, 1.27mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.05g, 0.069mmol) 和 0.5M 苯基碘化锌的 THF 溶液 (5.5mL, 2.76mmol) 得到标题化合物 (0.25g, 0.64mmol, 50%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.31-3.41(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.26(s, 1H), 7.27-30(m, 1H), 7.35-7.41(m, 2H), 7.61-7.66(m, 2H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 390.3; 实测值: 390.3。

[0382] 实施例 38.

[0383] 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(3-氟-苯基)-3-甲基-噁吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0384]



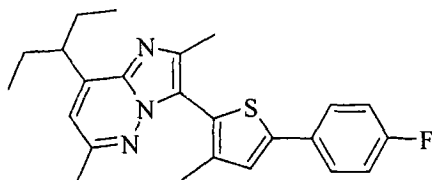
[0385] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噁吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.50g, 1.27mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.047g, 0.063mmol) 和 0.5M 3-氟苯基碘化锌的 THF 溶液 (5.1mL, 2.55mmol) 得到标题化合物 (0.24g, 0.59mmol, 46%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.31-3.39(m, 1H), 6.69(s, 1H), 6.94-7.01(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.30-7.42(m, 3H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 408.7; 实测值: 408.2。

[0386] 实施例 39.

[0387] 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(4-氟-苯基)-3-甲基-噁吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0388]



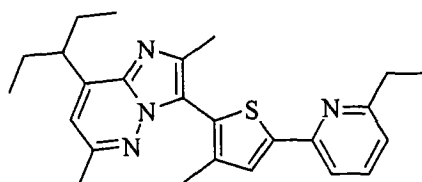


[0389] 将 0.05g/mL Reike<sup>®</sup> Zn 的 THF(0.26g, 4.01mmol) 浆液和 1-溴-4-氟-苯(0.29mL, 2.68mmol) 在回流下加热过夜。在氮下过滤溶液。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.35g, 0.89mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.033g, 0.045mmol), 将溶液在回流下加热过夜, 用 EtOAc(30mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸(20mL)、水(20mL)、盐水(20mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(10% -15% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物(0.091g, 0.22mmol, 25%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.30-3.38(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.08(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.18(s, 1H), 7.59(dd, J = 8.5, 5.3Hz, 2H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 408.7; 实测值: 408.3。

[0390] 实施例 40.

[0391] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-乙基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0392]

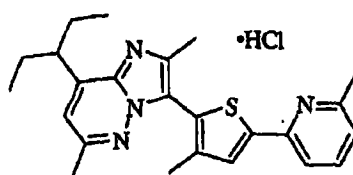


[0393] 利用与实施例 31 相似的方法, 从 2-溴-6-乙基吡啶(0.26g, 1.41mmol)、1.56M n-Bu-Li(0.94mL, 1.47mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液(3.0mL, 1.53mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.50g, 1.27mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.047g, 0.064mmol) 生成标题化合物(0.15g, 0.36mmol, 28%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.34(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.75-1.94(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.85(q, J = 16.2, 7.5Hz, 2H), 3.31-3.41(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.01(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 8.59(t, J = 7.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 419.3; 实测值: 419.3。

[0394] 实施例 41.

[0395] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐的制备。

[0396]



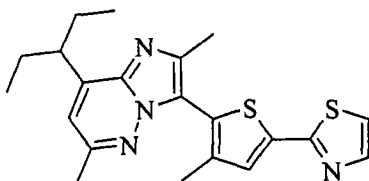
[0397] 利用与实施例 33 相似的方法, 从 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.55g, 1.36mmol)、

MeOH(6mL) 和 AcCl(0.098mL, 1.36mmol) 得到标题化合物 (0.11g, 0.25mmol, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.96(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.74-1.89(m, 2H), 1.89-2.02(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.78(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.88-3.98(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.40(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.71(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.82(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 441.3; 实测值: 405.2。

[0398] 实施例 42。

[0399] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0400]

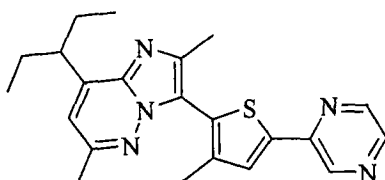


[0401] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.46g, 1.17mmol)、0.5M 2-噻唑基溴化锌的 THF 溶液 (4.7mL, 2.35mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.043g, 0.059mmol) 得到标题化合物 (0.32g, 0.81mmol, 70%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.27(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.78(d, J = 3.6Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 397.7; 实测值: 397.1。

[0402] 实施例 43。

[0403] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡嗪-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0404]

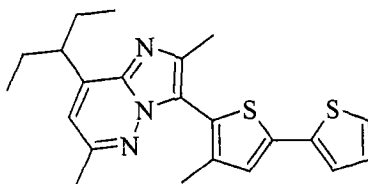


[0405] 利用与实施例 31 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol) (实施例 Rupp-2)、2-氯吡嗪 (0.11mL, 1.22mmol)、1.42M n-Bu-Li (1.52mL, 1.07mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF (2.14mL, 1.07mmol) 溶液和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.19g, 0.49mmol, 48%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.94(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.63(s, 1H), 8.40(d, J = 2.6Hz, 1H), 8.51(t, J = 1.9Hz, 1H), 8.96(d, J = 0.9Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 392.3; 实测值: 392.2。

[0406] 实施例 44。

[0407] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-[2,2']联噻吩-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0408]

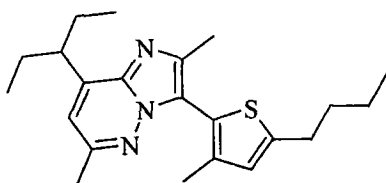


[0409] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol)、0.5M 2-噻吩基溴化锌的 THF 溶液 (3.0mL, 1.53mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 得到标题化合物 (0.25g, 0.63mmol, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.02(dd, J = 5.0, 3.6Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.19(d, J = 3.6Hz, 1H), 7.19(dd, J = 5.0, 1.0Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 396.7; 实测值: 396.2。

[0410] 实施例 45。

[0411] 3-(5-丁基-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0412]

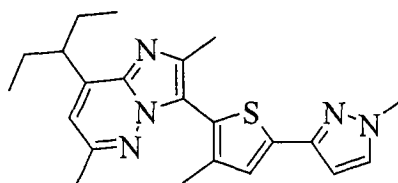


[0413] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 0.102mmol)、1.34M n-Bu-Li (1.60mL, 2.14mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> (4.3mL, 2.14mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.25g, 0.69mmol, 68%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 0.97(t, J = 7.5Hz, 3H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.67-1.92(m, 6H), 2.07(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.83(t, J = 8.0Hz, 2H), 3.30-3.38(m, 1H), 6.64(s, 1H), 6.70(s, 1H) LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 370.3; 实测值: 370.2。

[0414] 实施例 46。

[0415] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0416]



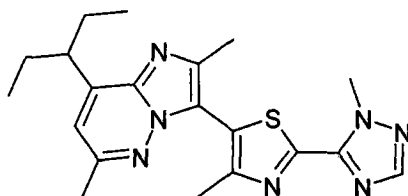
[0417] 利用类似于实施例 31 的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol)、1.42M n-Bu-Li (0.75mL, 1.07mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液 (2.14mL, 1.07mmol)、3-溴-1-甲基-1H-吡唑 (Pavlik, J.; Kurzweil, E.; J. Org. Chem., 1991, 56, 22, 6313) (0.20g, 1.22mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)

(0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.041g, 0.10mmol, 10%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.94 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 6.47 (d, J = 2.2Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.2Hz, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 394.3; 实测值: 394.2。

[0418] 实施例 47.

[0419] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[4-甲基-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻唑-5-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0420]

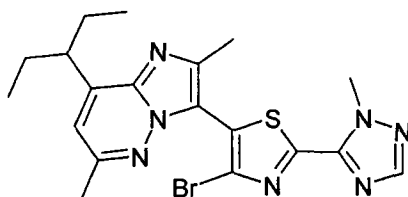


[0421] 将 82mg 1-甲基-1,2,4-三唑 (0.99mmol) 溶于 2mL 无水 THF, 冷却至 -78°C, 加入 0.4mL 正丁基锂的 2.5M 己烷溶液 (0.99mmol)。将反应混合物在 -78°C 至室温下搅拌 10min, 再次冷却至 -78°C。加入 1.98mL 0.5M 氯化锌的 THF 溶液 (0.99mmol), 在 -78°C 至室温下搅拌 15min。加入 265mg 3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.66mmol) 和 27mg PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.033mmol), 用特富龙帽盖住小瓶, 在 80°C 下加热 2 天。将反应冷却至室温, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 淬灭, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分离 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt: 2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液 = 10: 2: 1), 得到 57mg 标题产物。收率 22%。质谱 (m/e): 396 (M+1)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.3Hz, 6H)。

[0422] 实施例 48.

[0423] 3-[4-溴-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0424]



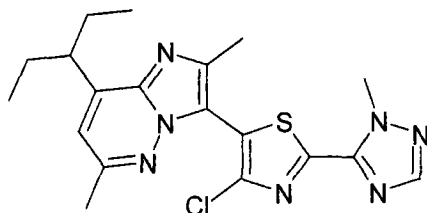
[0425] 将 82mg 1-甲基-1,2,4-三唑 (0.99mmol) 溶于 2mL 无水 THF, 冷却至 -78°C, 加入 0.4mL 正丁基锂的 2.5M 己烷溶液 (0.99mmol)。将反应混合物在 -78°C 至室温下搅拌 10min, 再次冷却至 -78°C。加入 1.98mL 0.5M 氯化锌的 THF 溶液 (0.99mmol), 在 -78°C 至室温下搅拌 15min。加入 152mg 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.33mmol) 和 27mg PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.033mmol), 用特富龙帽盖住小瓶, 在 80°C 下加热 2 天。将反应冷却至室温, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 淬灭, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。分离 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt: 2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液 = 10: 2: 1), 得到 88mg 标题产物。收率 54%。质谱 (m/e): 461 (M+1)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.98 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.88 (m, 4H),

0.92(t, J = 7.5Hz, 6H)。

[0426] 实施例 49.

[0427] 3-[4-氯-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噁唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0428]

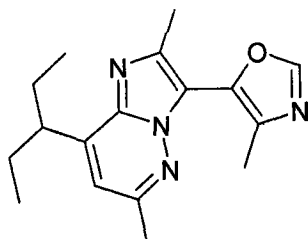


[0429] 将175mg 3-[4-溴-2-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噁唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.38mmol) 和 56mg 氯化铜 (0.57mmol) 置于含有 3.0mL 无水 DMF 的 4mL 小瓶中,用特富龙帽盖住小瓶。将小瓶在 130℃ 下加热过夜。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1 和己烷: AcOEt = 8 : 1), 得到 91mg 粗产物。从 Et<sub>2</sub>O/ 己烷中重结晶得到纯产物 73mg (46%)。质谱 (m/e) :416(M+1)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :7.98(s, 1H), 6.80(s, 1H), 4.44(s, 3H), 3.35(m, 1H), 2.59(s, 3H), 1.88(m, 4H), 0.92(t, J = 7.5Hz, 6H)。

[0430] 实施例 50.

[0431] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-噁唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0432]

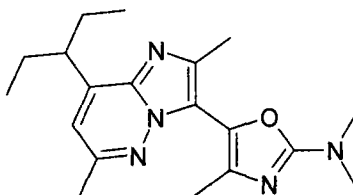


[0433] 将 686mg 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (2.0mmol)、830mg 4-甲基-噁唑 (10mmol)、105mg 三苯膦 (0.4mmol) 和 1.30g 碳酸铯 (4.0mmol) 置于含有 10mL 无水 DMF 的试管中。通入 N<sub>2</sub> 气达 20min, 加入 92mg Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.1mmol)。将试管密封, 在 130℃ 下加热过夜。冷却至室温后, 向混合物加入水和 CHCl<sub>2</sub>。分离 CHCl<sub>2</sub> 层, 用饱和 NaCl 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 5 : 1), 得到 234mg 标题产物。收率 39%。质谱 (m/e) :299(M+1)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :8.06(s, 1H), 6.75(s, 1H), 3.34(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.86(m, 4H), 0.90(t, J = 7.4Hz, 6H)。

[0434] 实施例 51.

[0435] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噁唑-2-基}-二甲胺的制备。

[0436]



[0437] A. 3-(2-溴-4-甲基-噁唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0438] 将 230mg 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-噁唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.77mmol) 溶于 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 加入 178mg NBS (1.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、饱和 NaCl 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 36mg 标题化合物。收率 12%。质谱 (m/e) : 378 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.82 (s, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H)。

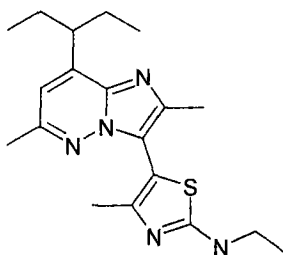
[0439] B. N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噁唑-2-基}-二甲胺。

[0440] 将 32mg 3-(2-溴-4-甲基-噁唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.08mmol) 和 78mg 碳酸铯 (0.24mmol) 置于含有 3mL 二甲胺的 2.0M THF 溶液的小瓶中。用特富龙帽盖住小瓶, 在  $110^\circ\text{C}$  下加热 3 天。将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt : 2M  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液 = 10 : 2 : 1), 得到 24mg 标题产物。收率 89%。质谱 (m/e) : 342 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.71 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.13 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H)。

[0441] 实施例 52。

[0442] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[(4-甲基-2-乙基氨基)-噁唑-5-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0443]

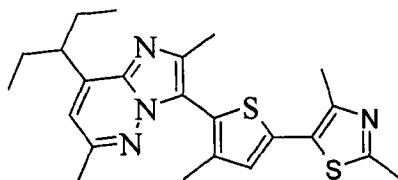


[0444] 本质上如实施例 51B 所述制备本标题化合物, 采用 2.0mL 乙胺的 2.0M THF 溶液和 182g 碳酸铯 (0.56mmol), 78%。质谱 (m/e) : 358 (M+1);  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.69 (s, 1H), 5.23 (br, 1H), 3.38 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 0.90 (t, 6H,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。

[0445] 实施例 53。

[0446] 3-[5-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-3-甲基-噁吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0447]

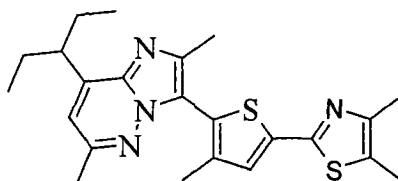


[0448] 向  $-78^{\circ}\text{C}$  的 2,4-二甲基噻唑 (0.23g, 2.04mmol) 与 THF (3mL) 的混合物加入 1.6M *t*-Bu-Li 的己烷溶液 (1.30mL, 2.09mmol)。将混合物在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 15 分钟。加入 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (4.3mL, 2.14mmol), 使溶液升温至环境温度。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.037g, 0.051mmol), 将混合物在  $65^{\circ}\text{C}$  下搅拌过夜, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (15mL)、水 (15mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化 (0% -15% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.21g, 0.49mmol, 49%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.91 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.00 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}_2(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 425.3; 实测值: 425.2。

[0449] 实施例 54.

[0450] 3-[5-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[0451]

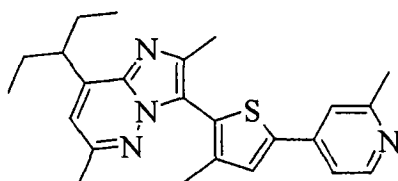


[0452] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 4,5-二甲基噻唑 (0.22mL, 2.04mmol)、1.56M *n*-Bu-Li (1.34mL, 2.09mmol)、 $\text{ZnCl}_2$  (4.3mL, 2.14mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.27g, 0.64mmol, 63%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.91 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}_2(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 425.3; 实测值: 425.2。

[0453] 实施例 55.

[0454] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-吡啶-4-基)-噻吩-2-基]-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[0455]



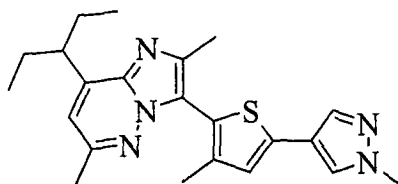
[0456] 利用与实施例 31 相似的方法, 从 4-溴-2-甲基吡啶 (Fukaya 等人 Chem. Pharm. Bull, 1990, 38, 2446) (0.21g, 1.22mmol)、1.56M *n*-Bu-Li (0.69mL, 1.07mmol)、0.5M  $\text{ZnCl}_2$

的 THF 溶液 (2.2mL, 1.12mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.058g, 0.14mmol, 14%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.91(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.27-3.37(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.29(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.41(s, 1H), 8.46(t, J = 5.3Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.3; 实测值: 405.2。

[0457] 实施例 56.

[0458] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0459]

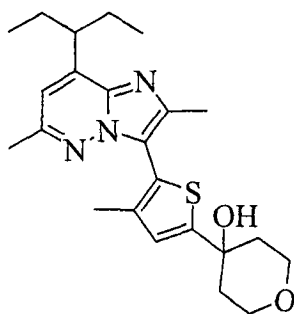


[0460] 利用类似于实施例 31 的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol)、1.42M n-Bu-Li (0.75mL, 1.07mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液 (2.14mL, 1.07mmol)、4-溴-1-甲基-1H-吡唑 (0.25g, 1.53mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.092g, 0.23mmol, 23%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 3.92(s, 3H), 6.66(s, 1H), 6.98(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.68(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 394.3; 实测值: 394.2。

[0461] 实施例 57.

[0462] 4-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-四氢-吡喃-4-醇的制备。

[0463]



[0464] 向 -78℃ 的 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.60g, 1.53mmol) 的 THF (10mL) 溶液加入 1.56M n-Bu-Li (1.03mL, 1.61mmol)。30 分钟后, 历经 5 分钟加入四氢-吡喃-4-酮 (0.21mL, 2.29mmol)。将溶液在 -78℃ 下搅拌 2 小时, 升温至环境温度, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (50mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -100% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.38g, 0.92mmol, 60%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91(m, 4H), 1.91-2.00(m, 2H), 2.11(s, 3H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 3.83-3.98(m, 5H), 6.66(s, 1H), 6.93(s, 1H)。LC/MS(m/z):

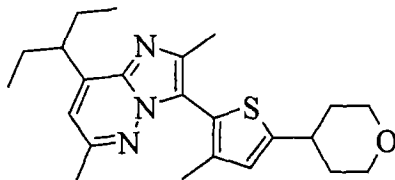


$C_{23}H_{31}N_3O_2S(M+H)^+$  理论值 :414.3 ;实测值 :414.2。

[0465] 实施例 58。

[0466] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(四氢-吡喃-4-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0467]



[0468] 方法 A。

[0469] 向 4-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-四氢-吡喃-4-醇 (0.25g, 0.604mmol) 的  $CH_2Cl_2$  (10mL) 溶液加入 TFA (0.79mL, 10.28mmol) 和  $Et_3SiH$  (0.25mL, 1.57mmol)。将溶液浓缩, 溶于  $EtOAc$  (30mL), 用饱和  $NaHCO_3$  (30mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10% -15%  $EtOAc$ /己烷梯度), 溶于  $EtOH$  (25mL), 加入 10% Pd/C (0.07g, 0.066mmol), 将溶液在  $H_2$  气氛下搅拌。2 小时后, 通过硅藻土过滤溶液, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (30%  $EtOAc$  的己烷溶液), 得到标题化合物 (0.033g, 0.083mmol, 14%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.74-1.95 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.00-3.11 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.54 (dt,  $J = 11.8, 2.2$ Hz, 2H), 4.08 (dd,  $J = 11.8, 2.2$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.75 (s, 1H)。LC/MS (m/z) :  $C_{23}H_{31}N_3OS(M+H)^+$  理论值 :398.7 ;实测值 :398.2。

[0470] 方法 B。

[0471] A. 4-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-四氢-吡喃-4-醇。

[0472] 向  $-78^\circ C$  的 2-溴-3-甲基-噻吩 (2.0g, 17.75mmol) 的 THF (30mL) 溶液加入 2.0M LDA (9.32mL, 18.63mmol)。在  $-78^\circ C$  下 30 分钟后, 加入四氢-吡喃-4-酮 (2.3mL, 23.07mmol), 使溶液升温至环境温度。将溶液用饱和  $NH_4Cl$  (30mL) 洗涤, 水相用  $EtOAc$  萃取, 合并有机层, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (30% -100%  $EtOAc$ /己烷梯度), 得到标题化合物 (2.3g, 8.30mmol, 47%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  1.82 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 2.06-2.15 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.87 dt,  $J = 11.3, 2.2$  Hz, 2H), 6.67 (s, 1H)。LC/MS (m/z) :  $C_{10}H_{13}BrO_2S(M+H)^+$  理论值 :277.0 ;实测值 :260.9。

[0473] B. 4-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-四氢-吡喃。

[0474] 向 4-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-四氢-吡喃-4-醇 (2.3g, 8.30mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (50mL) 溶液加入  $ZnI_2$  (3.97g, 12.45mmol) 和氰基硼氢化钠 (3.91g, 62.23mmol)。将溶液搅拌 1 小时, 通过硅藻土过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (5% -10%  $EtOAc$ /己烷梯度), 得到标题化合物 (1.53g, 5.86mmol, 71%)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  1.69-1.82 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.84-2.98 (m, 1H), 3.49 (dt,  $J = 11.8, 2.2$ Hz, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 6.51 (s, 1H)。

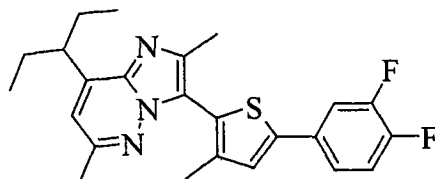
[0475] C. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(四氢-吡喃-4-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0476] 利用与实施例 25 相似的方法,从 4-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-四氢吡喃 (0.83g, 3.19mmol)、1.56M n-Bu-Li (2.04mL, 3.19mmol)、ZnCl<sub>2</sub> (6.4mL, 3.19mmol)、8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.50g, 1.56mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.092g, 0.008mmol) 得到标题化合物 (0.072g, 0.18mmol, 11%)。光谱与来自方法 A 的相同。

[0477] 实施例 59.

[0478] 3-[5-(3,4-二氟-苯基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[0479]

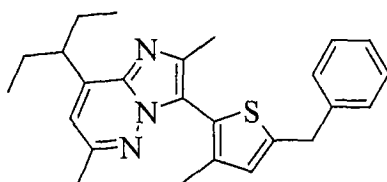


[0480] 利用与实施例 32 相似的方法,使 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.50g, 1.27mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.047g, 0.064mmol) 和 0.5M 3,4-二氟苯基溴化锌的 THF 溶液 (5.1mL, 2.55mmol) 反应。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度),通过色谱处理 (50×250 C18 Symmetry 柱,30-80% 水 :0.1% TFA/ACN :0.1% TFA 梯度),得到标题化合物 (0.18g, 0.42mmol, 33%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.13-7.21(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 7.39-7.46(m, 1H)。LC/MS(m/z) :C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值 :426.3 ;实测值 :426.2。

[0481] 实施例 60.

[0482] 3-(5-苄基-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[0483]

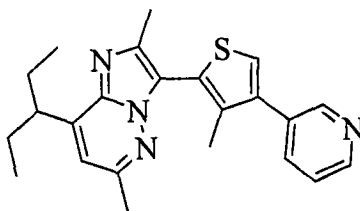


[0484] 利用与实施例 32 相似的方法,使 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.30g, 0.765mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 和 0.5M 苄基溴化锌的 THF 溶液 (4.6mL, 2.29mmol) 反应。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度),通过色谱处理 (50×250 C18 Symmetry 柱,40-65% 水 :0.1% TFA/ACN :0.1% TFA 梯度),得到标题化合物 (0.062g, 0.15mmol, 20%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.06(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.29-3.39(m, 1H), 4.16(s, 2H), 6.65(s, 1H), 6.68(s, 1H), 7.22-7.29(m, 1H), 7.31-7.36(m, 4H)。LC/MS(m/z) :C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值 :404.3 ;实测值 :404.2。

[0485] 实施例 61.

[0486] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-4-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0487]

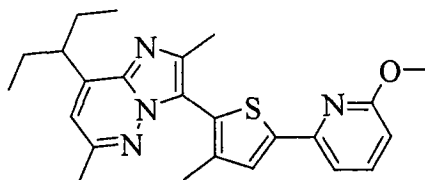


[0488] 将 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.64mmol)、吡啶-3-代硼酸 (0.086g, 0.70mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.48mL, 0.96mmol) 的 n-PrOH (3mL) 溶液用氮脱气 10 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (2.7mg, 0.0013mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.010g, 0.038mmol), 将溶液在 90℃ 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (30mL) 稀释, 用 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30mL)、水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (20-40% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.051g, 0.13mmol, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.29-3.40 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.61 (bs, 1H), 8.78 (bs, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 391.2; 实测值: 391.4。

[0489] 实施例 62。

[0490] 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0491]

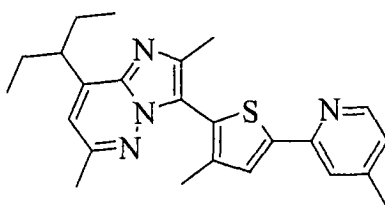


[0492] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.765mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 和 0.5M 6-甲氧基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (3.0mL, 1.53mmol) 得到标题化合物 (0.12g, 0.29mmol, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.92 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 6.61 (d, J = 7.5Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.7Hz, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OS (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 421.3; 实测值: 421.3。

[0493] 实施例 63。

[0494] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0495]

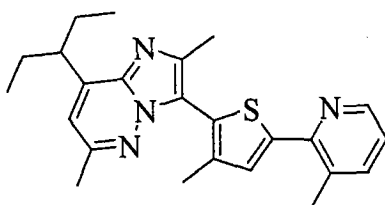


[0496] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.765mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 和 0.5M 4-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (3.0mL, 1.53mmol) 得到标题化合物 (0.21g, 0.52mmol, 68%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.52(s, 6H), 3.30-3.40(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.97(d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.52(s, 1H), 8.42(d, J = 4.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.3; 实测值: 405.3。

[0497] 实施例 64.

[0498] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(3-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0499]

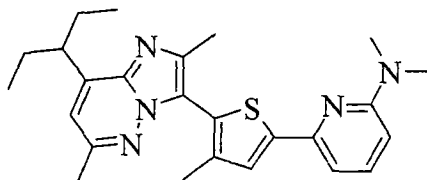


[0500] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.765mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 和 0.5M 3-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (5.0mL, 2.50mmol) 得到标题化合物 (0.22g, 0.54mmol, 71%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.63(s, 3H), 3.29-3.39(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.06-7.14(m, 1H), 7.44(s, 1H), 7.74(dd, J = 7.5, 0.9Hz, 1H), 8.47(dd, J = 4.9, 0.9Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.3; 实测值: 405.3。

[0501] 实施例 65.

[0502] (6-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-吡啶-2-基)-二甲基-胺的制备。

[0503]



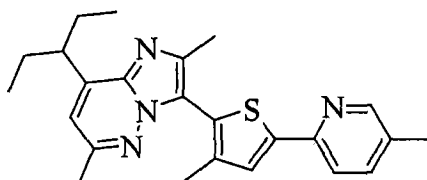
[0504] 利用与实施例 39 相似的方法, 从 Rieke<sup>®</sup> Zn 的 THF 溶液 (0.20g, 3.06mmol)、(6-溴-吡啶-2-基)-二甲基-胺 (Newkome 等人 J. Org. Chem., 1988, 3, 786) (0.41mL, 2.04mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.35g, 0.89mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物

(0.16g, 0.37mmol, 36%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.21(s, 6H), 3.30-3.40(m, 1H), 6.40(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.95(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.45(dd, J = 8.4, 7.4Hz, 1H), 7.46(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 434.3; 实测值: 434.3。

[0505] 实施例 66。

[0506] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(5-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0507]

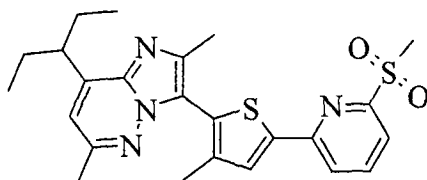


[0508] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.30g, 0.765mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 和 0.5M 4-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (3.0mL, 1.53mmol) 得到标题化合物 (0.23g, 0.57mmol, 74%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.31-3.41(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.50(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.56(d, J = 7.9Hz, 1H), 8.39-8.40(m, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.3; 实测值: 405.3。

[0509] 实施例 67。

[0510] 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(6-甲磺酰基-吡啶-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0511]



[0512] A. 2-溴-6-甲磺酰基-吡啶。

[0513] 向 2-溴-6-甲磺基-吡啶 (Testaferrri 等人 Tetrahedron, 1985, 41, 1373) (2.15g, 10.53mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 溶液加入 56-87% mCPBA (12g, 42.15mmol)。将溶液用冰冷却至环境温度, 将溶液搅拌 2 小时, 用饱和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (2×15mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。使残留物从 EtOAc/己烷中重结晶而纯化, 得到标题化合物 (1.71g, 7.24mmol, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 3.26(s, 3H), 7.73(dd, J = 8.0, 0.9Hz, 1H), 7.82(dd, J = 8.0, 7.5Hz, 1H), 8.05(dd, J = 7.5, 0.9Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>2</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 的理论值: 235.9; 实测值: 235.9。

[0514] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(6-甲磺酰基-吡啶-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

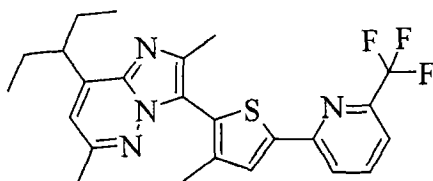
[0515] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 2-溴-6-甲磺酰基-吡啶 (0.29mL, 1.22mmol)、1.3M n-Bu-Li (0.82mL, 1.07mmol)、ZnCl<sub>2</sub> (2.14mL, 1.07mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻

吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.40g,1.02mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.037g,0.051mmol)得到标题化合物(0.13g,0.28mmol,27%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.30(s, 3H), 3.30-3.38(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.83(dd, J = 7.6, 0.8Hz, 1H), 7.89(dd, J = 7.9, 0.8Hz, 1H), 7.93(dd, J = 7.9, 7.6Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup>理论值:469.3;实测值:469.2。

[0516] 实施例 68.

[0517] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0518]

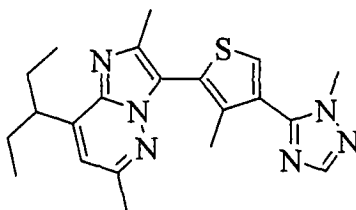


[0519] 利用与实施例 25 相似的方法,从 2-氯-6-三氟甲基-吡啶(0.29mL,1.22mmol)、1.34M n-Bu-Li(0.80mL,1.07mmol)、ZnCl<sub>2</sub>(2.14mL,1.07mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.40g,1.02mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.037g,0.051mmol)得到标题化合物(0.20g,0.44mmol,43%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.30-3.40(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.50(dd, J = 7.5, 0.9Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.78(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.84(dd, J = 7.9, 7.5Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值:459.3;实测值:459.2。

[0520] 实施例 69.

[0521] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-4-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0522]



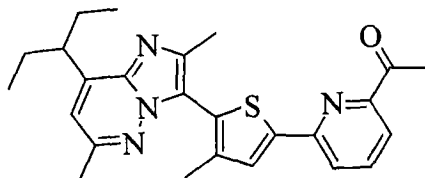
[0523] 向 0.05g/mL Reike<sup>®</sup> Zn 的 THF 浆液(3.0mL,2.29mmol)加入 5-溴-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑的 THF 溶液(2mL)。将溶液在 65℃ 下加热 1 小时,冷却至环境温度,使过量的 Zn 沉降 1 小时。将溶液转移至含有 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(实施例 Rupp-152)(0.32g,0.70mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.028g,0.038mmol)的烧瓶。将溶液在 65℃ 下加热过夜,用 EtOAc(30mL)稀释,用饱和 NH<sub>4</sub>Cl(30mL)洗涤,用 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 纯化(50%-100% Et<sub>2</sub>O),得到标题化合物(0.058g,0.15mmol,19%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.11(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.27-3.37(m, 1H), 3.97(s,

3H), 6.68(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.99(s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{21}H_{26}N_6S(M+H)^+$  理论值: 395.2; 实测值: 395.4。

[0524] 实施例 70.

[0525] 1-(6-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-吡啶-2-基)-乙烷酮的制备。

[0526]



[0527] A. 3-[5-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0528] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 2,6-二溴-吡啶 (0.91g, 3.82mmol)、1.34M n-Bu-Li (1.50mL, 2.00mmol)、 $ZnCl_2$  (4.0mL, 2.00mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.75g, 1.92mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.070g, 0.096mmol) 得到标题化合物 (0.26g, 0.55mmol, 29%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.74-1.93(m, 4H), 2.16(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.31(dd,  $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.58(s, 1H)。

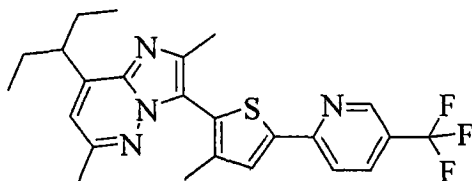
[0529] B. 1-(6-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-吡啶-2-基)-乙烷酮。

[0530] 向  $-78^\circ C$  的 3-[5-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.26g, 0.55mmol) 的 THF (5mL) 溶液加入 1.34M n-Bu-Li (0.43mL, 0.58mmol)。30 分钟后加入 N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺 (0.065mL, 0.61mmol), 使溶液升温至环境温度。将溶液用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和  $NH_4Cl$  (25mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15-20% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.030g, 0.069mmol, 13%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.77(s, 3H), 3.30-3.40(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.77-7.85(m, 2H), 7.87(dd,  $J = 6.8, 2.2$ Hz, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{25}H_{28}N_4OS(M+H)^+$  理论值: 433.3; 实测值: 433.2。

[0531] 实施例 71.

[0532] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0533]



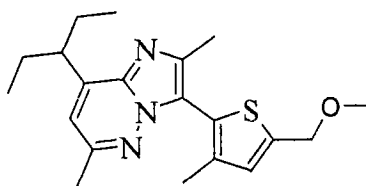
[0534] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 2-溴-5-三氟甲基-吡啶 (2.14mL, 1.07mmol)、

1.34M n-Bu-Li (0.80mL, 1.07mmol)、ZnCl<sub>2</sub> (2.14mL, 1.07mmol)、3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.17g, 0.37mmol, 36%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90 (t, J = 7.3Hz, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.2Hz, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 459.3; 实测值: 459.2。

[0535] 实施例 72.

[0536] 8-(1-乙基-丙基)-3-(5-甲氧基甲基-3-甲基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0537]

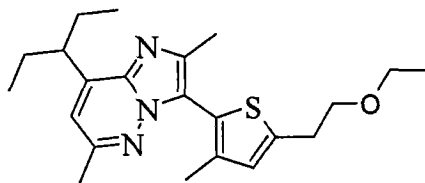


[0538] 向 -78 °C 的 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol) 的 THF (3mL) 溶液加入 1.34M n-Bu-Li (0.50mL, 0.80mmol)。30 分钟后加入碘-甲氧基-甲烷 (0.097mL, 1.15mmol), 使溶液升温至环境温度。1 小时后, 将溶液用 EtOAc (40mL) 稀释, 用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.12g, 0.34mmol, 44%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.90 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.93 (s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 358.3; 实测值: 358.3。

[0539] 实施例 73.

[0540] 3-[5-(2-乙氧基-乙基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0541]



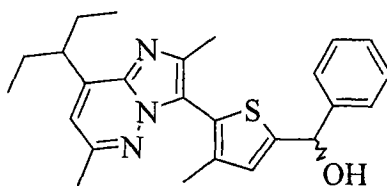
[0542] 利用与实施例 72 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol)、1.34M n-Bu-Li (0.53mL, 0.84mmol)、1-溴-2-乙氧基-乙烷 (0.13mL, 1.15mmol) 和 KI (0.013g, 0.076mmol) 得到标题化合物 (0.11g, 0.29mmol, 38%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.23 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.72-1.90 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.09 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.55 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.71 (t, J = 7.0Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.77 (s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 386.3 实测值: 386.3。

[0543] 实施例 74.



[0544] {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-苯基-甲醇的制备。

[0545]



[0546] A. (5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-苯基-甲醇。

[0547] 向 $-78^{\circ}\text{C}$ 的2-溴-3-甲基-噻吩(4.7g, 26.54mmol)的 $\text{Et}_2\text{O}$ (100mL)溶液加入2.0M LDA(14.6mL, 29.2mmol)。1小时后加入苯甲醛(3.0mL, 29.2mmol),使溶液升温至环境温度,搅拌2小时。将溶液用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (75mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(20% -30%  $\text{EtOAc}$ /己烷梯度),得到标题化合物(3.29g, 11.62mmol, 44%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  2.11(s, 3H), 3.38-3.46(m, 1H), 5.90(s, 1H), 6.54(s, 1H), 7.30-7.45(m, 5H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrOS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 281.0, 283.0; 实测值: 264.9, 266.9。

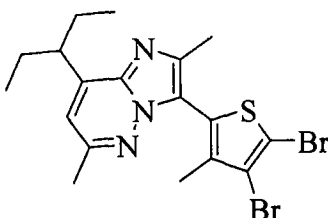
[0548] B. {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-苯基-甲醇。

[0549] 利用类似于实施例30C的方法,从3-(5-代硼酸-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪(0.30g, 0.115mmol)、(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-苯基-甲醇(0.33g, 1.15mmol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.86mL, 1.72mmol)、n-PrOH(1mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.0052g, 0.023mmol)和 $\text{PPh}_3$ (0.018, 0.069mmol)制备。残留物通过ISCO柱色谱纯化(20% -30%  $\text{EtOAc}$ /己烷梯度),通过色谱处理(50 $\times$ 250 C18 Symmetry柱, 25-70% 水:0.1% TFA/ACN:0.1% TFA梯度),得到标题化合物(0.017g, 0.041mmol, 3.5%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.86(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.72-1.90(m, 4H), 2.04(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.75(bs, 1H), 3.26-3.38(m, 1H), 6.05(s, 1H), 6.65(s, 1H), 6.76(s, 1H), 7.30-7.45(m, 3H), 7.50-7.56(m, 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 420.3; 实测值: 420.3。

[0550] 实施例75。

[0551] 3-(4,5-二溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0552]



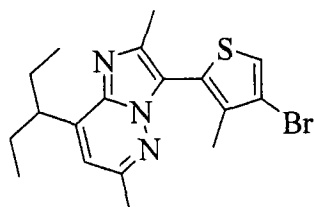
[0553] 向3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪(4.00g, 10.20mmol)的 $\text{AcOH}$ (40mL)溶液加入 $\text{Br}_2$ (0.57mL, 11.21mmol),将溶液在 $110^{\circ}\text{C}$ 下加热过夜。加入 $\text{Br}_2$ (0.57mL, 11.21mmol),将溶液在 $110^{\circ}\text{C}$ 下加热2小时。将溶液倒入5M  $\text{NaOH}$ (200mL)和冰(200mL)中。浆液用 $\text{EtOAc}$ 萃取(2 $\times$ 150mL)。合并有机层,用水(200mL)、20%  $\text{NaHSO}_3$ (200mL)、饱和 $\text{NaHCO}_3$ (200mL)洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。残留

物通过 ISCO 纯化 (5% -15% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (2.66g, 5.64mmol, 55%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.91(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.25-3.35(m, 1H), 6.69(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 470.0; 实测值: 470.3。

[0554] 实施例 76.

[0555] 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0556]

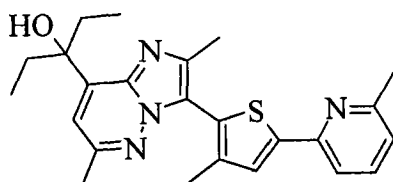


[0557] 向 -78°C 的 3-(4,5-二溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.22g, 0.47mmol) 的 THF (3mL) 溶液加入 1.6M n-BuLi (0.31mL, 0.49mmol)。20 分钟后, 将溶液用水 (1mL) 淬灭, 升温至环境温度, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (5% -10% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.056g, 0.14mmol, 31%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.93(m, 4H), 2.09(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.27-3.36(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.44(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>BrN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 392.2; 实测值: 392.3。

[0558] 实施例 77.

[0559] 3-{2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基}-戊烷-3-醇的制备。

[0560]



[0561] A. 2-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶。

[0562] 向 -78°C 的 2-溴-3-甲基-噻吩 (2.0mL, 17.75mmol) 的 THF (30mL) 溶液加入 2.0M LDA (9.76mL, 19.52mmol)。45 分钟后加入 0.5M ZnCl<sub>2</sub> (39.0mL, 19.50mmol), 将溶液搅拌 30 分钟。加入 2-溴-6-甲基-吡啶 (2.4mL, 21.29mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.50g, 0.44mmol), 使溶液升温至环境温度, 搅拌 2 小时。将溶液用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (20mL) 洗涤, 水层用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 萃取, 合并有机层, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (20mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (2.34g, 8.73mmol, 49%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 2.21(s, 3H), 2.54(s, 3H), 6.99(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.33(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.53(dd, J = 7.9, 7.9Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>BrNS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 267.0, 269.0; 实测值: 267.7, 269.5。

[0563] B. 2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0564] 将 2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(见下)(0.50g, 3.39mmol)、2-(5-溴-4-甲基-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶(1.00g, 3.73mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.32g, 7.13mmol)的 DMF(5mL)溶液用  $\text{N}_2$  脱气 15 分钟。加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.15g, 0.16mmol) 和  $\text{PPh}_3$ (0.17g, 0.65mmol), 将溶液在  $130^\circ\text{C}$  下加热过夜。将溶液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL) 稀释, 用水(2×25mL)、盐水(25mL)洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(100% EtOAc), 继之以从乙腈/水中重结晶, 得到标题化合物(0.45g, 1.35mmol, 39%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  2.13(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.57(s, 3H), 6.90(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(s, 1H), 7.56(dd,  $J = 8.0, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 335.1; 实测值: 335.1。

[0565] C. 1-{2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基}-丙烷-1-酮。

[0566] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.34g, 1.02mmol) 的 THF(9mL) 溶液加入 2.0M LDA(0.61mL, 1.22mmol)。3 分钟后加入 *N*-甲氧基-*N*-甲基-丙酰胺(Wolberg 等人 Chem. Eur. J., 2001, 7, 4562)(1.17g, 1.42mmol), 将溶液搅拌 20 分钟, 升温至环境温度, 搅拌 30 分钟。将溶液用 EtOAc(50mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (30mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(20% -30% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物(0.10g, 0.26mmol, 25%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  1.28(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 2.13(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.58(s, 6H), 3.59(q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.03(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.33(s, 1H), 7.47(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.55(bs, 1H), 7.58(dd,  $J = 7.9, 7.5\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 391.2; 实测值: 391.2。

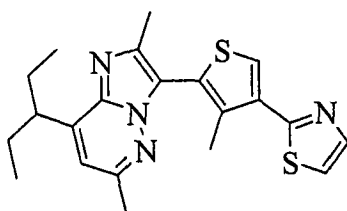
[0567] D. 3-{2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基}-戊烷-3-醇。

[0568] 向  $0^\circ\text{C}$  的 1-{2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪-8-基}-丙烷-1-酮(0.040g, 0.10mmol) 的  $\text{Et}_2\text{O}$ (5mL) 溶液加入 3.0M 乙基溴化镁(0.68mL, 2.05mmol)。使溶液升温至环境温度, 用 EtOAc(30mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (20mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(20% -30% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物(0.016g, 0.038mmol, 37%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H), 1.92-2.01(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.57(s, 3H), 6.39(s, 1H), 6.66(s, 1H), 7.01(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.46(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52(s, 1H), 7.57(dd,  $J = 7.9, 7.5\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 421.3; 实测值: 421.3。

[0569] 实施例 78.

[0570] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-4-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0571]

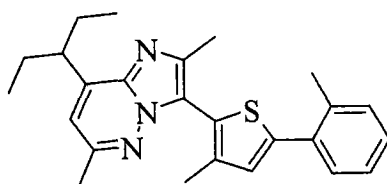


[0572] 向含有 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.64mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.023g, 0.032mmol) 的烧瓶加入 0.5M 2-噻唑基溴化锌溶液 (3.82mL, 1.91mmol)。将溶液在 65°C 下加热过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (25mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (15% -20% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.19g, 0.48mmol, 76%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.92(m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.29-3.39(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.33(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.99(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 397.2; 实测值: 397.3。

[0573] 实施例 79.

[0574] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-邻-甲苯基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0575]

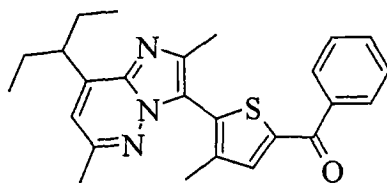


[0576] 利用类似于实施例 32 的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.15g, 0.38mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.014g, 0.019mmol) 和 0.5M 2-甲基苯基碘化锌的 THF 溶液 (3mL, 1.53mmol) 得到标题化合物 (0.069g, 0.17mmol, 46%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.55(s, 3H), 3.32-3.40(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.22-7.30(m, 3H), 7.48-7.53(m, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 404.3; 实测值: 404.3。

[0577] 实施例 80.

[0578] {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-基}-苯基-甲烷酮的制备。

[0579]



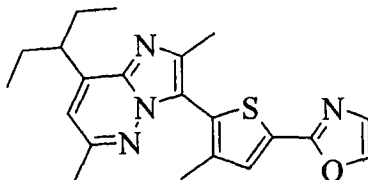
[0580] 向 -78°C 的 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol) 的 THF (5mL) 溶液加入 1.30M n-Bu-Li (0.50mL, 0.80mmol)。30 分钟后加入 N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺 (0.13mL, 0.84mmol), 使溶液升温至环境温度, 搅拌过夜。将溶液用 EtOAc (20mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (15mL)、水 (15mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.066g, 0.16mmol, 21%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.74-1.93(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.57-7.62(m, 1H), 7.89-7.94(m, 2H)。LC/

MS(m/z) : $C_{25}H_{27}N_3OS(M+H)^+$  理论值 :418. 2 ;实测值 :418. 2。

[0581] 实施例 81.

[0582] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-噁唑-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0583]

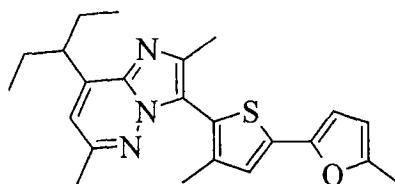


[0584] 向  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  的噁唑 (0.14g, 2.04mmol) 的 THF(3mL) 溶液加入 1.6Mt-Bu-Li 的己烷溶液 (1.32mL, 2.14mmol)。将混合物在  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  下搅拌 15 分钟。加入 0.5M  $ZnCl_2$  的 THF 溶液 (4.3mL, 2.14mmol), 使溶液升温至环境温度。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.037g, 0.051mmol), 将混合物在  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  下搅拌过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (20mL)、水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% EtOAc/己烷梯度), 通过色谱处理 (50×250 C18Symmetry 柱, 20-70% 水 :0.1% TFA/ACN :0.1% TFA 梯度), 得到标题化合物 (0.020g, 0.053mmol, 5%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.65(s, 1H)。LC/MS(m/z) : $C_{21}H_{24}N_4OS(M+H)^+$  理论值 :381. 3 ;实测值 :381. 1。

[0585] 实施例 82.

[0586] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(5-甲基-呋喃-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0587]

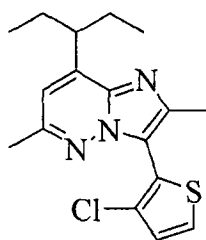


[0588] 向  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  的 2-甲基呋喃 (0.18mL, 2.04mmol) 与  $Et_2O$  (2mL) 的混合物加入 1.6M t-Bu-Li 的己烷溶液 (1.30mL, 2.14mmol)。将混合物在回流下加热 30 分钟, 冷却至  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 加入 0.5M  $ZnCl_2$  的 THF 溶液 (4.3mL, 2.14mmol), 使溶液升温至环境温度。加入 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.037g, 0.051mmol), 将混合物在  $65\text{ }^{\circ}\text{C}$  下搅拌过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用 10% 柠檬酸 (15mL)、水 (15mL)、盐水 (15mL) 洗涤, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.20g, 0.51mmol, 50%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.89(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.12(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.62(dd,  $J = 3.1, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.40(d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 1H), 6.66(s, 1H), 7.12(s, 1H)。LC/MS(m/z) : $C_{23}H_{27}N_3OS(M+H)^+$  理论值 :394. 3 ;实测值 :394. 2。

[0589] 实施例 83.

[0590] 3-(3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0591]

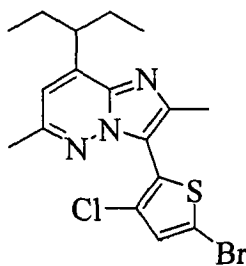


[0592] 向含有 2-溴-3-氯-噻吩 (Lemaire 等人., Synth. Commun., 1994, 24, 95) (2.53g, 12.82mmol) 的烧瓶加入 0.05g/mL Reike 锌的 THF 溶液 (25mL, 19.24mmol)。将溶液在回流下加热 2 小时。使过量的锌沉降, 将溶液转移至含有 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (实施例 KW1-A03735-193) (2.01g, 6.41mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.23g, 0.32mmol) 的烧瓶。将溶液在回流下加热过夜, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (25mL) 淬灭, 用 EtOAc 萃取 (2×25mL)。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (2% -15% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (1.32g, 6.68mmol, 62%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91(m, 4H), 2.48(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.37-3.36(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.07(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.48(d, J = 5.4Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 334.1; 实测值: 334.1。

[0593] 实施例 84.

[0594] 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0595]

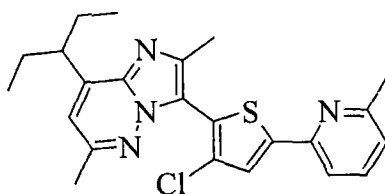


[0596] 向 3-(3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (1.15g, 3.44mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12mL) 溶液加入 NBS (0.64g, 3.62mmol)。将溶液在环境温度下搅拌过夜, 用水 (2×75mL)、盐水 (75mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (1.36g, 3.29mmol, 96%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.26-3.36(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.07(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 412.1; 实测值: 412.0。

[0597] 实施例 85.

[0598] 3-[3-氯-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0599]



[0600] 方法 A.

[0601] 向含有 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.73mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.027g, 0.036mmol) 的烧瓶加入 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (2.9mL, 1.45mmol)。将混合物在 65℃ 下搅拌过夜, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (40mL)、水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -40% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.072g, 0.17mmol, 23%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.58(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.06(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.46(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.60(dd, J = 7.7, 7.5Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 425.2; 实测值: 425.2。

[0602] 方法 B.

[0603] A. 2-(4-氯-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶。

[0604] 向 2-溴-4-氯-噻吩溶液 (Gronowitz, Rosén *Chemica Scripta*, 1971, 1, 33) (1.50g, 7.60mmol) 和 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (23.00mL, 11.39mmol) 加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.18g, 0.15mmol)。将溶液在 40℃ 下加热过夜, 用 Et<sub>2</sub>O (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (40mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩后过滤。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (5% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.45g, 2.15mmol, 28%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 2.56(s, 3H), 7.02(d, 7.7Hz, 1H), 7.13(d, J = 0.9Hz, 1H), 7.36(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.39(d, J = 0.9Hz, 1H), 7.54(dd, J = 7.9, 7.7, 1H)。

[0605] B. 2-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶。

[0606] 向 0℃ 的 2-(4-氯-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶 (实施例 Rupp-96) (0.45g, 1.45mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液加入 Br<sub>2</sub> (0.15mL, 2.91mmol)。使溶液升温至环境温度, 搅拌 1 小时。将溶液用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10mL)、饱和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.59g, 2.04, 95%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 2.55(s, 3H), 7.05(d, 7.9Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.34(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.58(dd, J = 7.9, 7.9, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>BrClNS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 288.0; 实测值: 287.9。

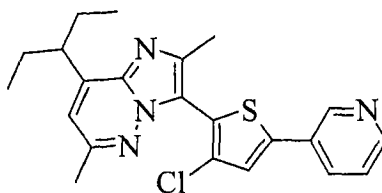
[0607] C. 3-[3-氯-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0608] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.39g, 1.78mmol)、2-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-6-甲基-吡啶 (0.59g, 2.04mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.23g, 3.77mmol) 的 DMF (5mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 脱气 15 分钟。加入 PPh<sub>3</sub> (0.089g, 0.34mmol) 和 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.079g, 0.86mmol), 将溶液在 110℃ 下加热 48 小时。将溶液用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (25mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -30% EtOAc/ 己烷梯度), 通过色谱处理 (19×300 C18 Symmetry 柱, 20-45% 水: 0.1% TFA/ACN: 0.1% TFA 梯度), 得到标题化合物 (0.078g, 0.18mmol, 10%)。光谱与方法 A 相同。

[0609] 实施例 86.

[0610] 3-(3-氯-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0611]



[0612] 方法 A.

[0613] 将 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.61mmol)、吡啶-3-代硼酸 (0.082g, 0.67mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45mL, 0.91mmol) 的 n-PrOH (1mL) 溶液用氮脱气 10 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0027g, 0.0012mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.0095g, 0.036mmol), 将溶液在 88°C 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (15mL) 稀释, 用水 (10mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。通过 ISCO 柱色谱纯化 (15-40% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.095g, 0.23mmol, 38%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.57 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 411.2; 实测值: 411.2。

[0614] 方法 B.

[0615] A. 3-(4-氯-噻吩-2-基)-吡啶。

[0616] 将 2-溴-4-氯-噻吩 (Gronowitz, Rosén *Chemica Scripta*, 1971, 1, 33) (1.45g, 7.34mmol)、吡啶-3-代硼酸 (0.95g, 7.71mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.50mL, 11.01mmol) 的 n-PrOH (3mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 脱气 10 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.033g, 0.15mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.12g, 0.44mmol), 将溶液在 85°C 下加热 48 小时, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2×30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20%-30% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.74g, 3.78mmol, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 7.12-7.13 (m, 1H), 7.20 (d, J = 1.4Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 4.9Hz, 1H), 7.78-7.82 (m, 1H), 8.55 (d, J = 4.9Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.2Hz, 1H)。

[0617] B. 3-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-吡啶。

[0618] 利用与实施例 85 方法 B 步骤 B 相似的方法, 从 3-(4-氯-噻吩-2-基)-吡啶 (0.74g, 3.78mmol) 和 Br<sub>2</sub> (0.39mL, 7.56mmol) 得到标题化合物 (0.99g, 3.61mmol, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 7.13 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 4.4Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.78 (s, 1H)。

[0619] C. 3-(3-氯-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0620] 利用与实施例 85 方法 B 步骤 C 相似的方法, 从 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.50g, 2.30mmol)、3-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-吡啶 (0.76g, 2.76mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.57g, 4.83mmol)、PPh<sub>3</sub> (0.11g, 0.44mmol) 和 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.10g, 0.11mmol) 制备。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15%-30% EtOAc/己烷梯度), 得到标题

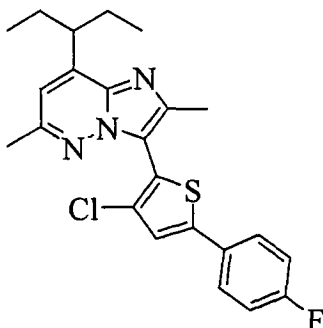


化合物 (0.35g, 0.85mmol, 37%)。光谱与方法 A 相同。

[0621] 实施例 87.

[0622] 3-[3-氯-5-(4-氟-苯基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0623]

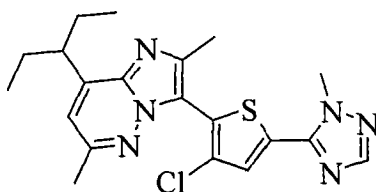


[0624] 利用与实施例 25 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.61mmol)、4-氟苯基代硼酸 (0.093g, 0.67mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.45mL, 0.91mmol)、n-PrOH (2mL)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0068g, 0.030mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.016g, 0.061mmol) 得到标题化合物 (0.041g, 0.096mmol, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H)。LC/MS (m/z): C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>ClFN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 428.2; 实测值: 428.1。

[0625] 实施例 88.

[0626] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0627]



[0628] 方法 A.

[0629] 向 -78℃ 的 1-甲基-1,2,4-三唑 (0.18mL, 2.33mmol) 的 THF (3mL) 溶液加入 1.56M n-Bu-Li 的己烷溶液 (1.49mL, 2.33mmol)。将溶液在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 加入 0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液 (4.70mL, 2.33mmol), 使溶液升温至环境温度。加入 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.32g, 0.78mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.039mmol), 将溶液在 60℃ 下加热 2 天, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (30mL)、水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -10% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.19g, 0.46mmol, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.76-1.94 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.29-3.37 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 6.73 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 415.2; 实测值: 415.1。

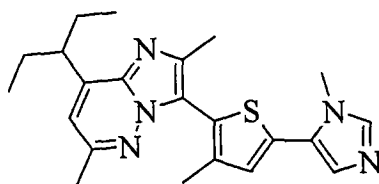
[0630] 方法 B.

[0631] 向装有冷却浴、空气搅拌器、气体分散试管和温度计探针的 5L 反应烧瓶装入 5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑 (162.0g, 0.745moles)、8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (250.1g, 0.898moles)、NMP (800mL)、KOAc (366.0g)、TBABr (50.5g) 和额外的 NMP (700mL), 形成混合物。在搅拌的同时, 向混合物通入  $N_2$  达 1 小时。一次性加入  $Pd(OAc)_2$  (8.37g) 与 TDBPP (24.56g) 的混合物, 然后加热至  $120^\circ C$  达 3 小时。将反应冷却至  $50^\circ C$ , 转移至 12L 烧瓶。将混合物冷却至  $20-25^\circ C$ , 然后滴加去离子  $H_2O$  (3.5L), 以沉淀出粘性固体, 搅拌过夜逐渐固化。将固体过滤, 用去离子  $H_2O$  洗涤 ( $2 \times 2L$ ), 在过滤平板上烘烤 30-60 分钟。使粗固体 (595g) 在 EtOAc (6.0L) 中升温至  $30^\circ C$ , 然后通过 GFF 纸过滤除去不溶物。将滤液用  $Na_2SO_4$  干燥, 用 Darco (30.0g) 处理, 加热至  $35^\circ C$ , 过滤, 浓缩, 得到褐色固体 (432g)。使粗固体通过二氧化硅塞 (1.0kg) 用  $CH_2Cl_2$  (4.0L) 继之以 EtOAc (16.0L) 洗脱。合并相似的级分, 在真空下浓缩至大约 6.0L, 然后用 Darco 处理过夜, 同时搅拌。通过 GFF 纸滤出 Darco 后, 浓缩滤液成固体 (336g)。使固体从 EtOAc : 庚烷 (1 : 2) 中结晶, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (187g, 60.5%, > 98% 面积-%, 反相 : Zorbax SB-C8, 4.6mm  $\times$  250mm, 5 微米, UV = 218nm, 流速 1.0mL/min., 烘箱温度  $25^\circ C$ , 等度 = 30% 水 (0.1% TFA) 和 70% AcCN)。

[0632] 实施例 89.

[0633] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0634]

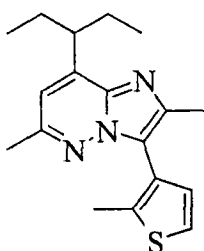


[0635] 利用类似于实施例 31 的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.40g, 1.02mmol)、1.34M n-Bu-Li (0.80mL, 1.07mmol)、0.5M  $ZnCl_2$  的 THF 溶液 (2.14mL, 1.07mmol)、5-碘-1-甲基-1H-咪唑 (0.24g, 1.22mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.061g, 0.15mmol, 15%)。  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.89 (t,  $J = 7.4Hz$ , 6H), 1.75-1.93 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.24-3.38 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)。 LC/MS (m/z) :  $C_{22}H_{27}N_5S$  (M+H) $^+$  理论值 : 394.3 ; 实测值 : 394.2。

[0636] 实施例 90.

[0637] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0638]



[0639] A. 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷。

[0640] 将 3-溴-2-甲基-噻吩 (Saika 等人 Chem. Soc. Chem. Communication, 18, 1994, 2133; Steinkopf 等人; Justus Liebig's Ann. Chem., 513, 1934, 281; 3.1g, 17.51mmol)、DMSO (50mL)、4,4,5,5,4',4',5',5'-八甲基-[2,2']联[[1,3,2]二氧杂硼环戊烷基] (4.90g, 19.26mmol) 与 KOAc (5.20g, 52.58mmol) 的混合物用 N<sub>2</sub> 脱气 15 分钟。加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.70g, 0.88mmol), 将溶液在环境温度下搅拌过夜, 然后升温至 85℃ 达 3 小时。将溶液用水 (200mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取 (2×100mL)。合并有机层, 用水 (2×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (5% -20% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (1.52g, 6.78mmol, 39%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 1.34(s, 12H), 2.72(s, 3H), 7.04(d, J = 5.0Hz, 1H), 7.22(d, 5.0Hz, 1H)。

[0641] B. 2-甲基-噻吩-3-代硼酸。

[0642] 向 4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基-噻吩-3-基)-[1,3,2]二氧杂硼环戊烷 (1.52g, 6.78mmol) 在丙酮 (15mL) 与水 (15mL) 中的溶液加入 NaIO<sub>4</sub> (2.90g, 13.56mmol)。将溶液在环境温度下搅拌 24 小时, 然后加热至回流达 24 小时。将溶液浓缩, 溶于 EtOAc (1450mL), 用水 (100mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.75g, 5.49mmol, 78%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 2.93(s, 3H), 7.10(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.51(d, 5.3Hz, 1H)。

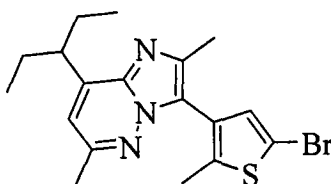
[0643] C. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0644] 将 (1.65g, 4.80mmol)、2-甲基-噻吩-3-代硼酸 (0.75g, 5.28mmol)、2MNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.60mL, 7.20mmol) 的 n-PrOH (20mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 脱气 10 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.022g, 0.096mmol)、PPh<sub>3</sub> (0.076g, 0.29mmol), 将溶液在 60℃ 下加热 24 小时, 然后在 90℃ 下加热 24 小时。将溶液浓缩, 稀释在 EtOAc (50mL) 中, 用 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40mL)、水 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10% -15% EtOAc/己烷梯度), 得到标题化合物 (0.78g, 2.49mmol, 52%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.94(m, 4H), 2.38(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.30-3.40(m, 1H), 6.64(s, 1H), 7.11(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.20(d, J = 5.3Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 314.2; 实测值: 314.2。

[0645] 实施例 91。

[0646] 3-(5-溴-2-甲基-噻吩-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0647]



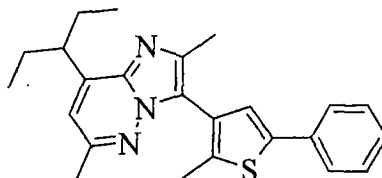
[0648] 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.76g, 2.42mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液加入 NBS (0.60g, 3.37mmol)。将溶液在环境温度下搅拌 2 小时, 浓缩。将溶液溶于 Et<sub>2</sub>O (30mL), 用水 (3×30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.95g, 2.42mmol, > 99%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J

= 7.5Hz, 6H), 1.74-1.93(m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.66(s, 1H), 7.04(s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{18}H_{22}BrN_3S(M+H)^+$  理论值: 392.2; 实测值: 392.1。

[0649] 实施例 92。

[0650] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-5-苯基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0651]

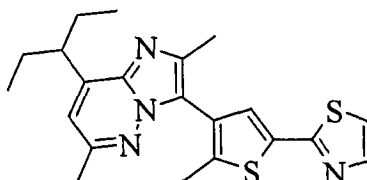


[0652] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-2-甲基-噻吩-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.20g, 0.51mmol)、 $PdCl_2(dppf)$  (0.019g, 0.025mmol) 和 0.5M 苯基碘化锌的 THF 溶液 (2.0mL, 1.02mmol) 制备。残留物通过柱色谱纯化 (0-10% EtOAc/己烷梯度), 通过色谱处理 (50×250 C18 Symmetry 柱, 30-70% 水:0.1% TFA/ACN:0.1% TFA 梯度), 得到标题化合物 (0.081g, 0.21mmol, 41%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.90(t,  $J = 7.5Hz$ , 6H), 1.75-1.94(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.32-3.41(m, 1H), 6.66(s, 1H), 7.23-7.30(m, 1H), 7.32(s, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.57-7.63(m, 2H)。LC/MS(m/z):  $C_{24}H_{27}N_3S(M+H)^+$  理论值: 390.2; 实测值: 390.2。

[0653] 实施例 93。

[0654] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0655]

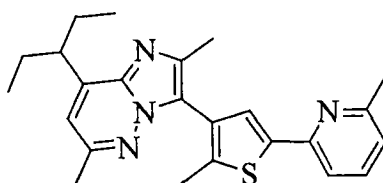


[0656] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-2-甲基-噻吩-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.20g, 0.51mmol)、0.5M 2-噻唑基溴化锌的 THF 溶液 (8.1mL, 4.05mmol) 和  $PdCl_2(dppf)$  (0.019g, 0.025mmol) 得到标题化合物 (0.20g, 0.50mmol, >99%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.87(t,  $J = 7.5Hz$ , 6H), 1.74-1.91(m, 4H), 2.40(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.60(s, 1H), 7.22(d,  $J = 3.2Hz$ , 1H), 7.52(s, 1H), 7.75(d,  $J = 3.2Hz$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{21}H_{24}N_4S_2(M+H)^+$  理论值: 397.1; 实测值: 397.2。

[0657] 实施例 94。

[0658] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[2-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-3-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0659]

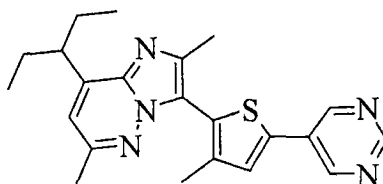


[0660] 利用与实施例 32 相似的方法, 从 3-(5-溴-2-甲基-噻吩-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.24g, 0.61mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.022g, 0.031mmol) 和 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (3.7mL, 1.84mmol) 得到标题化合物 (0.086g, 0.21mmol, 34%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.39(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.57(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 6.65(s, 1H), 6.97(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.41(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.50-7.56(m, 2H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.2; 实测值: 405.2。

[0661] 实施例 95.

[0662] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-噻吩-5-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0663]

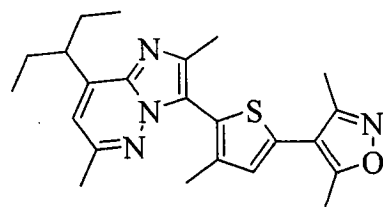


[0664] 利用与实施例 74B 相似的方法, 从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.20g, 0.51mmol)、5-噻吩代硼酸 (0.076g, 0.61mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38mL, 0.76mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0023g, 0.011mmol)、PPh<sub>3</sub> (0.0080g, 0.0031mmol) 和 n-PrOH (2mL) 得到标题化合物 (0.084g, 0.21mmol, 42%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.86(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.91(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.26-3.36(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.74(s, 1H), 8.95(s, 2H), 9.10(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 392.3; 实测值: 392.2。

[0665] 实施例 96.

[0666] 3-[5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-3-甲基-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0667]



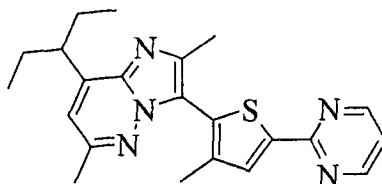
[0668] 向含有 4-碘-3,5-二甲基-异噁唑 (0.34g, 1.53mmol) 的烧瓶加入 Rieke<sup>®</sup> 锌 5g/100mL 的 THF 溶液 (3mL, 2.29mmol)。将浆液在回流下加热 4 小时, 使锌沉降, 将溶液转移至含有 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.028g, 0.038mmol) 的烧瓶中。将溶液在 50℃ 下

加热过夜,用 EtOAc (20mL) 稀释,用 0.1M HCl (15mL)、水 (15mL)、盐水 (15mL) 洗涤,用  $MgSO_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -30% EtOAc/ 己烷梯度),得到标题化合物 (0.22g, 0.54mmol, 71%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.92(t,  $J = 7.5$ Hz, 6H), 1.78-1.96(m, 4H), 2.21(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.53(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.61(s, 3H), 3.33-3.42(m, 1H), 6.72(s, 1H), 6.98(s, 1H)。LC/MS(m/z):  $C_{23}H_{28}N_4OS$  (M+H) $^+$  理论值: 409.3; 实测值: 409.2。

[0669] 实施例 97.

[0670] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-噻吩-2-基-噁吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0671]

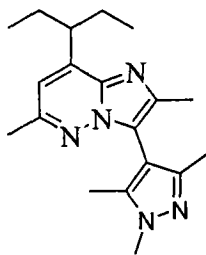


[0672] 将 3-(5-溴-3-甲基-噁吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol)、2-三丁基甲锡烷基-噻吩 (0.34g, 0.92mmol) 的 THF (5mL) 溶液用  $N_2$  脱气 10 分钟。加入三苯膦 (0.047g, 0.15mmol) 和  $Pd_2(dba)_3$  (0.035g, 0.038mmol), 将溶液在 55°C 下加热 48 小时, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -30% EtOAc/ 己烷梯度), 溶于乙腈 (20mL), 用己烷洗涤 (3×20mL), 浓缩, 得到标题化合物 (0.097g, 0.25mmol, 32%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.88(t,  $J = 7.4$ Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.67(s, 1H), 7.08(t,  $J = 4.8$ , 1H), 7.93(s, 1H), 8.69(s, 2H)。LC/MS(m/z):  $C_{22}H_{25}N_5S$  (M+H) $^+$  理论值: 392.3; 实测值: 392.2。

[0673] 实施例 98.

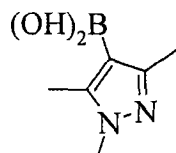
[0674] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0675]



[0676] A. 1,3,5-三甲基吡唑-4-代硼酸。

[0677]



[0678] 在干燥烧瓶中,向 4.0mL THF 加入 300mg (1.59mmol) 4-溴-1,3,5-三甲基吡唑。将混合物冷却至 -78°C, 经由注射器加入 1eq n-BuLi (1.6M)。将混合物搅拌 1.5hr, 加入 0.19mL 硼酸三甲酯 (1.08eq)。将反应混合物搅拌 2hr, 使冷却浴达到 -10°C, 然后加入 1.5mL 5N HCl, 搅拌 30 分钟以上。水层用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层, 用  $MgSO_4$  干燥, 过滤, 蒸

发成油状物。将该油状物溶于甲醇 / 二氯甲烷, 重新蒸发。将残留物用丙酮 / 乙酸乙酯研制, 然后过滤, 得到标题化合物, 为白色固体 92.1mg (37.6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 5.92(s); 3.72(s, 3H); 2.34(s, 3H); 2.26(s, 3H) ppm。

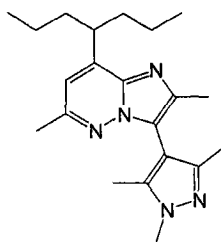
[0679] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0680] 将 3-碘-2,6-二甲基-8-(1-乙基-丙基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (200mg, 0.582mmol)、1,3,5-三甲基吡唑-4-代硼酸 (233mg, 1.53mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (13.4mg, 0.01mmol) 合并并在微波压力试管中。然后加入 0.58mL 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 3.0mL 二甲氧基乙烷 / H<sub>2</sub>O / 乙醇 (7 : 3 : 2) 溶液。将混合物在 155°C 下微波处理 20 分钟。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取四次。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 然后蒸发成残留物, 通过色谱处理, 使用己烷、再用 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯、再用 100% 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (6.4%), 为黄色的油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 6.86(s, 1H); 3.73(s, 3H); 3.06-3.10(m, 1H); 2.41(s, 3H); 2.22(s, 3H); 2.03(s, 3H); 1.93(s, 3H); 1.74-1.83(m, 4H); 0.77(t, J = 7.26Hz, 6H) ppm。MS/ES+ = 327(100%, M+2)。

[0681] 实施例 99。

[0682] 2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-3-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0683]

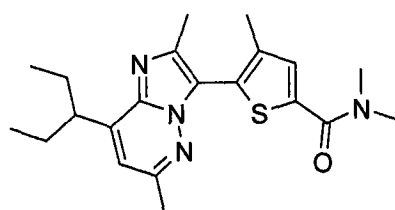


[0684] 将 3-碘-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (75mg, 0.20mmol)、1,3,5-三甲基吡唑-4-代硼酸 (80mg, 0.52mmol)、2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (0.22mL) 和 5.0mg (0.0004mmol) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 合并并在含有 1.5mL 二甲醚 / H<sub>2</sub>O / 乙醇 (7 : 3 : 2) 溶液的微波压力容器中。将混合物在 140°C 下微波处理 25 分钟。蒸发混合物, 经过硅胶柱色谱处理, 使用己烷、再用 3 : 1 己烷 : 乙酸乙酯、再用 1 : 1 己烷 : 乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 (22.8%), 为澄清的油状物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ): 6.88(s, 1H); 3.72(s, 3H); 3.06-3.10(m, 1H); 2.40(s, 3H); 2.21(s, 3H); 2.02(s, 3H); 1.92(s, 3H); 1.60-1.76(m, 4H); 1.08-1.21(m, 4H); 0.82(t, J = 7.49Hz, 6H) ppm。MS/ES+ = 354(100%, M+1)。

[0685] 实施例 100。

[0686] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸二甲基酰胺的制备。

[0687]

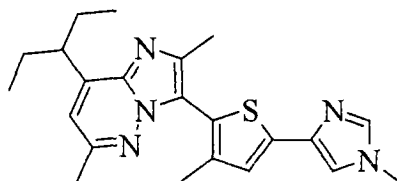


[0688] 利用类似于实施例 23B 的方法,从 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸 (151mg, 0.42mmol) 和 2.0M 二甲胺 (2.0mL, 4mmol) 得到标题化合物 (161mg, 0.42mmol, 100%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 0.89(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.75-1.94(m, 4H), 2.14(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.15-3.50(m, 7H), 6.72(s, 1H), 7.30(s, 1H)。ES-MS(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 385.6 实测值: 385.3。

[0689] 实施例 101.

[0690] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-3-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0691]

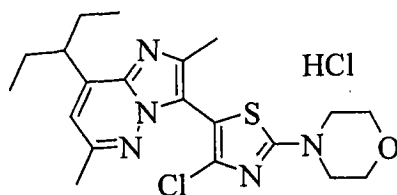


[0692] 利用与实施例 31 相似的方法,从 3-(5-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.02mmol)、1.34M n-BuLi (0.80mL, 1.07mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub> 的 THF 溶液 (2.14mL, 1.07mmol)、3-碘-1-甲基-1H-咪唑 (0.24mL, 1.22mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.037g, 0.051mmol) 得到标题化合物 (0.030g, 0.076mmol, 8%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.93(m, 4H), 2.13(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.51(s, 3H), 3.31-3.40(m, 1H), 3.72(s, 3H), 6.66(s, 1H), 7.09(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.86(d, J = 1.3Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 394.2; 实测值: 394.2。

[0693] 实施例 102.

[0694] N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-噻吩-2-基}-吗啉盐酸盐的制备。

[0695]



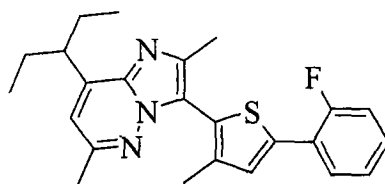
[0696] 在 1L 单颈圆底烧瓶中,向化合物 N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-噻吩-2-基}-吗啉 (18.8g, 0.0448mmol, 见下) 加入 IPA (225.0mL)。在 Buchi 浴上将原料浆液加热至 50°C,此时生成模糊的溶液。一次性加入浓 (12M)HCl 水溶液 (3.73mL, 0.0448mmole, 1.0eq),将模糊的溶液在 50°C Buchi 上搅拌 10 分钟,然后在真空下蒸发成黄色固体。在室温真空下 20 分钟后 (重量 20.9g),加入丙酮 (100mL),将所得黄色浆液在室温下搅拌 1 小时,然后用冰浴冷却,搅拌另外 1 小时。将浆液过滤,用丙酮冲洗,在 40°C 真空下干燥过夜,得到淡黄色-白色结晶性固体 19.18g (94%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO): δ 7.52(s, 1H), 3.73(t, J = 4.6, 4H), 3.49(t, J = 5.2Hz, 4H), 3.39(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.77(m, 4H), 0.80(t, J = 7.4Hz, 6H)。

[0697] 实施例 103.



[0698] 8-(1-乙基-丙基)-3-[5-(2-氟-苯基)-3-甲基-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0699]

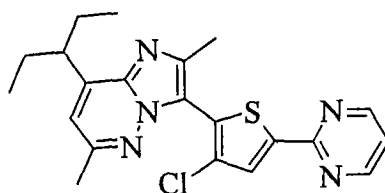


[0700] 利用类似于实施例 30B 的方法,从 3-(5-代硼酸-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.18g, 0.50mmol)、1-溴-2-氟-苯 (0.072g, 0.65mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38mL, 0.76mmol)、n-PrOH (2mL) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.029g, 0.025mmol) 得到标题化合物 (0.022g, 0.054mmol, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.93(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.71-1.96(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.66(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.41-3.50(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.15-7.23(m, 2H), 7.28-7.35(m, 1H), 7.45(d, J = 1.4Hz, 1H), 7.66(dt, J = 7.8, 1.6Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 408.2; 实测值: 408.2。

[0701] 实施例 104。

[0702] 3-(3-氯-5-噻吩-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0703]



[0704] A. 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0705] 向 -78°C 的 3-(3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.0g, 5.97mmol) 的 THF (30mL) 溶液加入 1.6M n-BuLi (4.1mL)。30 分钟后加入 B(OMe)<sub>3</sub> (0.74mL, 6.59mmol), 使溶液升温至环境温度, 搅拌过夜。加入 1M HCl (30mL), 将溶液搅拌 20 分钟。用 5M NaOH 调节溶液至碱性。有机层用 1M NaOH (30mL) 萃取。合并水层, 用 5M HCl 调节至酸性, 加入 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·3H<sub>2</sub>O, 用 1M NaOH 调节 pH 至 5.5。合并水层, 用 EtOAc (200mL) 萃取, 用盐水 (150mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (2.20g, 5.82mmol, 97%)。LC/MS(m/z): C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 378.7; 实测值: 378.0。

[0706] B. 3-(3-氯-5-噻吩-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

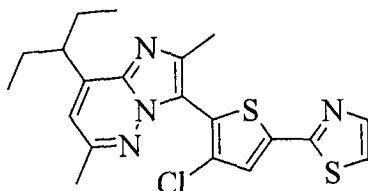
[0707] 将 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.66mmol)、2-溴-噻吩 (0.21g, 1.32mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.66mL, 1.32mmol) 的 i-PrOH (3mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 脱气 15 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (7.4mg, 0.033mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0.026g, 0.099mmol), 将溶液在 90°C 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (35mL) 稀释, 用 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35mL)、盐水 (35mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -30% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.077g, 0.19mmol, 29%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  0.88(d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.27-3.40(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.16(t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.00(s, 1H), 8.74(d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:412.1;实测值:412.2。

[0708] 实施例 105。

[0709] 3-(3-氯-5-噻吩-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0710]

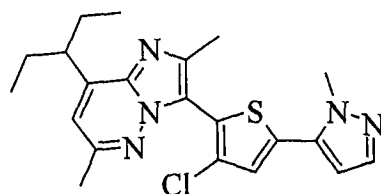


[0711] 利用与实施例 104 相似的方法,从 3-(3-氯-5-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.25g,0.66mmol)、2-溴-嘧啶(0.21g,1.32mmol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.66mL,1.32mmol)、*i*-PrOH(3mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7.4mg,0.033mmol) 和  $\text{PPh}_3$ (0.026g,0.099mmol) 得到标题化合物(0.099g,0.24mmol,35%)。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.33(t,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 1H), 7.49(s, 1H), 7.81(d,  $J = 3.3\text{Hz}$ , 2H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:417.1;实测值:417.1。

[0712] 实施例 106。

[0713] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0714]

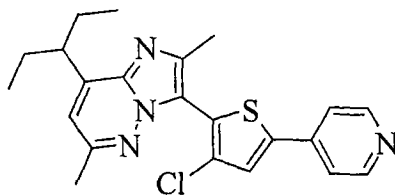


[0715] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 1-甲基-1H-吡唑(0.12g,1.45mmol) 的 THF(4mL) 溶液加入 1.6M *n*-BuLi(0.91mL,1.45mmol)。45 分钟后加入 0.5M  $\text{ZnCl}_2$ (2.9mL,1.45mmol),使溶液升温至环境温度。30 分钟后加入 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(实施例 Rupp-88)(0.30g,0.73mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.027g,0.036mmol),将溶液在  $65^\circ\text{C}$  下加热过夜,用 EtOAc(30mL) 稀释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(15%-30% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(0.15g,0.36mmol,50%)。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.91(m, 4H), 2.52(s, 6H), 3.26-3.36(m, 1H), 4.05(s, 3H), 6.45(d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.71(s, 1H), 7.14(s, 1H), 7.49(d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:414.2;实测值:414.2。

[0716] 实施例 107。

[0717] 3-(3-氯-5-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0718]

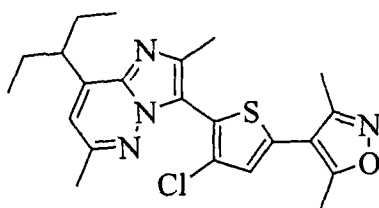


[0719] 利用与实施例 104 相似的方法,从 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪(0.25g,0.66mmol)、4-溴-吡啶盐酸盐(0.26g,1.32mmol)、 $2M Na_2CO_3$ (1.00mL,1.99mmol)、*i*-PrOH(3mL)、 $Pd(OAc)_2$ (7.4mg,0.033mmol)和  $PPh_3$ (0.026g,0.099mmol)得到标题化合物(0.16g,0.59mmol,59%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87(d,  $J = 7.5Hz$ , 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.27-3.36(m, 1H), 6.72(s, 1H), 7.45-7.49(m, 3H), 8.63(d,  $J = 1.3Hz$ , 1H), 8.64(d,  $J = 1.3Hz$ , 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $C_{22}H_{23}ClN_4S$ ( $M+H$ ) $^+$ 理论值:411.1;实测值:411.1。

[0720] 实施例 108.

[0721] 3-[3-氯-5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0722]

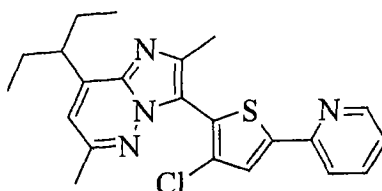


[0723] 利用与实施例 104 相似的方法,从 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪(0.25g,0.66mmol)、4-碘-3,5-二甲基-异噁唑(0.30g,1.32mmol)、 $2M Na_2CO_3$ (0.66mL,1.32mmol)、*i*-PrOH(3mL)、 $Pd(OAc)_2$ (7.4mg,0.033mmol)和  $PPh_3$ (0.026g,0.099mmol)得到标题化合物(0.14g,0.50mmol,50%)。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  0.87(d,  $J = 7.5Hz$ , 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.53(s, 6H), 2.57(s, 3H), 3.27-3.38(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.01(s, 1H)。LC/MS( $m/z$ ):  $C_{22}H_{25}ClN_4OS$ ( $M+H$ ) $^+$ 理论值:429.2;实测值:429.2。

[0724] 实施例 109.

[0725] 3-(3-氯-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪的制备。

[0726]



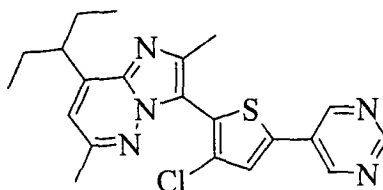
[0727] 向含有 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪(0.25g,0.61mmol)和  $PdCl_2(dppf)$ (0.022g,0.030mmol)的烧瓶加入 0.5M 2-吡啶基溴化锌溶液(2.40mL,1.21mmol),将溶液在 65℃下加热过夜,用 EtOAc(30mL)稀

释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  洗涤 ( $2 \times 30\text{mL}$ ),用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -40% EtOAc/ 己烷梯度),继之以从  $\text{CH}_3\text{CN}$  中重结晶,得到标题化合物 (0.15g, 0.36mmol, 60%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.88(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.93(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.17-7.23(m, 1H), 7.56(s, 1H), 7.66(d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.76(m, 1H), 8.59(d,  $J = 4.7\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:412.0;实测值:412.4。

[0728] 实施例 110.

[0729] 3-(3-氯-5-噻吩-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0730]

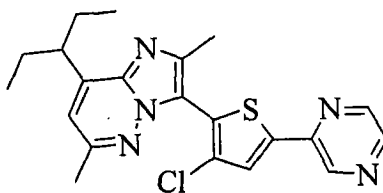


[0731] 利用与实施例 104 相似的方法,从 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.66mmol)、4-溴-噻吩 (0.21g, 1.32mmol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.66mL, 1.32mmol)、*i*-PrOH (3mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (7.4mg, 0.033mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.026g, 0.099mmol) 得到标题化合物 (0.053g, 0.13mmol, 20%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.88(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.53(s, 3H), 2.54(s, 3H), 3.27-3.37(m, 1H), 6.73(s, 1H), 7.40(s, 1H), 8.97(s, 2H), 9.18(s, 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:412.1;实测值:411.2。

[0732] 实施例 111.

[0733] 3-(3-氯-5-吡嗪-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0734]

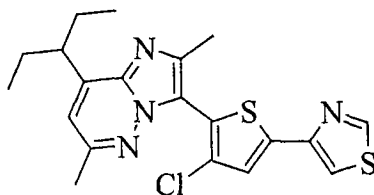


[0735] 利用与实施例 104 相似的方法,从 3-(3-氯-噻吩-2-基-5-代硼酸)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 1.06mmol)、2-碘-吡嗪 (0.16g, 1.59mmol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1.06mL, 2.12mmol) 和 *i*-PrOH (5mL)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.012g, 0.053mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.042g, 0.16mmol) 得到标题化合物 (0.15g, 0.36mmol, 34%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.87(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.92(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.25-3.37(m, 1H), 6.71(s, 1H), 7.66(s, 1H), 8.45(d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 8.51-8.53(m, 1H), 8.96(d,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:412.1;实测值:412.3。

[0736] 实施例 112.

[0737] 3-(3-氯-5-噻唑-4-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0738]

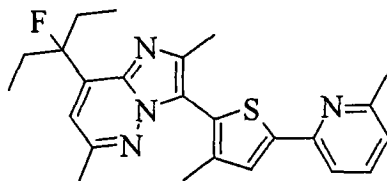


[0739] 向 0℃ 的 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (0.60g, 1.45mmol) 的 THF (2mL) 溶液加入 0.05g/mL Reike<sup>®</sup> Zn (3.80mL, 2.91mmol)。将溶液在回流下加热 1 小时, 使过量的 Zn 在环境温度下沉降 1 小时。将溶液转移至含有 4-溴-噻唑 (Kelly, T. 等人 Tetrahedron Lett. 1995, 51, 9293) (0.29g, 1.74mmol) 的烧瓶。加入 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.027g, 0.036mmol), 将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (40mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 继之以 ISCO 柱色谱处理 (100% Et<sub>2</sub>O), 得到标题化合物 (0.098g, 0.24mmol, 16%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88(d, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 6.70(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.49(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.85(d, J = 2.0Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 417.1; 实测值: 417.3。

[0740] 实施例 113。

[0741] 8-(1-乙基-1-氟-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[0742]

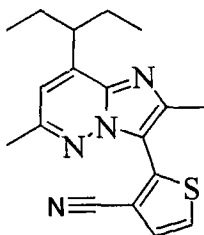


[0743] 向 -78℃ 的 3-{2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-8-基}-戊烷-3-醇 (0.23g, 0.55mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3mL) 溶液加入 [双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫 (0.14g, 0.60mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 溶液。使溶液升温至环境温度, 搅拌过夜。将溶液用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 洗涤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.13g, 0.31mmol, 57%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80(t, J = 7.5Hz, 6H), 2.14(s, 3H), 2.16-2.31(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.54(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.59-2.70(m, 2H), 6.98(s, 1H), 7.00(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.45(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 7.56(dd, J = 7.8, 7.6Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 423.2; 实测值: 423.4。

[0744] 实施例 114。

[0745] 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈的制备。

[0746]

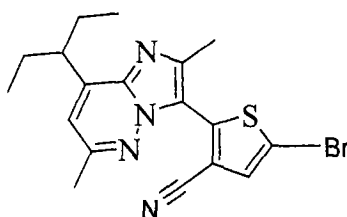


[0747] 向 0.05g/mL Reike<sup>®</sup> Zn 溶液 (31mL, 23.93mmol) 加入 2-溴-噻吩-3-甲腈 (Fournari, P. 等人 Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 4115) (2.25g, 11.96mmol) 和 THF (5mL)。将溶液在回流下加热 2 小时, 冷却至环境温度, 使过量的 Zn 沉降。将溶液经由套管转移至含有 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (2.5g, 7.98mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.29g, 0.040mmol) 的烧瓶。将混合物在 65°C 下加热过夜, 用 EtOAc (75mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 洗涤 (2×75mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (1.10g, 3.39mmol, 42%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.35 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.2Hz, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 325.5; 实测值: 325.2。

[0748] 实施例 115。

[0749] 5-溴-2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈的制备。

[0750]

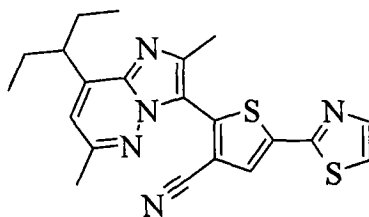


[0751] 向 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈 (0.83g, 2.56mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 溶液加入 NBS (0.48g, 2.69mmol)。将溶液搅拌 1 小时, 用 Et<sub>2</sub>O (100mL) 稀释, 用水 (3×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (1.03g, 2.55mmol, > 99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 3.24-3.32 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 404.4; 实测值: 404.1。

[0752] 实施例 116。

[0753] 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪-3-基]-5-噻唑-2-基-噻吩-3-甲腈的制备。

[0754]

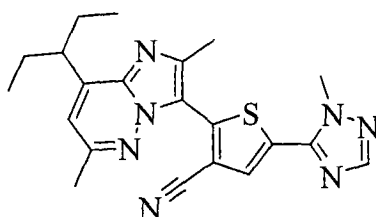


[0755] 向含有 5-溴-2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈 (0.25g, 0.62mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.023g, 0.031mmol) 的烧瓶加入 0.5M 2-噻唑基溴化锌溶液 (6.0mL, 3.10mmol)。将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2×25mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.16g, 0.39mmol, 64%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.88(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.66(s, 3H), 3.25-3.35(m, 1H), 6.78(s, 1H), 7.38(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70(s, 1H), 7.84(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{S}_2(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 408.6; 实测值: 408.1。

[0756] 实施例 117.

[0757] 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-5-噻唑-2-基-噻吩-3-甲腈的制备。

[0758]

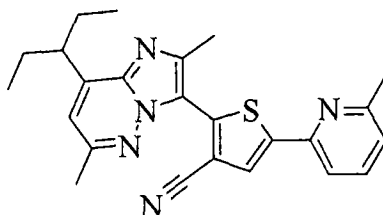


[0759] 向 -78℃ 的 1-甲基-1,2,4-三唑 (0.14mL, 1.86mmol) 的 THF (5mL) 溶液加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液 (1.20mL, 1.86mmol), 30 分钟后加入 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (4.70mL, 2.33mmol), 使溶液升温至环境温度, 搅拌 30 分钟。加入 5-溴-2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈 (实施例 Rupp-122) (0.25g, 0.62mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.023g, 0.031mmol), 将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (25mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -60% EtOAc/ 己烷梯度), 通过色谱处理 (50×250 C18X-Terra RP 柱, 30-90% 10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ / 水 / 5% ACN : ACN 梯度)。将残留物溶于  $\text{Et}_2\text{O}$  (25mL), 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (25mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.013g, 0.032mmol, 5%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.87(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.93(m, 4H), 2.58(s, 3H), 2.67(s, 3H), 3.26-3.34(m, 1H), 4.17(s, 3H), 6.79(s, 1H), 6.78(s, 1H), 7.92(s, 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 406.5; 实测值: 406.2。

[0760] 实施例 118.

[0761] 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-3-甲腈的制备。

[0762]



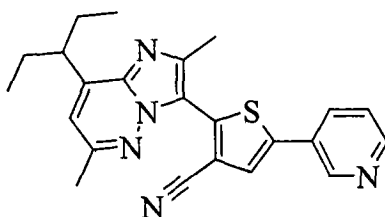
[0763] 向含有 5-溴-2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻吩-3-甲腈 (0.25g, 0.62mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.024g, 0.033mmol) 的烧瓶

加入 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (2.50mL, 1.24mmol)。将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2×30mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -25% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.11g, 0.26mmol, 39%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.76-1.92 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (dd,  $J = 7.9, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 416.6; 实测值: 416.2。

[0764] 实施例 119.

[0765] 2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基]-5-吡啶-3-基-噻吩-3-甲腈的制备。

[0766]

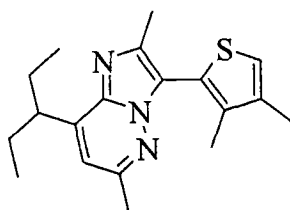


[0767] 向 -78℃ 的 3-碘-吡啶 (0.32g, 1.56mmol) 与 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (3.20mL, 1.59mmol) 的 THF (2mL) 溶液加入 1.7M  $t\text{-BuLi}$  (1.85mL, 3.15mmol)。使溶液升温至环境温度, 搅拌 30 分钟。加入 5-溴-2-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻吩-3-基]-噻吩-3-甲腈 (0.21g, 0.52mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.03g, 0.026mmol), 将溶液在 55℃ 下加热 1 小时, 冷却至环境温度, 搅拌过夜, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2×40mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -40% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.15g, 0.37mmol, 71%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.92 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.34-7.46 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.91 (d,  $J : 7.1\text{Hz}$ , 1H), 8.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 402.6; 实测值: 402.4。

[0768] 实施例 120.

[0769] 3-(3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻吩的制备。

[0770]



[0771] A. 2-溴-3,4-二甲基-噻吩。

[0772] 向 3,4-二甲基-噻吩 (2.0g, 17.82mmol) (Minato 等人, Tetrahedron 1982, 38, 3347) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 溶液加入 NBS (3.3g, 18.72mmol)。将溶液搅拌 1 小时, 用  $\text{Et}_2\text{O}$  (100mL) 稀释, 用水 (3×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (100% 己烷), 得到标题化合物 (3.0g, 16.70mmol)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10 (s, 3H),



2. 17(s, 3H), 6. 85(s, 1H)。

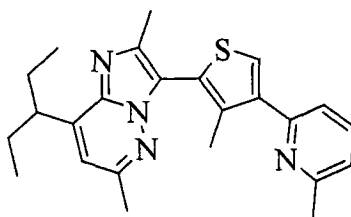
[0773] B. 3-(3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪和 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3,4,3',4'-四甲基-[2,2']联噻吩-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0774] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.30g, 10.58mmol)、2-溴-3,4-二甲基-噻吩 (3.03g, 15.88mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.24g, 22.23mmol) 的 DMF (50mL) 溶液用  $\text{N}_2$  脱气 20 分钟。加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.48g, 0.053mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.56g, 0.21mmol), 将溶液在 120℃ 下加热过夜。将溶液用 EtOAc (200mL) 稀释, 用水 (3×200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10%–15% EtOAc/己烷梯度), 得到 2.04g 褐色的油状物, 通过色谱处理 (50×250 C18 Symmetry 柱, 30–70% 水:0.1% TFA/ACN 梯度), 得到标题化合物 (0.41g, 1.25mmol, 12%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73–1.94(m, 4H), 2.00(s, 3H), 2.24(d,  $J = 1.0\text{Hz}$ , 3H), 2.45(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.29–3.38(m, 1H), 6.65(s, 1H), 7.10(s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 328.5; 实测值: 328.3。

[0775] 实施例 121。

[0776] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0777]

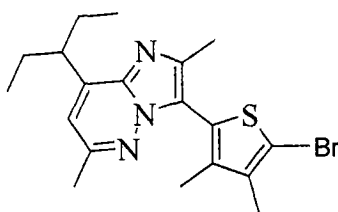


[0778] 向含有 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (见下) (0.25g, 0.64mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.023g, 0.032mmol) 的烧瓶加入 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (2.5mL, 1.27mmol)。将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (25mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (15%–20% EtOAc 梯度), 通过色谱处理 (50×250 C18 Symmetry 柱, 10–70% 水:0.1% TFA/ACN:0.1% TFA 梯度)。将残留物溶于  $\text{Et}_2\text{O}$  (20mL), 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (15mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.066g, 1.57mmol, 31%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73–1.91(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.61(s, 3H), 3.29–3.38(m, 1H), 6.66(s, 1H), 7.09(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.43(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.54(dd,  $J = 7.5, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72(s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 405.2; 实测值: 405.3。

[0779] 实施例 122。

[0780] 3-(5-溴-3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0781]

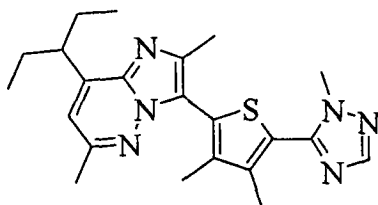


[0782] 向 3-(3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b] 咕嗪 (0.41g, 1.25mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30mL) 溶液加入 NBS (0.23g, 1.32mmol)。将溶液搅拌 1 小时,用  $\text{Et}_2\text{O}$  (100mL) 稀释,用水 (3×100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,浓缩,得到标题化合物 (0.41g, 1.01mmol, 80%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H), 1.72-1.94 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 6.67 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{BrN}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  理论值: 407.4; 实测值: 407.3。

[0783] 实施例 123。

[0784] 3-[3,4-二甲基-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b] 咕嗪的制备。

[0785]

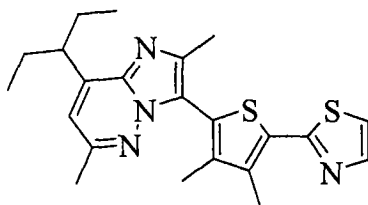


[0786] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 1-甲基-1,2,4-三唑 (0.056mL, 0.74mmol) 的 THF (2mL) 溶液加入 1.6M  $n\text{-BuLi}$  的己烷溶液 (0.46mL, 0.74mmol)。使溶液升温至环境温度,搅拌 30 分钟。将溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ ,加入 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (4.70mL, 2.33mmol),使溶液升温至环境温度,搅拌 30 分钟。加入 3-(5-溴-3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b] 咕嗪 (0.10g, 0.25mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.009g, 0.012mmol),将溶液在  $65^\circ\text{C}$  下加热过夜,用  $\text{EtOAc}$  (25mL) 稀释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20mL) 洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -60%  $\text{EtOAc}$ /己烷梯度),继之以二次通过 ISCO 柱色谱纯化 (100%  $\text{Et}_2\text{O}$ ),得到标题化合物 (0.07g, 0.17mmol, 70%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.92 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 8.00 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  理论值: 409.6; 实测值: 409.2。

[0787] 实施例 124。

[0788] 3-(3,4-二甲基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b] 咕嗪的制备。

[0789]



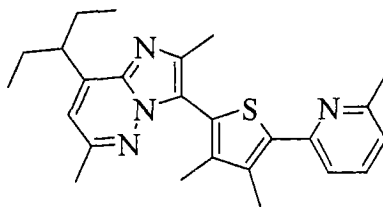
[0790] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 3-(5-溴-3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲

基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.10g,0.25mmol)的THF(1mL)溶液加入1.6M n-BuLi(0.16mL)。将溶液搅拌45分钟,加入0.5M ZnCl<sub>2</sub>的THF溶液(0.52mL,0.26mmol)。使溶液升温至环境温度,搅拌30分钟。加入2-溴-噻吩(0.044mL,0.49mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.009g,0.012mmol),将溶液在65℃下加热过夜,用EtOAc(25mL)稀释,用饱和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(15%-20% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(6.1mg,0.015mmol,6%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.07(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.29-3.39(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.35(d, J = 3.1Hz, 1H), 7.86(d, J = 3.1Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 理论值:411.6;实测值:411.2。

[0791] 实施例125。

[0792] 3-[3,4-二甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0793]

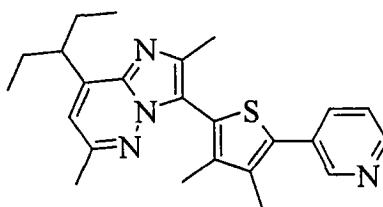


[0794] 向含有3-(5-溴-3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.10g,0.25mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(9mg,0.012mmol)的烧瓶加入0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的THF溶液(0.98mL,0.49mmol)。将溶液在65℃下加热过夜,用EtOAc(30mL)稀释,用饱和NH<sub>4</sub>Cl(30mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(15%-30% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(0.029g,0.069mmol,29%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.92(m, 4H), 2.04(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.59(s, 3H), 3.29-3.38(m, 1H), 6.66(s, 1H), 7.04(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.37(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.60(d, J = 8.0, 7.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值:419.6;实测值:419.4。

[0795] 实施例126。

[0796] 3-[3,4-二甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0797]



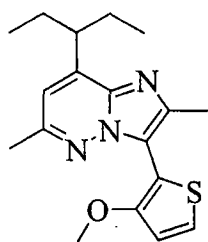
[0798] 向-78℃的3-碘-吡啶(0.15g,0.74mmol)和0.5M ZnCl<sub>2</sub>的THF溶液(1.5mL,0.75mmol)加入t-BuLi(0.88mL,1.49mmol)。使浆液升温至环境温度,搅拌30分钟。加入3-(5-溴-3,4-二甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.10g,0.25mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.014g,0.012mmol),将溶液在环境温度下搅拌

2 天,用 EtOAc(35mL) 稀释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30mL) 洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (20% -30% EtOAc/ 己烷梯度),得到标题化合物 (6.1mg, 0.015mmol, 6%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.88(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.07(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.49(s, 3H), 2.53(s, 3H), 3.30-3.39(m, 1H), 6.68(s, 1H), 7.36(dd,  $J = 8.0, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 8.57(d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.79(d,  $J = 0.9\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:405.6;实测值:405.2。

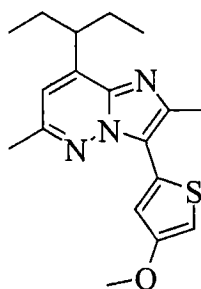
[0799] 实施例 127 和 128。

[0800] 8-(1-乙基-丙基)-3-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪和 8-(1-乙基-丙基)-3-(4-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0801]



**Ex. 127.**



**Ex. 128.**

[0802] 向 3-甲氧基-噻吩 (2.19g, 19.14mmol) 的  $\text{Et}_2\text{O}$  (50mL) 溶液加入 1.6Mn-BuLi (12.20mL, 19.46mmol)。将溶液在回流下加热 30 分钟,冷却至环境温度。加入 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  (38.9mL, 19.5mmol) 的 THF (50mL) 溶液,将溶液搅拌 30 分钟。加入 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (2.0g, 6.38mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.23g, 0.032mmol), 将溶液在  $65^\circ\text{C}$  下加热 4 小时,用 EtOAc (250mL) 稀释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (250mL) 洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (10% -25% EtOAc/ 己烷梯度),分别得到标题化合物 (1.50g, 4.55mmol, 71%) 和 (0.23g, 0.70mmol, 11%)。

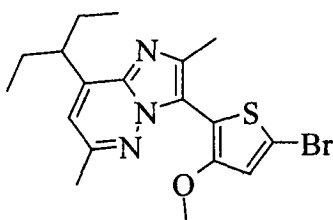
[0803] 实施例 127:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.83(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.71-1.89(m, 4H), 2.59(s, 3H), 2.70(s, 3H), 3.26-3.35(m, 1H), 3.86(s, 3H), 6.32(d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 6.67(s, 1H), 7.41(d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:330.5;实测值:330.3。

[0804] 实施例 128:  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.84(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.71-1.88(m, 4H), 2.47(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.26-3.35(m, 1H), 3.84(s, 3H), 6.62(s, 1H), 6.96(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.39(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值:330.5;实测值:330.3。

[0805] 实施例 129。

[0806] 3-(5-溴-3-甲氧基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0807]

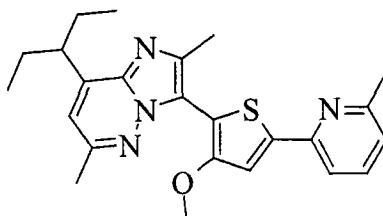


[0808] 向 8-(1-乙基-丙基)-3-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.78g, 2.37mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) 溶液加入 NBS (0.44g, 2.49mmol)。将溶液搅拌 1 小时,用水洗涤 ( $3 \times 10\text{mL}$ ),浓缩,通过 ISCO 柱色谱纯化 (5% -15% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物 (0.87g, 2.13mmol, 90%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.97 (s, 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{OS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  理论值:408.1;实测值:408.3。

[0809] 实施例 130。

[0810] 8-(1-乙基-丙基)-3-[3-甲氧基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0811]

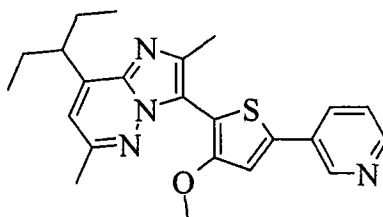


[0812] 向含有 3-(5-溴-3-甲氧基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.20g, 0.49mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (0.018g, 0.024mmol) 的烧瓶加入 0.5M 6-甲基-2-吡啶基溴化锌的 THF 溶液 (3.0mL, 1.47mmol)。将溶液在  $65^\circ\text{C}$  下加热过夜,用 EtOAc (30mL) 稀释,用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 洗涤,用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物 (0.066g, 1.57mmol, 31%)。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.71-1.89 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.26-3.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J = 7.4, 7.7\text{Hz}$ , 1H)。LC/MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{OS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  理论值:421.6;实测值:422.4。

[0813] 实施例 131。

[0814] 8-(1-乙基-丙基)-3-(3-甲氧基-5-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0815]



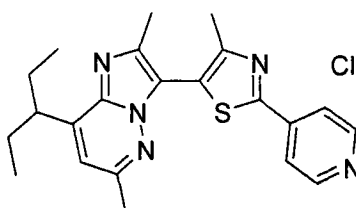
[0816] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 3-碘-吡啶 (0.32g, 1.56mmol) 和 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (3.20mL, 1.59mmol) 加入  $t\text{-BuLi}$  (2.27mL, 3.85mmol)。使溶液升温至环境温度,搅拌 30 分钟。加入

3-(5-溴-3-甲氧基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.26g, 0.64mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.037g, 0.032mmol),将溶液在50℃下加热1小时,冷却至环境温度,搅拌过夜。将溶液用EtOAc(30mL)稀释,用饱和NH<sub>4</sub>Cl(2×30mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO柱色谱纯化(20%-50% EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物(0.16g, 0.39mmol, 61%)。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.91(m, 4H), 2.52(s, 3H), 2.55(s, 3H), 3.28-3.38(m, 1H), 3.93, (3H), 6.67(s, 1H), 7.26(d, J = 3.5Hz, 1H), 7.31-7.36(m, 1H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.55(d, J = 4.5Hz, 1H), 8.92(d, J = 1.8Hz, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OS(M+H)<sup>+</sup>理论值:407.6;实测值:407.4。

[0817] 实施例 132.

[0818] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-2-吡啶-4-基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐的制备。

[0819]

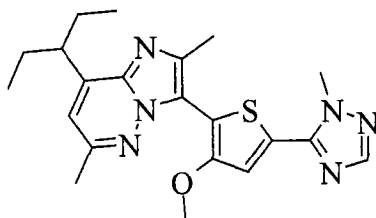


[0820] 将3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(500mg, 1.27mmol)、4-吡啶代硼酸(500mg, 4mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(100mg, 0.08mmol)、甲苯(2mL)、MeOH(1mL)与K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2M水溶液, 3.5mL)的混合物在100℃下加热18小时。加入乙酸乙酯(20mL),分离有机层,用硫酸镁干燥,过滤,在真空中浓缩。经由硅胶色谱进行纯化,使用己烷与乙酸乙酯的3:1混合物洗脱,得到标题化合物的游离胺(200mg, 40%)。将纯化产物溶于乙酸乙酯,加入新鲜制备的氯化氢溶液(0.5M乙酸乙酯溶液, 2mL)。在真空中除去溶剂,得到标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>), δ 8.2(m, 2H); 7.05(m, 2H); 6.55(s, 1H); 3.24(m, 1H); 2.43(s, 3H); 2.40(s, 3H); 2.33(s, 3H); 1.76(m, 4H); 0.80(t, 6H)ppm。MS/ES<sup>+</sup> = 391(100%, M+1)。

[0821] 实施例 133.

[0822] 8-(1-乙基-丙基)-3-[3-甲氧基-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0823]



[0824] A. 5-溴-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑。

[0825] 向-78℃的1-甲基-1H-[1,2,4]三唑(1.0mL, 13.20mmol)的THF(100mL)溶液加入1.6M n-BuLi(8.70mL, 13.86mmol)。45分钟后加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氟-乙烷(1.76mL, 14.52mmol),使溶液升温至环境温度,搅拌2小时。将溶液用EtOAc(200mL)稀释,用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,得到标题化合物(1.37g,

8.46mmol, 64%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82(s, 3H), 7.78(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 162.0; 实测值: 161.9。

[0826] B. 8-(1-乙基-丙基)-3-(5-碘-3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0827] 向 8-(1-乙基-丙基)-3-(3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.75g, 2.28mmol) 的 CH<sub>3</sub>CN(10mL) 溶液加入 NIS(0.54g, 2.39mmol)。将溶液搅拌过夜, 浓缩, 用 EtOAc(30mL) 稀释, 用水(30mL)、饱和 NH<sub>4</sub>Cl(30mL)、20% (NaHSO<sub>3</sub>)(30mL)、盐水(30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物(0.91g, 2.00mmol, 88%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.71-1.89(m, 4H), 2.46(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.25-3.35(m, 1H), 3.83(s, 3H), 6.64(s, 1H), 7.12(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>3</sub>OS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 456.4; 实测值: 456.0。

[0828] C. 5-溴-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑。

[0829] 向 -78℃ 的 1-甲基-1H-[1,2,4]三唑(1.0mL, 13.20mmol) 的 THF(100mL) 溶液加入 1.6M n-BuLi(8.70mL, 13.86mmol)。45 分钟后加入 1,2-二溴-1,1,2,2-四氟-乙烷(1.76mL, 14.52mmol), 使溶液升温至环境温度, 搅拌 2 小时。将溶液用 EtOAc(200mL) 稀释, 用水(150mL)、盐水(150mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物(1.37g, 8.46mmol, 64%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82(s, 3H), 7.78(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>BrN<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 162.0; 实测值: 161.9。

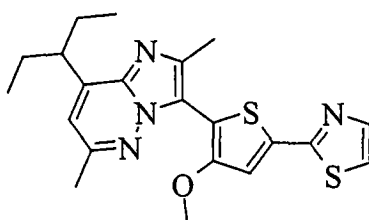
[0830] D. 8-(1-乙基-丙基)-3-[3-甲氧基-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[0831] 向 0.05g/mL Reike<sup>®</sup> Zn 的 THF 浆液(2.8mL, 2.11mmol) 加入 5-溴-1-甲基-1H-[1,2,4]三唑和 THF(2mL)。将溶液在 65℃ 下加热 1 小时, 冷却至环境温度, 使过量的 Zn 沉降 1 小时。将溶液转移至含有 8-(1-乙基-丙基)-3-(5-碘-3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.32g, 0.70mmol) 和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.041g, 0.035mmol) 的烧瓶。将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc(30mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl(30mL) 洗涤。水相用 EtOAc(20mL) 萃取。合并有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化(20% -65% EtOAc/ 己烷梯度), 继之以 ISCO 柱色谱纯化(100% Et<sub>2</sub>O), 得到标题化合物(0.19g, 0.46mmol, 62%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.91(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.26-3.37(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.15(s, 3H), 6.67(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.89(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>OS(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 411.5; 实测值: 411.3。

[0832] 实施例 134。

[0833] 8-(1-乙基-丙基)-3-(3-甲氧基-5-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0834]

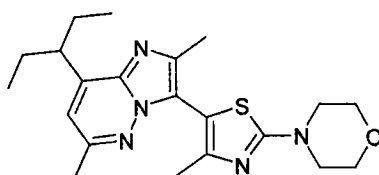


[0835] 向含有 8-(1-乙基-丙基)-3-(5-碘-3-甲氧基-噻吩-2-基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.45g, 0.99mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.057g, 0.078mmol) 的烧瓶加入 0.5M 2-噻唑基溴化锌溶液 (9.9mL, 4.94mmol)。将溶液在 65°C 下加热过夜, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (50mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 柱色谱纯化 (15% -20% EtOAc/ 己烷梯度), 得到标题化合物 (0.29g, 0.70mmol, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.90 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 7.28 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.80 (d, J = 3.3Hz, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 413.6; 实测值: 414.3。

[0836] 实施例 135。

[0837] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0838]



[0839] 将 110mg 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.28mmol) 和 122mg 吗啉 (1.4mmol) 溶于 3.0mL THF, 加入 182mg 碳酸铯 (0.56mmol)。将混合物置于带有特富龙® 帽的 4mL 小瓶中, 在 110°C 下加热过夜。将反应混合物浓缩, 装上硅胶柱色谱柱, 以己烷: EtOAc = 3:1 为洗脱剂, 得到 98mg 标题化合物 (88%)。质谱 (m/e): 400 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 (s, 1H), 3.87 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.56 (t, 4H, J = 4.8Hz), 3.35 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, J = 7.6Hz)。

[0840] 基本上如实施例 135 所述制备下列化合物, 使用 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪和所指定的胺:

[0841]

Ex	名称	胺	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ	MS (实测值) (M+1)
136.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-甲胺	2M 甲基-胺 / THF	6.71 (s, 1H), 5.44 (s, NH), 3.35 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.6Hz, 6H)。	344



137.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-二甲胺	2M 二甲基-胺 /THF	6.70(s,1H),3.36(m,1H), 3.17(s,6H),2.56(s,3H),2.46 (s,3H),2.19(s,3H),1.85(m, 4H),0.90(t,J=7.3Hz,6H)。	358
138.	N-乙基-N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-甲胺	N-甲基-乙胺	6.70(s,1H),3.59(q,J=7.6 Hz,2H),3.37(m,1H),3.15 (s,3H),2.57(s,3H),2.48(s, 3H),2.19(s,3H),1.85(m, 4H),1.30(t,J=7.5Hz,2H), 0.90(t,J=7.1Hz,6H)。	372
139.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-二乙胺	二乙基-胺	6.71(s,1H),3.56(q,J=7.1 Hz,4H),3.35(m,1H),2.56 (s,3H),2.47(s,3H),2.18(s, 3H),1.85(m,4H),1.30(t,J= 7.3 Hz,6H),0.90(t,J=7.3 Hz,6H)。	386
140.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-(呋喃-2-基)甲胺	N-甲基-(呋喃-2-基)-甲胺	7.44(s,1H),6.69(s,1H),6.38 (s,2H),4.72(s,2H),3.36(m, 1H),3.14(s,3H),2.57(s, 3H),2.48(s,3H),2.20(s, 3H),1.85(m,4H),0.90(t,J= 7.4Hz,6H)。	424
	基)-甲胺		7.4Hz,6H)。	

[0842]

141.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}硫吗啉	硫吗啉	6.71 (s, 1H), 3.92 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 2.80 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2Hz, 6H)。	416
142	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-(2-甲氧基-乙基)-胺	2-甲氧基-乙胺	6.71 (s, 1H), 5.90 (s, NH), 3.66 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.56 (t, J = 4.6Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2Hz, 6H)。	388
143	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-异丙基-胺	异丙基-胺	6.69 (s, 1H), 5.15 (s, NH), 3.74 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.35 (d, J = 5.4Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.4Hz, 6H)。	372
144.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吡咯烷	吡咯烷	6.68 (s, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (m, 4H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.6Hz, 6H)。	384

145.	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-正丙胺	正丙基-胺	6.70 (s, 1H), 5.21 (s, NH), 3.39 (t, J = 7.2Hz, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.05 (t, J =	372
			7.3Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。	
146	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-苄胺	苄基-胺	7.47-7.23 (m, 5H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, NH), 6.70 (s, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.2Hz, 6H)。	420
147	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-乙胺	N-(2-甲氧基-乙基)-乙胺		416

[0843]

148	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-(2-甲氧基-乙基)-正丙胺	N-(2-甲氧基乙基)-正丙基-胺	6.69(s, 1H), 3.72(m, 4H), 3.47(t, J = 7.4Hz, 2H), 3.42(s, 3H), 3.36(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.87(m, 6H), 0.99(t, J = 7.2Hz, 3H), 0.91(t, J = 7.5 Hz, 6H)。	430
149	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-哌啶	哌啶	6.68(s, 1H), 3.53(t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.36(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.86(m, 4H), 1.71(m, 6H), 0.90(t, J = 7.4Hz, 6H)。	398
150	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}	3-氨基-戊烷	6.70(s, 1H), 5.24(s, NH), 3.32(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.94(s, 3H), 1.85(m, 4H), 1.72(m, 2H), 1.60	400

[0844]

	基}-3-戊胺		(m, 2H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 6H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。		
151	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-环-丙胺	环-丙胺	6.70 (s, 1H), 6.51 (s, NH), 3.35 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 0.82 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)。	370	
152	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-烯丙胺	烯丙胺	6.70 (s, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.60 (s, NH), 5.38 (dd, J = 1.3, 17.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, J = 1.2, 10.3 Hz, 1H), 4.0 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.91 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。	370	

153	N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-1,2,3,6-四氢-吡啶	1,2,3,6-四氢-吡啶	6.70 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.02 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。	396
154	N-乙基-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-正丙胺	N-乙基-正丙胺	6.69 (s, 1H), 3.58 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.30 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 6.9	400

[0845]

				Hz, 3H), 0.91 (t, J = 7.5Hz, 6H)。	
155	N-甲基-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-正丙胺	N-甲基-正丙胺		6.68(s, 1H), 3.46(t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.35(m, 1H), 3.16(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.80(m, 2H), 1.00(t, J = 7.7Hz, 3H), 0.91(t, J = 7.1Hz, 6H)。	386
156	N-甲基-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-异丙胺	N-甲基-2-丙基-胺		6.70(s, 1H), 4.40(m, 1H), 3.36(m, 1H), 2.99(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.85(m, 4H), 1.29(d, J = 6.4Hz, 6H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 6H)。	386
157	N-甲基-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-2-丙炔-1-胺	N-甲基-2-丙炔-1-胺		6.70(s, 1H), 4.40(d, J = 2.5 Hz, 2H), 3.35(m, 1H), 3.17(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.34(m, 1H), 2.19(s, 3H), 1.85(m, 4H), 0.90(t, J = 7.1Hz, 6H)。	382

158	N-甲基-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻嗪-2-基]-3-氨基-丙腈	N-甲基-3-氨基-丙腈	6.71 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.9 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。	397
159	N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻嗪-2-基]	环-丙基-甲基-胺	6.68 (s, 1H), 5.35 (s, NH), 3.34 (m, 1H), 3.19 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.86 (m,	384

[0846]



	基}-环丙基-甲胺		4H), 1.19(m, 1H), 0.91(t, J = 7.1Hz, 6H), 0.61(m, 2H), 0.31(m, 2H)。	
160	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-(2-甲基)-乙胺	2-甲基-乙胺	6.72(s, 1H), 5.58(s, NH), 3.58(m, 2H), 3.35(m, J = 7.3, 14.4, 1H), 2.85(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.17(s, 6H), 1.85(m, 4H), 0.90(t, J = 6.7 Hz, 6H)。	404
161	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-[[1,3]二氧环戊烷-2-基-甲基]-胺	N-[[1,3]二氧环戊烷-2-基-甲基]-胺	6.72(s, 1H), 5.22(m, 1H), 4.05(m, 2H), 3.94(m, 2H), 3.73(d, J = 4.5Hz, 2H), 3.35(m, J = 6.6, 14.1Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 2.56(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.84(m, 4H), 0.91(t, J = 7.1Hz, 6H)。	430

162	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-甲基-2-丙烯-1-基-胺	N-甲基-2-丙烯-1-基-胺	6.71 (s, 1H), 5.93 (m, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.16 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。	384
163	(R)-N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-(四氢呋喃-2-基)甲基-胺	(R)-(四氢呋喃-2-基)甲基-胺	6.70 (s, 1H), 5.44 (s, NH), 4.20 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。	414

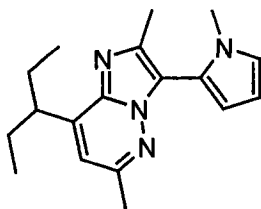
[0847]

164	(S)-N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺	(S)-(四氢-呋喃-2-基甲基)-胺	6. 69(s, 1H), 5. 45(s, NH), 4. 20(m, 1H), 3. 94(m, 1H), 3. 84(m, 1H), 3. 59(m, 1H), 3. 34(m, 2H), 2. 57(s, 3H), 2. 47(s, 3H), 2. 17(s, 3H), 2. 08(m, 1H), 1. 98(m, 2H), 1. 85(m, 4H), 1. 73(m, 1H), 0. 90(t, J = 7. 2Hz, 6H)。	414
165	N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-(2-甲氧基乙基)-胺	N-甲基-2-甲氧基-乙基-胺	6. 70(s, 1H), 3. 74(t, J = 4. 2 Hz, 2H), 3. 71(t, J = 4. 1Hz, 2H), 3. 43(s, 3H), 3. 37(m, 1H), 3. 22(s, 3H), 2. 57(s, 3H), 2. 47(s, 3H), 2. 18(s, 3H), 1. 85(m, 4H), 0. 90(t, J = 7. 1Hz, 6H)。	402

166	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-甲基-苄胺	N-甲基-苄基-胺	7.43-7.32(m,5H),6.69(s,1H),4.76(s,2H),3.35(m,1H),3.10(s,3H),2.57(s,3H),2.48(s,3H),2.21(s,3H),1.85(m,4H),0.91(t,J=7.3Hz,6H)。	434
167	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-乙基-苄胺	N-乙基-苄基-胺	7.41-7.31(m,5H),6.68(s,1H),4.76(s,2H),3.54(q,J=7.3,2H),3.36(m,1H),2.56(s,3H),2.49(s,3H),2.20(s,3H),1.85(m,4H),1.26(t,J=7.2Hz,3H),0.91(t,J=7.1Hz,6H)。	448
168	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}	1-甲氧基-2-氨基-丁烷		416

[0848]



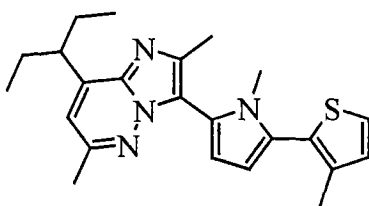


[0852] 将 N-甲基吡咯 (Aldrich, 800  $\mu$ L, 9.0mmol) 的 THF 溶液 (10mL) 在  $N_2$  下冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 然后用 tert-BuLi (1.7M 戊烷溶液, 5.3mL, 9.0mmol) 处理。使溶液升温至室温达 30 分钟, 然后冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 用  $ZnCl_2$  (Aldrich, 0.5M THF 溶液, 18mL, 9.0mmol) 处理。使所得混合物升温至室温, 用含有 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (1.02gm, 3.0mmol) 和  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  配合物 (Aldrich, 140mg, 0.17mmol) 的 THF 浆液 (5mL) 处理。将混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  过夜, 然后倒入饱和  $NH_4Cl$  水溶液 (50mL) 中, 用二乙醚 (75mL) 萃取。将有机萃取液用盐水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物 (407.5mg, 46% 收率), 为油状物。ES-MS (m/z) :  $C_{18}H_{24}N_4$  理论值 296.20 ; 实测值 297.5 (M+H) $^{+1}H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  6.86 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.32-6.28 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.35 (br s, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.87-1.75 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.0Hz, 6H)。

[0853] 实施例 172。

[0854] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[1-甲基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-基]-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[0855]



[0856] A. 3-(5-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪。

[0857] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (414mg, 1.40mmol) 的 THF 溶液 (10mL) 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 用 NBS (250mg, 1.40mmol) 的 THF 溶液处理。在 5min 内, 将反应混合物用饱和  $Na_2SO_3$  (1mL) 处理, 然后浓缩。将所得残留物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 50% 饱和  $Na_2SO_3$  水溶液洗涤 (2 $\times$ 50mL)。将有机萃取液用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物 (374mg, 71% 收率), 为固体。ES-MS (m/z) :  $C_{18}H_{23}BrN_4$  理论值 374.11 ; 实测值 375 (M+H) $^{+1}H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  6.67 (s, 1H), 6.33 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.30 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.36 (br s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3Hz, 6H)。

[0858] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[1-甲基-5-(3-甲基-噻吩-2-基)-1H-吡咯-2-基]-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪。

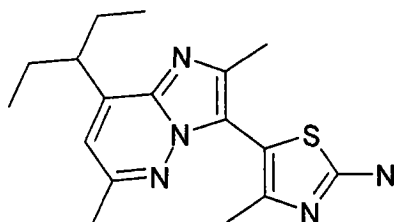
[0859] 将 3-(5-溴-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (143mg, 0.38mmol) 和  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  配合物 (Aldrich, 19mg, 0.023mmol)

的 THF 浆液 (5mL) 用 3-甲基-2-噻吩基溴化锌 (Aldrich, 0.5M THF 溶液, 3.8mL, 1.9mmol) 处理, 然后加热至 60°C 达 1hr。将所得混合物倒入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25mL) 中, 用二乙醚 (35mL) 萃取。将有机萃取液用  $\text{NaCl}$  水溶液洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱产物。产物经过二次快速色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 12% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱产物。根据 MS 分析的判断, 仅收集含有纯的所需产物的级分, 得到标题化合物 (82.6mg, 55% 收率), 为油状物。ES-MS (m/z):  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$  理论值: 392.20; 实测值 393.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (d, J = 5.3Hz, 1H), 6.96 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.39 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.37 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

[0860] 实施例 173。

[0861] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基胺的制备。

[0862]

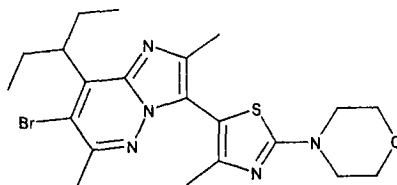


[0863] 将 50mg 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.13mmol) 和 10mg 氧化亚铜加入到 3mL 2M  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液中, 用特富龙® 帽盖住小瓶, 在 130°C 下加热过夜。将反应混合物在  $\text{N}_2$  气下浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt : 2M  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液 = 20 : 20 : 1), 得到 22mg 标题化合物。收率 54%: 质谱 (m/e): 330 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 6.72 (s, 1H), 5.24 (br, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, J = 7.4Hz)。

[0864] 实施例 174。

[0865] N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[0866]



[0867] A. 7-溴-3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪。

[0868] 将 547mg 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-甲基-噻唑-5-基)-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (1.74mmol) 和 341mg NBS (1.92mmol) 溶于 20mL  $\text{CHCl}_3$ , 在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、饱和  $\text{NaCl}$  洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 8 : 1), 得到 218mg 标题化合物。收率 27%。质谱 (m/e): 473 (M+1);

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :3.44(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.03(m, 4H), 0.90(m, 6H)。

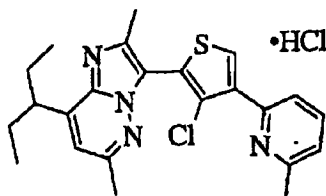
[0869] B.N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吗啉。

[0870] 将72mg 7-溴-3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.15mmol)、66mg 吗啉(0.76mmol)和97mg 碳酸铯(0.3mmol)置于含有3mL无水THF的4mL小瓶中。用特富龙帽<sup>®</sup>盖住小瓶,在100℃下加热过夜。将反应混合物浓缩,装上硅胶色谱柱(己烷:AcOEt = 3:1),得到30mg 标题化合物。收率42%。质谱(m/e):479(M+1); $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :3.87(t, 4H, J = 5.0Hz), 3.55(t, 4H, J = 5.0Hz), 3.45(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.40(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.01(m, 2H), 0.88(t, 6H, J = 7.3Hz)。

[0871] 实施例 175。

[0872] 3-[3-氯-4-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的制备。

[0873]



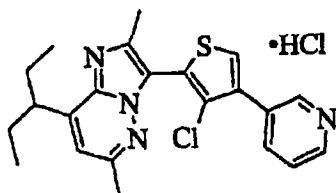
[0874] 将 Reike<sup>®</sup> Zn(0.5g/mL THF 溶液(1.9mL, 1.45mmol))加入到含有3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.30g, 0.73mmol)的烧瓶中。将浆液在65℃下加热1小时,置于冰箱中达5分钟,将所得溶液转移至含有2-溴-6-甲基-吡啶(0.12g, 0.73mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.018g, 0.024mmol)的烧瓶。将反应物在65℃下加热过夜,用乙酸乙酯(20mL)稀释,用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液(15mL)洗涤。将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。残留物经过硅胶色谱纯化,使用己烷和乙酸乙酯梯度洗脱。将所得产物溶于二氯甲烷(5mL),用1M HCl的EtOH溶液(0.35mL, 0.35mmol)处理,浓缩。使残留物从乙酸乙酯和己烷中重结晶,得到标题化合物(0.033g, 0.072mmol, 11%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.95(t, J = 7.3Hz, 6H), 1.73-2.02(m, 4H), 2.68(s, 3H), 2.81(s, 3H), 3.21(s, 3H), 3.88-3.98(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.65(d, J = 7.5Hz, 1H), 8.09(d, J = 7.5Hz, 1H), 8.33(dd, J = 7.5, 7.1Hz, 1H), 9.26(s, 1H) ppm。LC/MS(m/z):C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值:424.2;实测值:424.2。

[0875] 实施例 176。

[0876] 3-(3-氯-4-吡啶-3-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的制备。

[0877]



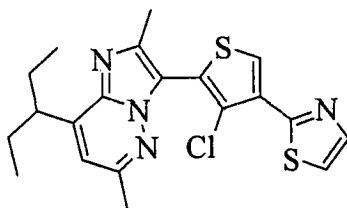


[0878] 利用类似于实施例 175 的方法,从 3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.40g, 0.97mmol)、Reike<sup>®</sup> Zn (0.5g/mL THF 溶液, 2.5mL, 1.94mmol)、3-碘-吡啶 (0.30g, 1.45mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.035g, 0.048mmol) 和 1M HCl 的 EtOH 溶液 (0.61mL, 0.61mmol) 得到标题化合物 (0.076g, 0.17mmol, 18%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.95(t, J = 7.0Hz, 6H), 1.71-1.88(m, 2H), 1.88-2.01(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.81(s, 3H), 3.85-3.96(m, 1H), 5.28(s, 1H), 7.27(bs, 1H), 8.09(bs, 1H), 8.23(bs, 1H), 8.70(bs, 1H), 8.89(bs, 1H), 9.18(bs, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>C<sub>12</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 411.1; 实测值: 411.2。

[0879] 实施例 177.

[0880] 3-(3-氯-4-噻唑-2-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0881]

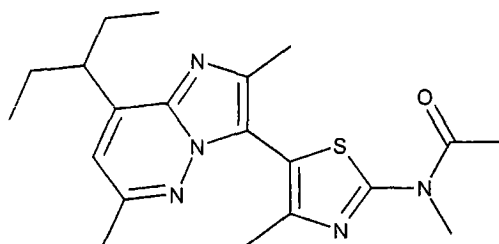


[0882] 利用类似于实施例 175 的方法,从 3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.61mmol)、Reike<sup>®</sup> Zn (0.5g/mL THF 溶液, 1.6mL, 1.21mmol)、2-溴-噻唑 (0.11mL, 1.21mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.022g, 0.030mmol) 得到标题化合物 (0.012g, 0.29mmol, 6.8%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.89(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.94(m, 4H), 2.52(s, 6H), 3.27-3.43(m, 1H), 6.73(s, 1H), 7.43(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.94(d, J = 3.3Hz, 1H), 8.30(s, 1H) ppm。LC/MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 417.1; 实测值: 417.2。

[0883] 实施例 178.

[0884] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-甲基-乙酰胺的制备。

[0885]



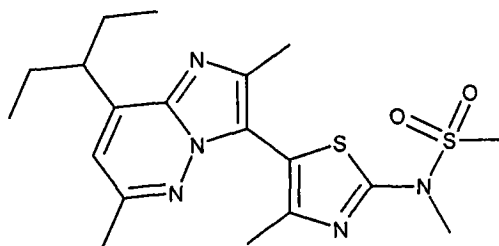
[0886] 将 60mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪

嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-甲胺 (0.17mmol) 和 86mg 三乙胺 (0.85mmol) 溶于 3.0mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 加入 16mg 乙酰氯 (0.2mmol)。用特富龙® 帽盖住小瓶, 在室温下振摇 2h。将反应混合物浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3:1 和己烷: AcOEt = 2:1), 得到 33.8mg 标题化合物。收率 50%; 质谱 (m/e): 386 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t, 6H, J = 7.4Hz)。

[0887] 实施例 179.

[0888] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-甲磺酰基-甲胺的制备。

[0889]

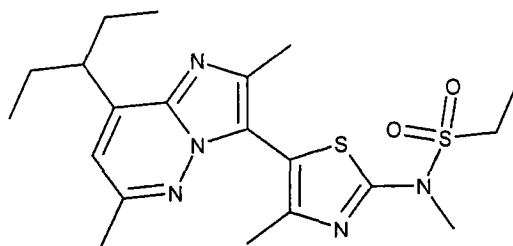


[0890] 将 60mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-甲胺 (0.17mmol) 和 86mg 三乙胺 (0.85mmol) 溶于 3.0mLCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 加入 23mg 甲磺酰氯 (0.2mmol)。用特富龙® 帽盖住小瓶, 在室温下振摇 2h。将反应混合物浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 2:1), 得到 53.8mg 标题化合物。收率 75%。质谱 (m/e): 422 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.96 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, J = 7.4Hz)。

[0891] 实施例 180.

[0892] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-乙磺酰基-甲胺的制备。

[0893]



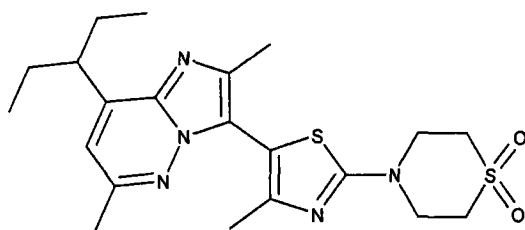
[0894] 借助类似于实施例 178 的方法制备标题化合物, 采用 50mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-甲胺 (0.15mmol)、51mg 三乙胺 (0.5mmol) 和 39mg 乙磺酰氯 (0.3mmol)。48.9mg, 收率 75%: 质谱 (m/e): 436 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.73 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (q, 2H, J = 7.4Hz), 3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.46 (t, 3H, J = 7.4Hz), 0.90 (t, 6H, J = 7.5Hz)。

[0895] 实施例 181.

[0896] 3-[2-(1,1-二氧化-硫吗啉-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙

基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0897]

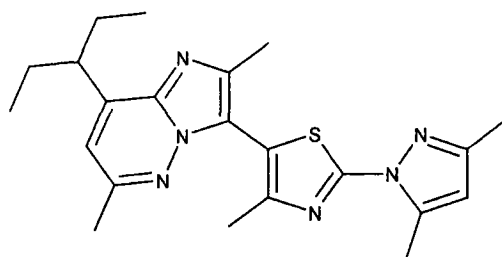


[0898] 将 60mg N-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]硫吗啉 (0.14mmol) 溶于 3mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 加入 62mg mCPBA (0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30min。将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 用饱和  $\text{NaHCO}_3$  和饱和  $\text{NaCl}$  洗涤。分离有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷:  $\text{AcOEt}$ : 2M  $\text{NH}_3$  的  $\text{MeOH}$  溶液 = 10 : 3 : 1), 得到 20.3mg 标题化合物。收率 33%: 质谱 (m/e): 448 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ : 6.72 (s, 1H), 4.16 (t, J = 4.7Hz, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.23 (t, J = 5.2Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.1Hz, 6H)。

[0899] 实施例 182。

[0900] 3-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0901]



[0902] A. {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-胍。

[0903] 使用胍, 基本上如实施例 135 所述制备标题化合物。MS 实测值 (M+1) 345。

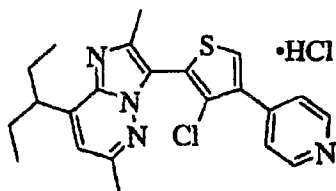
[0904] B. 3-[2-(3,5-二甲基-吡唑-1-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0905] 将 28mg {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-胍 (0.08mmol) 和 80mg 2,4-戊烷二酮 (0.8mmol) 溶于 1.0mL  $\text{AcOH}$ , 在  $100^\circ\text{C}$  下加热 2h。将反应混合物浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷:  $\text{AcOEt}$  = 5 : 1), 得到 23mg 标题化合物。收率 70%: 质谱 (m/e): 409 (M+1)。6.72 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.36 (m, J = 7.1, 14.1Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

[0906] 实施例 183。

[0907] 3-(3-氯-4-吡啶-4-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐的制备。

[0908]

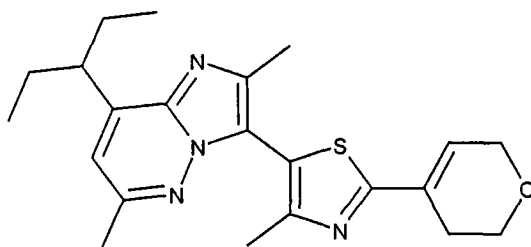


[0909] 将 3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.25g, 0.61mmol)、4-吡啶基-代硼酸 (0.82, 0.67mmol)、2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (0.5mL, 0.91mmol) 的 n-PrOH (2.5mL) 溶液用氮脱气 10 分钟。加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.0027g, 0.012mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.0095g, 0.036mmol), 将溶液在  $90^\circ\text{C}$  下加热过夜。将溶液用乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 用 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液 (30mL) 洗涤。将有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (20% -30% EtOAc 梯度)。将所得产物溶于二氯甲烷 (5mL), 用 1M HCl 的 EtOH 溶液 (0.35mL, 0.35mmol) 处理, 浓缩。使残留物从乙腈和乙酸乙酯中结晶, 得到标题化合物 (0.15g, 0.34mmol, 56%)。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ,  $\delta$  0.95 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.73-1.88 (m, 2H), 1.89-2.04 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.87-3.97 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 3H), 8.95 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H) ppm。LC/MS(m/z):  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 411.1; 实测值: 411.2。

[0910] 实施例 184。

[0911] 3-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[0912]



[0913] A. 4-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-四氢-吡喃-4-醇。

[0914] 将 370mg 3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.93mmol) 溶于 10mL 无水 THF, 冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。加入 0.6mL n-BuLi 的 2.0M 己烷溶液 (1.2mmol), 在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌 30min。加入 141mg 四氢-4H-吡喃-4-酮 (1.41mmol), 在  $-78^\circ\text{C}$  下搅拌 2h。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt: 2M  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液 = 10:3:1), 得到 152mg 标题化合物。收率 40%。: 质谱 (m/e): 415 (M+1)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  6.74 (s, 1H), 3.99 (t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 4H), 3.97 (t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 4H), 3.35 (m, 1H), 3.20 (s, 0H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 6H)。

[0915] B. 3-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

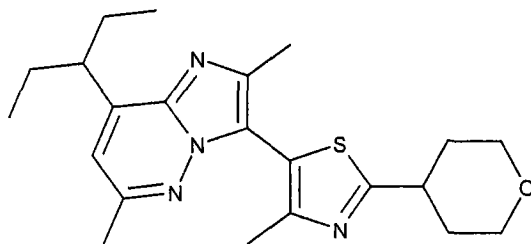
[0916] 将 150mg 4-[5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基]-四氢-吡喃-4-醇 (0.36mmol) 溶于 5mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 加入 112mg 三乙基硅烷 (0.96mmol) 和 717mg 三氟乙酸 (6.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌

1h。将反应混合物在回流下搅拌 1h,冷却至室温。在真空中除去溶剂。将粗产物装上硅胶色谱柱(己烷:AcOEt:2M NH<sub>3</sub>的MeOH溶液=10:3:1),得到64mg标题化合物。收率45%。质谱(m/e):397(M+1)。6.94(s,1H),6.71(s,1H),4.41(d,J=2.6Hz,2H),3.98(t,J=5.3Hz,2H),3.43(m,1H),2.62(s,3H),2.75(m,2H),2.56(s,3H),2.37(s,3H),1.86(m,4H),0.92(t,J=8.2Hz,6H)。

[0917] 实施例 185.

[0918] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[4-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基)-噻唑-5-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0919]

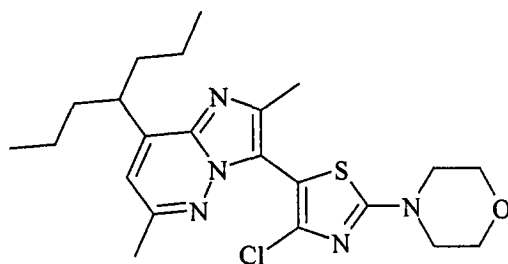


[0920] 向压力容器加入3-[2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-甲基-噻唑-5-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(55mg,0.14mmol)、5%披钨碳(55mg)和无水乙醇(50mL)。用氮净化反应容器,用氢净化反应容器,用氢向反应混合物加压(415KPa),密封容器,搅拌反应物,加热至40°C。继续反应18小时,然后关闭热源,使反应混合物冷却至环境温度。从容器中排放过量的氢,用氮净化容器。过滤反应混合物,以除去5%披钨碳。浓缩滤液,装上硅胶色谱柱(己烷:AcOEt:2M NH<sub>3</sub>的MeOH溶液=10:3:1),得到12.8mg标题化合物。收率23%。质谱(m/e):399(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 6.73(s,1H),4.14(m,2H),3.60(m,2H),3.34(m,2H),2.56(s,3H),2.48(s,3H),2.36(s,3H),2.16(m,2H),2.02(m,2H),1.87(m,4H),0.91(t,J=7.6Hz,6H)。

[0921] 实施例 186.

[0922] 3-(4-氯-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0923]



[0924] A. 6-甲基-4-(1-丙基-丁基)-哒嗪-3-基胺。

[0925] 利用 J. Heterocyclic Chem. 1991, 28, 583 所述化学可以制备 6-甲基-4-(1-丙基-丁基)-哒嗪-3-基胺。向 250mL 三颈圆底烧瓶装入 3-氨基-6-甲基哒嗪(2.5g, 0.229moles, 1.0equiv)、水(70mL)和乙腈(50mL)。向反应混合物加入浓硫酸(3.51g, 1.91mL, 0.0344moles, 1.5equiv)、硝酸银(3.87g, 0.0229moles, 1.0equiv)和丙戊酸(7.21g, 7.95mL, 0.050moles, 2.2equiv)。将反应物加热至 75°C。随着加热反应混合物, 历

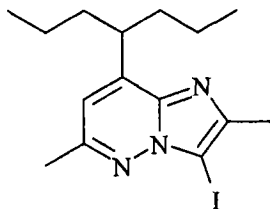
经 30 分钟经由加料漏斗缓慢加入  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$  (7.85g, 0.0344moles, 1.5equiv) 的 40mL 水溶液。将反应混合物在 70-80°C 下加热两个多小时。将反应混合物冷却, 加入二氯甲烷。将反应物用 30% NaOH 水溶液调节至碱性, 通过短硅藻土<sup>®</sup> 塞过滤。分离有机层, 水层再用二氯甲烷萃取两次。合并有机萃取液, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。蒸发溶剂, 粗产物用硅胶色谱纯化, 以 2.0N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液和二氯甲烷作为洗脱剂。收率 = 0.61g (13%)。MS (APCI) : 208 (M+1)。

[0926] B. 2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0927] 向 250mL 圆底烧瓶装入 6-甲基-4-(1-丙基-丁基)-哒嗪-3-基胺 (0.611g, 0.00295moles, 1equiv)、乙醇 2B (30mL) 和 氯丙酮 (0.382g, 0.328mL, 0.00412moles, 1.4equiv)。将反应混合物在 75°C 下加热过夜, 然后冷却至室温。向反应混合物缓慢加入  $\text{NaHCO}_3$  (0.371g, 0.00442moles, 1.5equiv), 然后加热至 100°C 过夜。冷却反应混合物, 蒸发溶剂。加入二氯甲烷, 使反应混合物穿过滤纸。蒸发溶剂, 得到褐色的油状物, 经由硅胶色谱纯化。用己烷和乙酸乙酯梯度洗脱产物, 得到 0.511g 最终产物。在 LC/MS 中鉴别到两个峰。混合物“原样”用于下一反应。MS (APCI) : 246 (M+1)。

[0928] C. 3-碘-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0929]



[0930] 向 50mL 圆底烧瓶装入 2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.51g, 0.0021moles) 和 乙腈 (3mL)。将反应混合物置于冰浴上, 加入净的 NIS (0.468g, 0.00208moles)。将反应搅拌过夜, 冰浴融化。第二天, 使反应混合物在二氯甲烷和饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液之间分配。收集有机层, 水层再用二氯甲烷萃取两次。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。蒸发溶剂, 粗产物经由硅胶色谱纯化, 用己烷、再用乙酸乙酯与己烷的 25 : 75 混合物洗脱。收率 = 0.435g (56%)。MS (APCI) : 372 (M+1)。

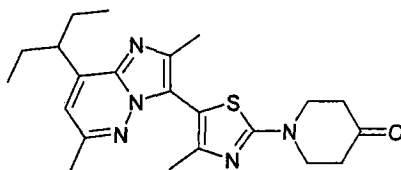
[0931] D. 3-(4-氯-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0932] 向 15mL 圆底烧瓶装入 3-碘-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.200g, 0.000539moles)、4-(4-氯-噻唑-2-基)-吗啉 (0.165g, 0.000808moles)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.361g, 0.00108moles, 2.0equiv)、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (0.0092g, 0.0000161moles, 0.03equiv)、 $\text{PPh}_3$  (0.00847 克, 0.000323moles, 0.060equiv) 和 DMF (2.0mL)。向反应混合物通入氮达 15 分钟, 然后将反应混合物在 130°C 下加热过夜。第二天, 使反应混合物在  $\text{Et}_2\text{O}$  与饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液之间分配。水层再用乙醚萃取两次。合并有机萃取液, 用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤 2-3 次, 用盐水洗涤一次, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中蒸发溶剂, 粗反应混合物经由硅胶色谱纯化。收率 = 0.1737g (72%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  0.87 (t, J = 7Hz, 6H), 1.14-1.37 (m, 4H), 1.74 (q, J = 8Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.53 (t, J = 5Hz, 4H), 3.83 (t, J = 5Hz, 4H), 6.71 (br s, 1H) ppm。LC/MS (m/z) :  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{ClN}_5\text{OS}$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 : 448 ; 实测值 : 448。

[0933] 实施例 187。

[0934] 1-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-哌啶-4-酮的制备。

[0935]



[0936] A. 8-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷。

[0937] 将 100mg 3-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.25mmol)、182mg 4-哌啶亚乙基缩酮 (1.27mmol) 和 244mg Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75mmol) 置于含有 2.0mL THF 的 4.0mL 小瓶中。用特富龙帽盖住小瓶,在 110℃ 下加热 3 天。将反应混合物浓缩,装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 116mg 标题化合物。收率 100%。质谱 (m/e): 456 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69 (s, 1H), 4.05 (s, 4H), 3.70 (t, J = 6.2Hz, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 8H), 0.90 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

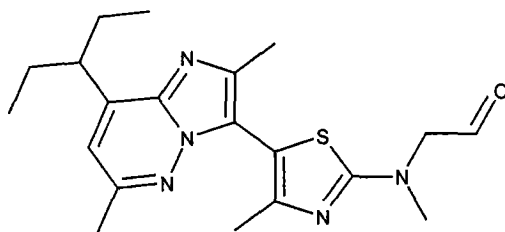
[0938] B. 1-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-哌啶-4-酮。

[0939] 将 70mg 8-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[7,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷 (0.15mmol) 溶于 10mL 浓 HCl, 在室温下搅拌 2h。将反应混合物用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中和, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 2 : 1), 得到 33.2mg 标题化合物。收率 52%。质谱 (m/e): 412 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 6.70 (s, 1H), 3.94 (t, J = 6.2Hz, 4H), 3.35 (m, 1H), 2.67 (t, J = 6.5Hz, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.1Hz, 6H)。

[0940] 实施例 188。

[0941] (5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基)-甲基-氨基)-乙醛的制备。

[0942]



[0943] 将 85mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-N-[[1,3]二氧环戊烷-2-基甲基)-甲胺 (0.2mmol) 溶于 2mL 浓 HCl, 在 50℃ 下搅拌 30min。将混合物冷却至室温, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中和。

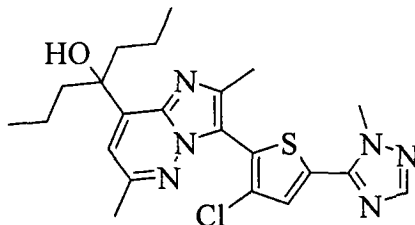
[0944] 将混合物用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 20 : 1), 得到 73.4mg 标题化合物。收率 76%。质谱 (m/e): 386 (M+1)。9.79 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.47 (s, 3H),

2. 20 (s, 3H), 1. 85 (m, 4H), 0. 90 (t, J = 7. 3Hz, 6H)。

[0945] 实施例 189。

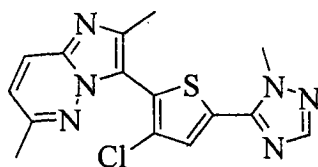
[0946] 4-{3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}-庚烷-4-醇的制备。

[0947]



[0948] A. 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

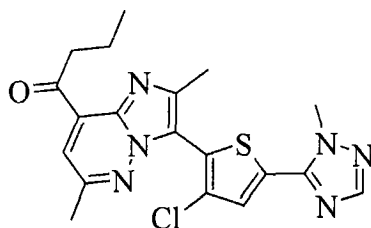
[0949]



[0950] 将 2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0. 32g, 2. 17mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (0. 72g, 2. 61mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1. 49g, 4. 57mmol) 的 DMF (6mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 脱气 15 分钟。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0. 024g, 0. 11mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (0. 057g, 0. 22mmol), 将溶液在 135 °C 下加热 4 小时。将溶液用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (2×50mL)、水 (50mL) 洗涤, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (30% -100% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0. 29g, 0. 84mmol, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 49 (s, 3H), 2. 50 (s, 3H), 4. 10 (s, 3H), 6. 92 (d, J = 9. 2Hz, 1H), 7. 44 (s, 1H), 7. 74 (d, J = 7. 5Hz, 1H), 7. 85 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 345. 1; 实测值: 345. 2。

[0951] B. 1-{3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基}-丁烷-1-酮。

[0952]



[0953] 将 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0. 20g, 0. 58mmol)、N-甲氧基-N-甲基-丁基酰胺 (Wolberg, M. 等人, Chem. Europ. J. 2001, 7, 4562.) (0. 084g, 0. 64mmol) 的 THF (3mL) 溶液冷却至 -78 °C, 加入 2. 0M LDA 的庚烷/THF/乙基苯溶液 (0. 58mL, 1. 16mmol)。使溶液升温至环境温度, 用二氯甲烷 (20mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (15mL) 洗涤。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (20% -100% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0. 11g, 0. 27mmol, 46%)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ 1. 04 (t, J = 7. 0Hz, 3H), 1. 76-1. 86 (m, 2H), 2. 56 (s,



3H), 2.59(s, 3H), 3.51(t, J = 7.1Hz, 2H), 4.15(s, 3H), 7.36(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.90(s, 1H) ppm。LC/MS(m/z) :C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值 :415.1 ;实测值 :415.3。

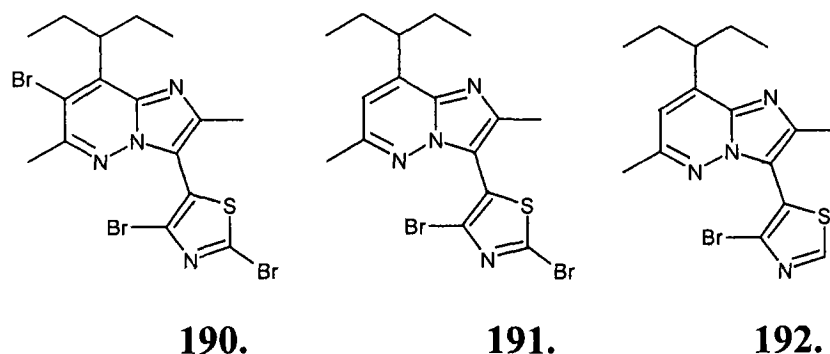
[0954] C. 4-[3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基]-庚烷-4-醇。

[0955] 将 1-[3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-基]-丁烷-1-酮(0.15g, 0.36mmol) 的 THF(5mL) 溶液冷却至 0°C, 加入 2.0M 丙基溴化镁的二乙醚溶液(0.22mL, 0.43mmol)。使反应升温至环境温度, 用乙酸乙酯(30mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液(30mL) 洗涤。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化(20% -40% EtOAc 梯度), 得到标题化合物(0.016g, 0.017mmol, 47%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.90(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.12-1.29(m, 2H), 1.37-1.54(m, 2H), 1.86-2.04(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.54(s, 3H), 4.15(s, 3H), 6.11(bs, 1H), 6.73(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.90(s, 1H) ppm。LC/MS(m/z) :C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值 :459.2 ;实测值 :459.3。

[0956] 实施例 190、191 和 192。

[0957] 7-溴-3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪; 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪; 和 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[0958]



[0959] A. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噻唑-5-基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0960] 将 2.41g(7mmol) 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪、3.00g 噻唑(35.2mmol)、378mg 三苯膦(1.44mmol) 和 4.71g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(14.5mmol) 与 25mL DMF 合并, 通入 N<sub>2</sub> 气达 30min。加入 330mg Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>(0.36mmol), 密封试管。将反应管在 130°C 下加热过夜。向反应混合物加入水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 分离 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 层, 用饱和 NaCl 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂, 将粗产物装上硅胶色谱柱(己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 1.48g 标题化合物。收率 70%。质谱(m/e) :301(M+1); <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) :8.93(s, 1H), 8.52(s, 1H), 6.78(s, 1H), 3.35(m, 1H), 2.76(s, 3H), 2.66(s, 3H), 1.86(m, 4H), 0.89(t, 6H, J = 7.5Hz)。

[0961] B. 7-溴-3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪; 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪; 和 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[0962] 将 1.05g(3.5mmol) 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噻唑-5-基-咪唑并[1,

2-b] 哒嗪和 1.56g NBS(8.75mmol) 溶于 50mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 在室温下搅拌 3 天。将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  和饱和 NaCl 洗涤。分离有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷 : AcOEt = 20 : 1  $\rightarrow$  8 : 1), 得到三种产物 :

[0963] 149mg 7-溴-3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (9%) ;

[0964] 936mg 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (58%) ; 和

[0965] 77mg 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (6%) 。

[0966] 7-溴-3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪质谱 (m/e) : 538 (M+1) ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 3.45(m, 1H), 2.71(s, 3H), 2.52(s, 3H), 2.38(m, 2H), 2.02(m, 2H), 0.88(t, 6H, J = 7.5Hz) ;

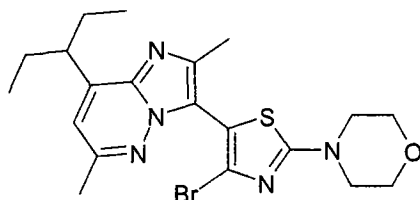
[0967] 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪质谱 (m/e) : 459 (M+1) ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.79(s, 1H), 5.33(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.55(s, 3H), 1.87(m, 4H), 0.90(t, 6H, J = 7.5Hz) ; 和

[0968] 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪质谱 (m/e) : 380 (M+1) ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 9.01(s, 1H), 6.77(s, 1H), 3.35(m, 1H), 2.55(s, 3H), 2.54(s, 3H), 1.87(m, 4H), 0.91(t, 6H, J = 7.5Hz) 。

[0969] 实施例 193.

[0970] 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[0971]



[0972] 将 100mg (0.22mmol) 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.22mmol)、96mg 吗啉 (1.1mmol) 和 215mg  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.66mmol) 置于含有无水 THF 的 4mL 小瓶中, 用特富龙帽盖住小瓶。将小瓶在 120°C 下加热过夜。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷 : AcOEt : 2MNH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液 = 9 : 3 : 1), 得到 72.7mg 标题化合物。收率 71%。质谱 (m/e) : 465 (M+1) ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  : 6.73(s, 1H), 3.87(t, 4H, J = 5.1Hz), 3.58(t, 4H, J = 5.1Hz), 3.35(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.53(s, 3H), 1.86(m, 4H), 0.90(t, 6H, J = 7.5Hz) 。

[0973] 基本上如实施例 193 所述制备下列化合物。实施例 194-197 使用 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.22mmol) 和所指定的胺。实施例 198 使用 7-溴-3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪和所指定的胺 :

[0974]

Ex	名称	胺	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$	MS (实测值) (M+1)
194	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-甲基-胺	甲基-胺	6.75 (s, 1H), 5.85 (s, NH), 3.37 (m, 1H), 3.07 (d, J = 5.3Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。	409
195	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲胺	二甲基-胺	6.72 (s, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, J = 7.3Hz)	423
196	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	N-2-甲氧基-乙基-甲基-胺	6.71 (s, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.3Hz, 6H)。	467
197	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-N-甲基-异丙基-胺	N-甲基-异丙基-胺	6.72 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.4Hz, 6H)。	451

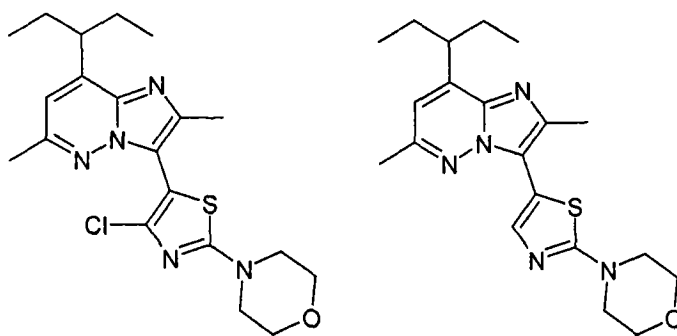
[0975]

198	N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-溴-噻唑-2-基}-吗啉	吗啉	3.87 (t, J = 4.5Hz, 4H), 3.58 (t, J = 7.8Hz, 4H), 3.43 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.5Hz, 6H)。	544
-----	--	----	--	-----

[0976] 实施例 199 和 200。

[0977] N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉和 N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[0978]



**199.**

**200.**

[0979] 方法 A

[0980] 将 40mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪和 25mg CuCl (0.25mmol) 置于含有 2mL 无水 DMF 的 4mL 小瓶中, 用特富龙帽盖住。将小瓶在 120°C 下加热过夜。将反应混合物过滤, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗涤, 浓缩滤液。将粗产物混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 2 : 1 和己烷: AcOEt = 8 : 1), 得到两种产物:

[0981] 4.2mg N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉 (12%), 和

[0982] 7.2mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉 (22%)。

[0983] N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉 质谱 (m/e): 420 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 6.73 (s, 1H), 3.88 (t, 4H, J = 5.0Hz), 3.57 (t, 4H, J = 5.0Hz), 3.35 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, 6H, J = 7.5Hz)。

[0984] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉 质谱 (m/e): 386 (M+1); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7.75 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.91 (t, 4H, J = 5.0Hz), 3.61 (t, 4H, J = 5.0Hz), 3.34 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J = 7.5Hz)。

[0985] 方法 B N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-吗啉。

[0986] 向处于氮下的 20L 反应烧瓶装入 2900mL 无水和经过脱气的 DMF, 然后装入 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (287g, 0.836mol)、2-吗啉代-4-氯噻唑 (205.4g, 1.01mol, 1.2 equiv.)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (3.74g, 7.91mmol, 0.01equiv.)、三苯膦 (8.77g, 33.1mmol, 0.04equiv.)、碘化铜 (8g, 41.59mmol, 0.05equiv.) 和碳酸铯 (544.9g, 1.65mol)。在 120°C 下加热反应混合物。在 120°C 下 16h 后, 再加入 1.87g Pd(OAc)<sub>2</sub> 和 4.38g 三苯膦。1h 后, 将混合物冷却, 用 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (4300mL) 淬灭, 用 MTBE (2900mL) 萃取, 水相再用 2000mL MTBE 萃取两次。将有机相用饱和 NaCl 水溶液 (2000mL) 洗涤, 然后在烧瓶中用木炭 72g 处理, 在硅藻土® 上过滤。在真空下浓缩滤液, 得到 373.8g (79.3%) 标题化合物, 它的 HPLC 分析结果为 81.4 面积%, 其余为溶剂, 没有可检测的实施例 200 副产物。

[0987] 基本上如实施例 199 和 200 方法 A 所述制备下列标题化合物:

[0988]

实施例 #	名称	原料	$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$	MS(实测值) (M+1)
201	N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲胺	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲胺	6.72(s,1H), 3.36(m,1H), 3.19(s,6H), 2.57(s,3H), 2.51(s,3H), 1.84(m,4H), 0.90(t, J = 7.5Hz, 6H)。	378
202	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲胺	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲胺	7.74(s,1H), 6.67(s,1H), 3.35(m,1H), 2.23(s,6H), 2.67(s,3H), 2.61(s,3H), 1.84(m,4H), 0.90(t, J = 7.3Hz, 6H)。	344

203	N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	6.71 (s, 1H), 3.76 (t, J = 5.3Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.1Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.1Hz, 6H)。	423
204	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	N-{4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	7.72 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.80 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.7Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.35	388

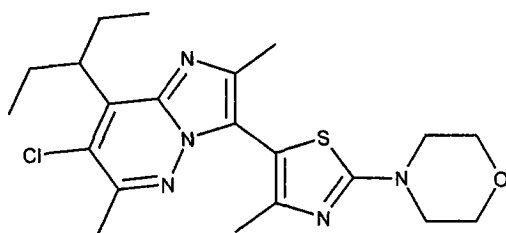
[0989]

	基}-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	基]-噻唑-2-基}-N-(2-甲氧基-乙基)-甲胺	(m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.7Hz, 6H)。	
205	N-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-甲基-异丙基}-胺	N-(4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-噻唑-2-基}-N-甲基-异丙基-胺	6.71 (s, 1H), 4.48 (m, J = 7.4, 13.2Hz, 1H), 3.34 (m, J = 7.6, 14.4 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.31 (d, J = 7.1Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.3Hz, 6H)。	407
206	N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-噻唑-2-基}-N-甲基-异丙基-胺	N-(4-溴-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-N-噻唑-2-基}-N-甲基-异丙基-胺	7.72 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 1.31 (d, J = 6.8, 6H), 0.88 (t, J = 7.2Hz, 6H)。	371

[0990] 实施例 207.

[0991]



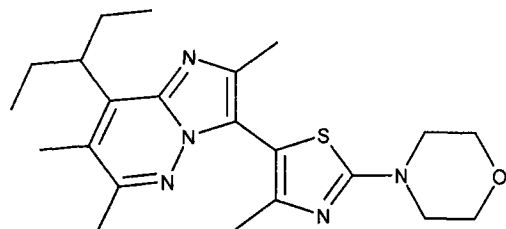


[0992] 将 50mg N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吗啉 (0.1mmol) 溶于 2.0mL 无水 DMF, 加入 31mgCuCl (0.3mmol)。用特富龙® 帽盖住小瓶, 在 120℃ 下加热过夜。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 39.2mg 标题化合物。收率 87%。质谱 (m/e) : 435(M+1)。3.88(t, J = 4.8Hz, 4H), 3.57(t, J = 5.1Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.00(m, 4H), 0.88(t, J = 7.4Hz, 6H)。

[0993] 实施例 208。

[0994] N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6,7-三甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[0995]

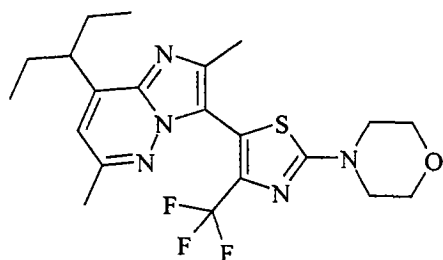


[0996] 将 50mg N-{5-[7-溴-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑-3-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-吗啉 (0.1mmol) 溶于 4mL Et<sub>2</sub>O, 冷却至 -78℃。在 -78℃ 下加入 0.09mL n-BuLi 的 1.6M 己烷溶液 (0.15mmol), 在 -78℃ 下搅拌 20min。向混合物加入 43mg 碘代甲烷 (0.3mmol), 在 -78℃ 下搅拌, 恢复至室温过夜。将反应物用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 淬灭, 用 Et<sub>2</sub>O 萃取。分离有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 29.6mg 标题化合物。收率 69%。质谱 (m/e) : 414(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.87(t, J = 4.6Hz, 4H), 3.56(t, J = 4.6Hz, 4H), 3.35(m, 1H), 2.54(s, 3H), 2.43(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.01(m, 4H), 0.88(m, 6H)。

[0997] 实施例 209。

[0998] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑-3-基]-4-三氟甲基-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[0999]



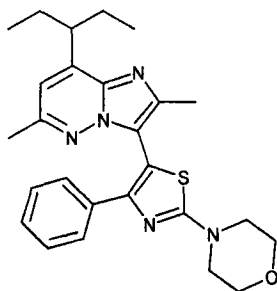
[1000] 将 170mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑 (0.37mmol) 和 100mg 三氟乙酸钠 (0.74mmol) 溶于 3mLDMF/ 甲苯 =

2/1。向混合物通入  $N_2$  气达 20min, 加入 141mg  $CuI$  (0.74mmol)。将小瓶密封, 在  $210^\circ C$  微波中加热 30min。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷 :  $AcOEt = 3 : 1$  和  $CH_3CN : CH_2Cl_2 : 己烷 = 5 : 45 : 50$ ), 得到 64.3mg 标题化合物。收率 38%。质谱 (m/e) : 454 (M+1)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  6.72 (s, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.0Hz$ , 6H)。

[1001] 实施例 210。

[1002] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3-基]-4-苯基-噻唑 -2-基}-吗啉的制备。

[1003]

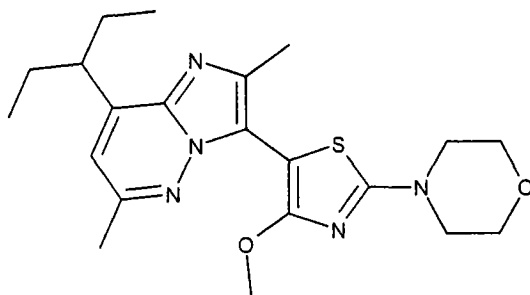


[1004] 将 50mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.11mmol)、40mg 苯基代硼酸 (0.33mmol) 和 0.27mL  $2M Na_2CO_3$  水溶液 (0.55mmol) 置于 2.5mL  $DME/水/EtOH = 7/3/1$  中。在混合物中通入  $N_2$  气达 20min, 加入 20mg  $Pd(PPh_3)_4$  (0.017mmol)。将小瓶密封, 在  $160^\circ C$  微波中加热 30min。向反应混合物加入  $CH_2Cl_2$  和水, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷 :  $AcOEt = 10 : 1$ ), 得到 27mg 标题化合物。收率 54% 质谱 (m/e) : 462 (M+1)。 $\delta$  8.29 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.90 (t,  $J = 4.6Hz$ , 4H), 3.64 (t,  $J = 5.0Hz$ , 4H), 3.36 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.4Hz$ , 6H)。

[1005] 实施例 211。

[1006] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 -3-基]-4-甲氧基-噻唑 -2-基}-吗啉的制备。

[1007]



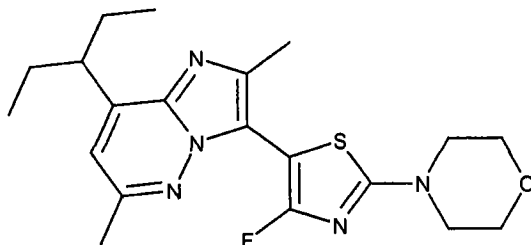
[1008] 将 100mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.22mmol)、24mg 甲醇钠 (0.44mmol) 和 21mg  $CuI$  (0.11mmol) 置于含有  $MeOH$  3mL 的 4mL 小瓶中, 用特富龙® 帽盖住。将反应小瓶在  $130^\circ C$  下加热过夜。将反应混合物浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷 :  $THF = 10 : 1$ ), 得到 32.8mg 标题化合物。收率 36%。质谱 (m/e) : 416 (M+1)。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) :  $\delta$  6.64 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (t,  $J =$

4.7Hz, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.4Hz, 6H)。

[1009] 实施例 212.

[1010] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-氟-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[1011]

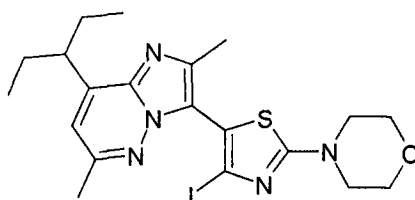


[1012] 将 50mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.11mmol) 溶于 4mL 二乙醚, 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下加入 0.1mL n-BuLi 的 1.6M 己烷溶液 (0.16mmol), 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 20min。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下加入 104mg N-氟苯磺酰亚胺 (0.33mmol) 的 2mL 甲苯溶液, 在室温下搅拌 1h。加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 将混合物用  $\text{Et}_2\text{O}$  萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3 : 1), 得到 4.1mg 标题化合物。收率 10%。质谱 (m/e): 404 (M+1)。6.71 (s, 1H), 3.87 (t, J = 4.6Hz, 4H), 3.55 (t, J = 5.0Hz, 4H), 3.34 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.4Hz, 6H)。

[1013] 实施例 213.

[1014] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-4-碘-噻唑-2-基}-吗啉的制备。

[1015]

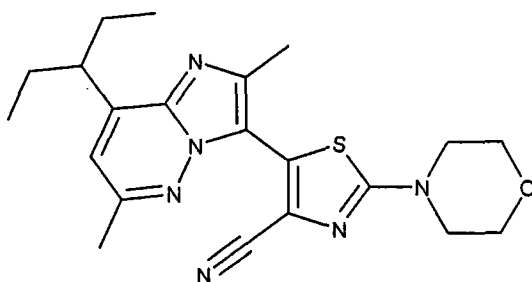


[1016] 将 50mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪 (0.11mmol)、30mg  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Na}$  (0.22mmol) 和 42mg  $\text{CuI}$  (0.22mmol) 置于含有 DMF/ 甲苯 = 2 : 1 的 4mL 小瓶中。用特富龙帽盖住小瓶, 在  $150^{\circ}\text{C}$  下加热过夜。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 5 : 1), 得到 54mg 标题化合物。96%。质谱 (m/e): 512 (M+1)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71 (s, 1H), 3.87 (t, J = 5.4Hz, 4H), 3.58 (t, J = 5.4Hz, 4H), 3.36 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 0.91 (t, J = 5.4Hz, 6H)。

[1017] 实施例 214.

[1018] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻嗪-3-基]-2-吗啉-4-基-噻唑-4-甲腈的制备。

[1019]

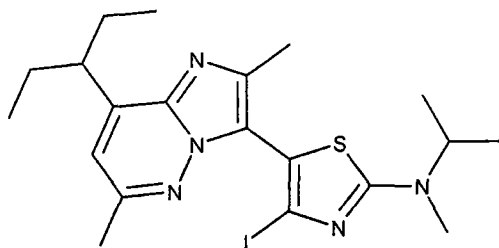


[1020] 将 50mg 3-(4-溴-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.11mmol) 和 30mg CuCN (0.33mmol) 置于含有 2mLDMF 的 4mL 小瓶中,用特富龙帽盖住小瓶。将小瓶在 150℃ 下加热过夜。将反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 5 : 1), 得到 12.3mg 标题化合物。收率 28%。质谱 (m/e) :411(M+1)。6.77(s, 1H), 3.89(t, J = 4.8Hz, 4H), 3.61(t, J = 5.0Hz, 4H), 3.32(m, 1H), 2.62(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.86(m, 4H), 0.90(t, J = 7.4Hz, 6H)。

[1021] 实施例 215。

[1022] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-碘-噻唑-2-基}-N-异丙基-甲胺的制备。

[1023]

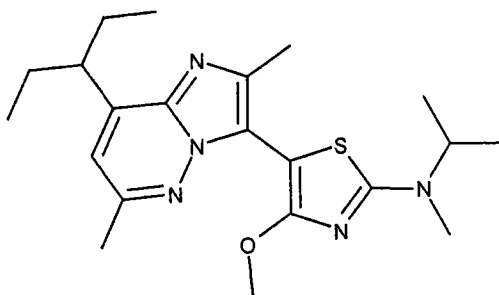


[1024] 基本上如实施例 213 所述制备标题化合物, 采用 N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-溴-噻唑-2-基}-N-异丙基-甲胺, 得到 17.9mg。收率 22% : 质谱 (m/e) :498(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.71(s, 1H), 4.41(m, 1H), 3.35(m, 1H), 2.97(s, 3H), 2.57(s, 3H), 2.53(s, 3H), 1.84(m, 4H), 1.29(d, J = 5.8Hz, 6H), 0.90(t, J = 7.2Hz, 6H)。

[1025] 实施例 216。

[1026] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲氧基-噻唑-2-基}-N-异丙基-甲胺的制备。

[1027]



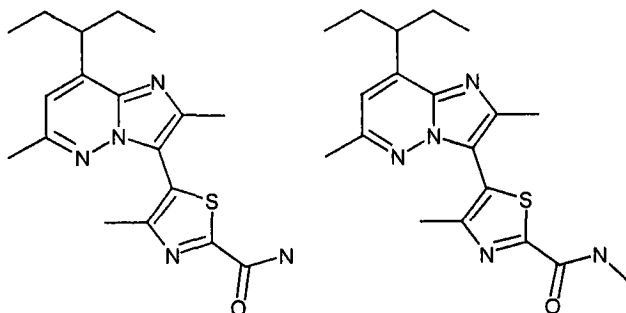
[1028] 基本上如实施例 211 所述制备标题化合物, 采用 N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-溴-噻唑-2-基}-N-异丙基-甲胺, 得到 52.7mg。收率 36% : 质谱 (m/e) :402(M+1)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.63(s, 1H), 4.44(m, 1H),

3.96 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.7Hz, 6H), 0.88 (t, J = 8Hz, 6H)。

[1029] 实施例 217 和 218.

[1030] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸酰胺和 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸 N-甲基酰胺的制备。

[1031]



**217.**

**218.**

[1032] 将 180mg 8-(1-乙基-丙基)-3-[2-溴-4-甲基-5-噻唑基]-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.46mmol) 和 124mg 氰化亚铜 (I) 置于含有 2mL 无水 DMF 的 4mL 小瓶中。将小瓶用特富龙帽密封,在 130℃ 下加热过夜。将粗反应混合物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 1 : 1 → 1 : 3), 得到

[1033] 52.1mg 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸酰胺 (32%) 和

[1034] 7.6mg 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸甲基酰胺。

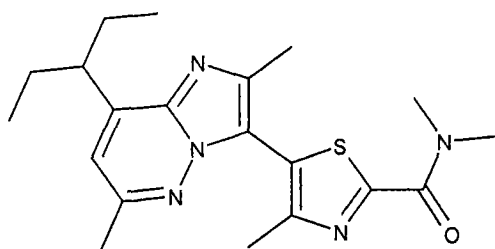
[1035] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸酰胺: 质谱 (m/e) : 358 (M+1) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.21 (s, NH), 6.76 (s, 1H), 5.59 (s, NH), 3.34 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.2Hz, 6H)。

[1036] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸甲基酰胺: 质谱 (m/e) : 372 (M+1)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 8.77 (s, NH), 6.75 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 0.91 (t, J = 7.6Hz, 6H)。

[1037] 实施例 219.

[1038] 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸二甲基酰胺的制备。

[1039]

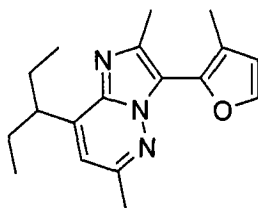


[1040] 将 5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑-3-基]-4-甲基-噻唑-2-甲酸酰胺 (46mg, 0.13mmol) 和 28mg 叔丁醇钠 (0.30mmol) 置于 4mL 无水 DMSO 中, 在室温下搅拌 5min。加入 141mg 碘代甲烷 (1.0mmol), 在室温下搅拌 1h。加入水, 将混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3:1), 得到 22.3mg 标题化合物。收率 45%; 质谱 (m/e): 386 (M+1)。6.75 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.86 (m, 4H), 0.91 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 6H)。

[1041] 实施例 220。

[1042] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻唑-2-基)-咪唑并[1,2-b]噻唑的制备。

[1043]

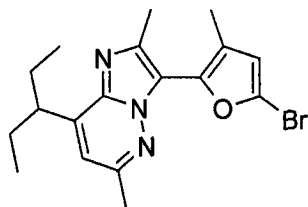


[1044] 将 3-甲基呋喃 (Acros, 232mg, 2.83mmol) 的 THF 溶液 (5mL) 在  $\text{N}_2$  下冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 然后用 nBuLi (1.6M 己烷溶液, 1.8mL, 2.9mmol) 处理。加入 nBuLi 后, 使溶液升温至  $0^\circ\text{C}$  达 15 分钟, 然后至室温达另外 5 分钟。然后将反应混合物冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 用  $\text{ZnCl}_2$  (Aldrich, 0.5M THF 溶液, 5.8mL, 2.9mmol) 处理。使所得混合物升温至室温, 用 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑 (400mg, 1.17mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$  配合物 (Aldrich, 95mg, 0.12mmol) 处理。将混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  达 4 小时, 然后倒入 1N HCl (60mL) 中, 用乙酸乙酯萃取 (2×60mL)。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗残留物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物, 为噻唑的油状物 (149mg, 43% 收率)。ES-MS (m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$  理论值: 297.2; 实测值 298.5 (M+H);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 3.36 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.92-1.79 (m, 4H), 0.90 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1045] 实施例 221。

[1046] 3-(5-溴-3-甲基-1,2,4-噻唑-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]噻唑的制备。

[1047]

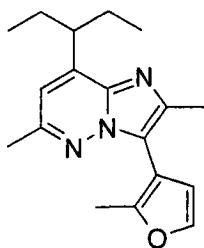


[1048] 将8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-呋喃-2-基)-咪唑并[1,2-b]咕嗪 (32.4mg, 0.11mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (4mL) 在  $\text{CaSO}_4$  干燥试管下冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 用 NBS (20.1mg, 0.11mmol) 处理。在  $0^\circ\text{C}$  下 15 分钟后, 使混合物升温至室温。在另外 10 分钟后, 将反应混合物倒入  $\text{H}_2\text{O}$  (25mL) 中, 萃取到  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 ( $2 \times 25\text{mL}$ )。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物 (26.3mg, 64% 收率), 为固体。ES-MS (m/z):  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$  理论值: 375.1; 实测值 376.2 (M+H);  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.72 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93-1.77 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H)。

[1049] 实施例 222。

[1050] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-呋喃-3-基)-咪唑并[1,2-b]咕嗪的制备。

[1051]



[1052] A. 3-溴-2-甲基呋喃。

[1053] 将 2,3-二溴呋喃 (Lancaster, 5.54gm, 24.5mmol) 的 THF 溶液 (10mL) 在  $\text{N}_2$  下用  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (860mg, 1.2mmol) 处理, 在室温下搅拌 10 分钟。溶液然后用  $\text{CH}_3\text{ZnCl}$  (Aldrich, 2.0M THF 溶液, 15mL, 30mmol) 处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后倒入 1N HCl 中, 萃取到二乙醚中。将有机萃取液用饱和 NaCl 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤。然后蒸馏滤液, 在  $120-125^\circ\text{C}$  下收集产物, 得到标题化合物, 为无色的油状物 (1.71gm, 43% 收率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.34 (d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 2.28 (s, 3H)。

[1054] B. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-呋喃-3-基)-咪唑并[1,2-b]咕嗪。

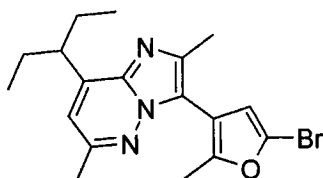
[1055] 将 3-溴-2-甲基呋喃 (如上所述制备) (1.06gm, 6.58mmol) 的 THF 溶液 (10mL) 在  $\text{N}_2$  下冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 然后用 nBuLi (1.6M 己烷溶液, 4.1mL, 6.6mmol) 处理。在  $-78^\circ\text{C}$  下 10 分钟后, 混合物用  $\text{ZnCl}_2$  (Aldrich, 0.5M THF 溶液, 13.2mL, 6.6mmol) 处理。使反应混合物升温至室温, 然后用 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]咕嗪 (1.13gm, 3.29mmol) 和  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  配合物 (Aldrich, 257mg, 0.31mmol) 处理。将混合物加热至  $60^\circ\text{C}$  达 4 小时, 然后倒入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50mL) 中, 用二乙醚萃取 ( $2 \times 50\text{mL}$ )。合并有机萃取液, 用饱和 NaCl 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙

酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题产物 (685mg, 70% 收率), 为油状物。ES-MS (m/z):  $C_{18}H_{23}N_3O$  理论值: 297.2; 实测值 298.2 (M+H);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.45 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.60 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.35-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

[1056] 实施例 223.

[1057] 3-(5-溴-2-甲基-咪唑-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1058]

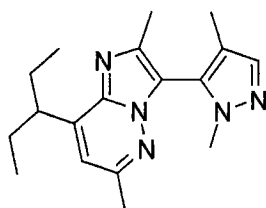


[1059] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-咪唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (42.3mg, 0.14mmol) 的  $CH_2Cl_2$  溶液 (2mL) 在  $CaSO_4$  干燥试管下用 N-溴琥珀酰亚胺 (21.6mg, 0.16mmol) 处理。30 分钟后, 将反应混合物倒入  $H_2O$  (25mL) 中, 萃取到  $CH_2Cl_2$  中 ( $2 \times 25mL$ )。合并有机萃取液, 用饱和 NaCl 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 12% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题产物 (36.9mg, 70% 收率), 为白色固体。ES-MS (m/z):  $C_{18}H_{22}BrN_3O$  理论值: 375.1; 实测值 376.3 (M+H);  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6.67 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.3Hz, 6H)。

[1060] 实施例 224.

[1061] 3-(2,4-二甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1062]



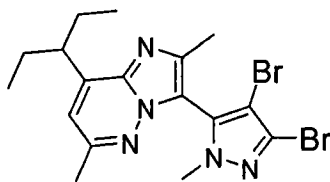
[1063] 在  $N_2$  下, 在 THF (4mL) 中搅拌 n-BuLi (1.3mL, 2.09mmol), 冷却至  $-72^\circ C$ 。缓慢加入 1,4-二甲基- $^1H$ -吡唑 (170mg, 2.04mmol, THF 溶液, 1mL), 搅拌 5min, 然后升温至环境温度, 搅拌 45min。将混合物冷却至  $-72^\circ C$ , 加入氯化锌溶液 (4.3mL, 2.14mmol, 0.5M 甲苯溶液), 升温至环境温度, 用 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪和  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  配合物 (Aldrich, 40mg, 0.05mmol) 处理。将混合物加热至  $65^\circ C$  过夜, 冷却至环境温度, 加入到水中, 用 EtOAc 萃取两次。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱产物。得到标题化合物 (0.7% 收率)。ES-MS (m/z):  $C_{18}H_{25}N_5$  理论值: 311.4; 实测值 312.2 (M+H)<sup>+</sup>。  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.51 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.87 (m, 4H), 0.92 (m, 6H)。

[1064] 实施例 225.



[1065] 3-(4,5-二溴-2-甲基-2H-吡唑-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1066]

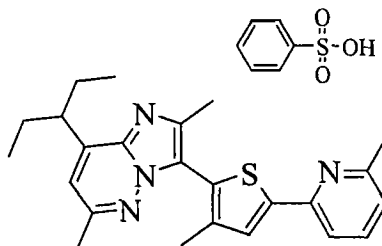


[1067] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (300mg, 1.4mmol)、3,4,5-三溴-1-甲基-1H-吡唑 (700mg, 2.1mmol) 和碳酸铯 (900mg, 2.8mmol) 在 DMF (5mL) 中搅拌, 向混合物通入氮气流脱气。加入  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (14mg), 将混合物加热至 130°C 过夜。将混合物加入到水中, 用 EtOAc 萃取两次。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题产物 (204mg, 32% 收率)。ES-MS (m/z):  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{Br}_2\text{N}_5$  理论值: 455.2; 实测值 455.9 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.75 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.84 (m, 4H), 0.88 (t, 6H)。

[1068] 实施例 226。

[1069] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪苯磺酸的制备。

[1070]

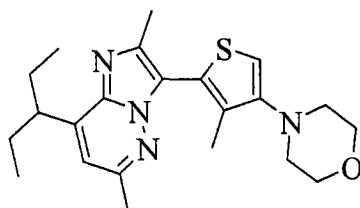


[1071] 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.23g, 0.57mmol) 的 MeOH (1mL) 溶液加入苯磺酸 (0.096g, 0.57mmol) 的 MeOH (1mL) 溶液。浓缩溶液, 得到标题化合物 (0.32g, 0.57mmol, >99%)。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.79 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 6H), 1.59-1.82 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 1H), 6.79 (bs, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (dd,  $J = 7.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H) 8.23 (s, 1H)。LC/MS (m/z):  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{S}$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.2; 实测值: 405.4。

[1072] 实施例 227。

[1073] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-4-吗啉-4-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1074]

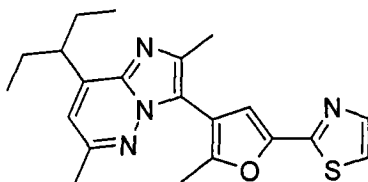


[1075] 向含有 3-(4-溴-3-甲基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.30g, 0.76mmol)、吗啉 (0.10mL, 1.15mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.035g, 0.038mmol) 和 2-二环己基膦基-联苯-2'-(N,N-二甲基-氨基)联苯 (0.018g, 0.046mmol) 的烧瓶加入 1M LiHMDS (1.9mL, 1.91mmol)。将溶液在 65°C 下加热过夜, 用 EtOAc (30mL) 稀释, 用水 (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 纯化 (15% -30% EtOAc 梯度), 溶于 Et<sub>2</sub>O (20mL), 用 1M HCl 萃取 (2×30mL)。将水层用 Et<sub>2</sub>O (20mL) 洗涤, 用 5M NaOH (15mL) 调节至碱性, 用 EtOAc 萃取 (2×20mL), 合并有机层, 用盐水 (40mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.047g, 0.12mmol, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.91 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.99-3.05 (m, 4H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.84-3.88 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 6.71 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>OS (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 399.2; 实测值: 399.2。

[1076] 实施例 228.

[1077] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(2-甲基-5-噻唑-2-基-咪唑-3-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1078]

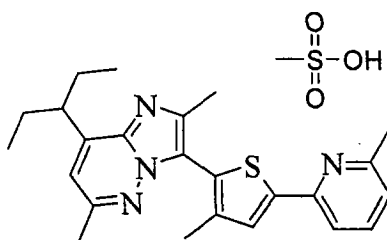


[1079] 将 2-溴噻唑 (Aldrich, 新鲜蒸馏, 75.0 μL, 0.84mmol) 的 THF 溶液 (5mL) 在 N<sub>2</sub> 下冷却至 -78°C, 然后用 nBuLi (1.6M 己烷溶液, 0.52mL, 0.83mmol) 处理。在 -78°C 下 15 分钟后, 混合物用 ZnCl<sub>2</sub> (Aldrich, 0.5M THF 溶液, 1.8mL, 0.90mmol) 处理。使所得混合物升温至室温, 然后用含有 3-(5-溴-2-甲基-咪唑-3-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (60.1mg, 0.16mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 配合物 (Aldrich, 22mg, 0.027mmol) 的 THF 浆液 (1mL) 处理。将混合物在 60°C 下加热过夜, 然后倒入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 中, 用二乙醚萃取。将有机萃取液用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100% 己烷至 20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物 (45.8mg, 75% 收率), 为油状物。ES-MS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS 理论值: 380.17; 实测值 381.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.1Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 4H), 0.88 (t, J = 7.5Hz, 6H)。

[1080] 实施例 229.

[1081] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[3-甲基-5-(6-甲基-吡啶-2-基)-噻吩-2-基]-咪唑并[1,2-b]吡嗪; 甲磺酸化合物的制备。

[1082]

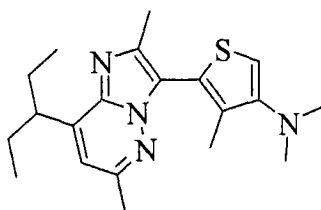


[1083] 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(3-甲基-5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.55g, 1.36mmol) 的 MeOH(6mL) 溶液加入甲磺酸 (0.088mL, 1.36mmol)。一小时后浓缩溶液, 将溶液用 Darco-60<sup>®</sup> 处理 1 小时, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (0.68g, 1.36mmol, > 99%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD95:5) δ 0.85(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.67-1.91(m, 4H), 1.96(s, 3H), 1.97(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.17-3.29(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.64(d, J = 7.4Hz, 1H), 7.89(d, J = 7.9Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.34(t, J = 7.9Hz, 1H), 9.95(bs, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 405.6; 实测值: 405.6。

[1084] 实施例 230。

[1085] {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噻吩-3-基}-二甲基-胺的制备。

[1086]

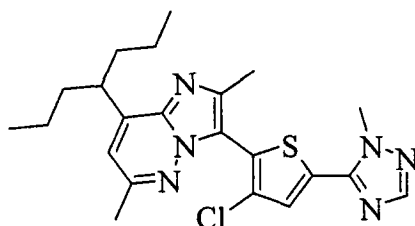


[1087] 向 -78℃ 的二甲基-(4-甲基-噻吩-3-基)-胺 (0.43g, 3.06mmol) 的 THF(5mL) 溶液加入 1.6M n-BuLi (1.91mL, 3.06mmol)。将溶液搅拌 1 小时, 然后加入 0.5M ZnCl<sub>2</sub> (6.1mL, 3.06mmol), 使溶液升温至环境温度。30 分钟后加入 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪 (0.70g, 2.04mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.075g, 0.10mmol), 将溶液在 65℃ 下加热过夜。将溶液用 EtOAc(35mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (15% -30% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.13g, 0.36mmol, 18%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.90(m, 4H), 2.03(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.77(s, 6H), 3.28-3.37(m, 1H), 6.63(s, 1H), 6.65(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 357.2; 实测值: 357.2。

[1088] 实施例 231。

[1089] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1090]

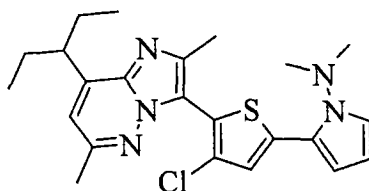


[1091] 将 2,6-二甲基-8-(1-丙基-丁基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪(见下)(0.30g, 1.22mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-[1,2,4]三唑(见下)(0.41g, 1.47mmol)、KOAc(0.60g, 6.11mmol)、TBABr(0.39g, 1.22mmol)的NMP(3mL)浆液用N<sub>2</sub>脱气30分钟。加入Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.014g, 0.061mmol)和TDBPP(0.040g, 0.061mmol),将溶液在125℃下加热2.5小时。将溶液用EtOAc(50mL)稀释,用水(3×50mL)、盐水(50mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩。残留物通过ISCO快速色谱纯化(20%-40% EtOAc梯度),得到标题化合物(0.30g, 0.68mmol, 56%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.14-1.39(m, 4H), 1.76(q, J = 16.3, 7.7Hz, 4H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.41-3.50(m, 1H), 4.15(s, 3H), 6.73(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.90(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值:443.2;实测值:443.3。

[1092] 实施例 232.

[1093] (2-{4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-噻吩-2-基}-吡咯-1-基)-二甲基-胺的制备。

[1094]

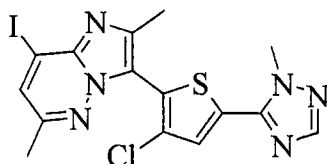


[1095] 利用类似于实施例 27 的方法,从 1-(二甲基氨基)-吡咯(0.20mL, 1.65mmol)、THF(4mL)、1.6M n-BuLi(1.10mL, 1.73mmol)、0.5M ZnCl<sub>2</sub>(3.46mL, 1.73mmol)、3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.34g, 0.82mmol)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.030g, 0.041mmol)得到标题化合物(0.17g, 0.38mmol, 46%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.52(s, 6H), 2.84(s, 6H), 3.28-3.39(m, 1H), 6.21(dd, J = 4.1, 3.2Hz, 1H), 6.38(dd, J = 4.1, 1.8Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 7.02(dd, J = 3.2, 1.8Hz, 1H), 7.29(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值:442.2;实测值:442.3。

[1096] 实施例 233.

[1097] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪的制备。

[1098]



[1099] A. 4-氯-噻吩-2-甲腈。

[1100] 将 22L 反应烧瓶装配冷却浴、空气搅拌器、气体加入管和温度计探针。将烧瓶用氮净化,然后装入 AlCl<sub>3</sub>(1025g, 7.69moles)和 CHCl<sub>3</sub>(6.6L, 16.5vol.)。冷却混合物至 0-5℃后,历经 10-15 分钟经由加料漏斗滴加 2-噻吩甲腈(400g, 3.66moles),同时维持温度 ≤ 10℃。在 ≤ 10℃下历经 1.25 小时向混合物充入 Cl<sub>2</sub> 气体(300g, 4.23moles, 1.16EQ)物质。用 GC 监测反应进程,其中 GC 取样方法是将反应混合物的等分试样淬灭到 6N HCl 中,

用 EtOAc 萃取,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,将滤液进样。

[1101] 当根据 GC 分析反应似乎完全时(反应似乎完全时, (sm : prod : 二氯) 之比为大约 (1 : 5.8 : 1), 根据 GC 面积%), 历经 1.5 小时经由加料漏斗滴加 6N HCl (8.0L), 同时维持温度 ≤ 20°C (HCl 的加入是极其放热的, 并且放出气体)。将反应转移至分离漏斗, 分离各层。用 CHCl<sub>3</sub> (4.0L) 萃取水层后, 合并氯仿层, 用去离子 H<sub>2</sub>O (6.0L) 洗涤。将有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 得到淡黄色半固体 (575g, 109.3%)。GC (60°C 至 280°C 温度梯度) 面积-% 分析显示 ~ 68% 产物 ( $t_{ret} = 6.5\text{min}$ ), 主要杂质是未反应的原料 ( $t_{ret} = 5.1\text{min}$ ) 和二氯化产物 ( $t_{ret} = 7.4\text{min}$ )。GC 方法: 柱子: DB1;  $T_{injecyt} = 300^\circ\text{C}$ ;  $T_{初始} = 60^\circ\text{C}$ ,  $t = 2.0\text{min}$ ;  $T_{最终} = 280^\circ\text{C}$ , 速率 = 18°C/min。

[1102] B. 4-氯-2-噻吩酰胺。

[1103] 向装有冷却浴、空气搅拌器和温度计探针的 12L 反应烧瓶装入 KOH (288.6g, 5.143moles) 和去离子 H<sub>2</sub>O (6.04L), 形成溶液, 放热至 ~ 31°C。使溶液冷却至 ~ 28°C, 向混合物装入 4-氯-2-噻吩甲腈 (671.3g, 4.675moles)<sup>1</sup> 继之以 EtOH (675mL)。在 EtOH 的加入后发生逐渐的放热, 并且持续 1-1.5 小时至 ~ 38°C。将反应在环境温度下搅拌过夜。

[1104] 将反应混合物在真空下过滤, 用去离子 H<sub>2</sub>O 洗涤, 干燥, 得到粗产物。将固体溶于 EtOAc (10.0L), 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 和 Darco 处理 1-2 小时, 然后过滤, 用 EtOAc 洗涤。在 Büchi 上浓缩滤液, 直至在 45°C 下固体开始沉淀出来, 此时释放真空, 增加温度至 60-65°C, 使固体重新溶解。在 60°C 下搅拌的同时, 缓慢加入庚烷 (3.5L), 使固体沉淀。在 60°C 下搅拌 15-20 分钟后, 将混合物冷却至 30-40°C, 过滤。将固体用庚烷洗涤 (2×0.75L), 干燥, 得到标题化合物 ( $t_{ret} = 9.9\text{min}$ ), 为白色固体 (235.4g, 31.2%, 96.4 面积%, 根据 GC 分析)。从滤液得到第二批, 得到 67.8g, 9.0%; 94.5% 面积-%, 根据 GC 分析。总收率为 303.2g, 40.1%。

[1105] C. 4-氯-N-二甲基氨基亚甲基-2-噻吩酰胺。

[1106] 向装有加热套、空气搅拌器、Dean-Stark 设备和温度计探针的 5L 反应烧瓶装入 4-氯-2-噻吩酰胺 (300g, 1.856moles) 和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛 (872mL), 形成浆液, 吸热 1-2°C, 从 22 到 20°C。将混合物逐渐加热至 96°C, 同时收集蒸馏产物 (主要为 MeOH)。除去加热套, 将混合物冷却至 ≤ 25°C。经由加料漏斗加入去离子 H<sub>2</sub>O (3.0L), 维持温度 ≤ 35°C。将反应混合物用 EtOAc 萃取 (1×3.0L, 1×1.5L), 然后合并有机层, 用去离子 H<sub>2</sub>O (1.5L) 洗涤。将有机相用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 得到粗产物 (400g)。

[1107] 将粗产物在 50-60°C 下溶于 EtOAc (320mL, 0.8Vol), 然后缓慢加入庚烷 (1700mL, 4.25Vol), 同时逐渐增加温度至 70°C。向浑浊的溶液加入晶种 (批号: PP6-H00086-075-1), 引发沉淀。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后过滤, 用庚烷洗涤。将固体干燥, 得到标题化合物 ( $t_{ret} = 13.0\text{min}$ ), 为白色固体 (329.8g, 82%; 98.2% 面积-%, 根据 GC 分析)。

[1108] D. 5-(4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-<sup>1</sup>H-[1,2,4] 三唑。

[1109] 向装有冷却浴、空气搅拌器和温度计探针的 3L 反应烧瓶装入 4-氯-N-二甲基氨基亚甲基-2-噻吩酰胺 (155g, 0.715moles) 和 HOAc (1500mL), 形成溶液。利用冰-水冷却浴维持温度 ≤ 30°C, 历经 15-20 分钟经由加料漏斗滴加甲基胍 (33.2g, 0.721moles), 形成浅黄色浆液。逐渐地将反应物加热至 90°C, 在 90°C 下保持 30 分钟。混合物的 GC 分析后, 将反应冷却至 ~ 70°C, 然后浓缩成浓油状物/浆液。缓慢加入去离子 H<sub>2</sub>O (1.67L), 使固体沉淀, 然后将混合物冷却至 < 30°C, 过滤, 用去离子 H<sub>2</sub>O (1.67L) 洗涤。将湿固体 (125.8g) 重

新溶于温热的 MTBE (1.64L), 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩至干, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (85.8g, 60.1% 91.9% 面积%, 根据 GC)。

[1110] E. 5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基- $^1\text{H}$ -[1,2,4] 三唑。

[1111] 向装有冷却浴、空气搅拌器和温度计探针的 3L 反应烧瓶装入 5-(4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基- $^1\text{H}$ -[1,2,4] 三唑 (105.3g, 0.527moles)、ACN (1053mL) 和 HOAc (105mL), 形成溶液。历经 30-60 分钟逐份加入 NBS (103.2g, 0.580moles), 同时维持温度  $\leq 31^\circ\text{C}$ 。搅拌 1 小时后<sup>2</sup>, GC 分析表明反应完全。将反应混合物倒入去离子  $\text{H}_2\text{O}$  (2.1L, 20vol) 中, 搅拌 30 分钟, 过滤, 用去离子  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤 (2 $\times$ 1L)。将产物在  $45^\circ\text{C}$  真空烘箱中干燥过夜, 得到标题化合物, 为淡黄色固体 (123.0g, 83.8% ;96.6% 面积-%, 根据 GC)。

[1112] F. 2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1113] 向 3 颈 1L 圆底烧瓶装入 6-甲基-哒嗪-3-基胺 (20g, 0.18moles)、乙醇 2B (200mL) 和氯丙酮 (23.7g, 20.4mL, 0.256moles, 1.4equiv)。将反应混合物在  $70^\circ\text{C}$  下加热过夜。逐份加入  $\text{NaHCO}_3$  (23.2g, 0.276moles, 1.5equiv)。在大多数冒泡平息后, 将反应在  $100^\circ\text{C}$  下加热过夜。在真空中除去溶剂, 将残留物溶于二氯甲烷, 通过滤纸过滤。再次在真空中除去溶剂。残留物用硅胶色谱纯化, 用己烷:乙酸乙酯梯度洗脱, 得到标题化合物 (15.5g, 57%)。  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  2.34 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 7.03, (d, J = 10Hz, 1H), 7.85 (d, J = 10Hz, 1H), 7.91 (s, 1H) ppm。MS (APCI) :148 (M+1)。

[1114] G. 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4] 三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1115] 将 2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.32g, 2.17mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基- $^1\text{H}$ -[1,2,4] 三唑 (0.72g, 2.61mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.49g, 4.57mmol) 的 DMF (6mL) 溶液用  $\text{N}_2$  脱气 15 分钟。加入  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.024g, 0.11mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (0.057g, 0.22mmol), 将溶液在  $135^\circ\text{C}$  下加热 4 小时。将溶液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 稀释, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 $\times$ 50mL)、水 (50mL) 洗涤, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (30% -100% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.29g, 0.84mmol, 39%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.92 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.85 (s, 1H)。LC/MS (m/z) : $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{S}$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :345.1 ;实测值 :345.2。

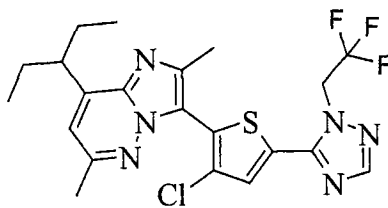
[1116] H. 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4] 三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-碘-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1117] 向  $-78^\circ\text{C}$  的 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4] 三唑-3-基)-噻吩-2-基]-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (1.50g, 4.35mmol) 的 THF (50mL) 溶液加入  $\text{I}_2$  (1.21g, 4.78mmol)。10 分钟后加入 2M LDA (5.44mL, 10.87mmol)。将溶液搅拌 30 分钟, 用水淬灭, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (100mL)、饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (100% EtOAc), 得到标题化合物 (0.61g, 1.30mmol, 30%)。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.89 (s, 1H)。LC/MS (m/z) : $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClIN}_6\text{S}$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :471.0 ;实测值 :471.0。

[1118] 实施例 234。

[1119] 3-{3-氯-5-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-[1,2,4] 三唑-3-基]-噻吩-2-基}-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[1120]

[1121] A. 5-(4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑。

[1122] 向 4-氯-N-二甲基氨基亚甲基-2-噻吩酰胺 (1.00g, 4.62mmol) 的 AcOH (1. mL) 溶液加入 70% 2,2,2-三氟乙基-胂水溶液 (0.79mL, 4.85mmol)。将溶液在 90℃ 下加热 45 分钟, 浓缩, 溶于 Et<sub>2</sub>O (40mL), 用水 (30mL)、饱和 NaHCO<sub>3</sub> (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (1.24g, 4.62mmol, > 99%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88 (q, J = 16.8, 7.8Hz, 2H), 7.28 (d, J = 0.9Hz, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.94 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 268.0; 实测值: 268.0。

[1123] B. 5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑。

[1124] 在密封的试管中, 向 5-(4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (1.13g, 4.22mmol) 的 AcOH (10mL) 溶液加入 Br<sub>2</sub> (0.23mL, 4.43mmol)。将溶液在 120℃ 下加热 2 小时, 在 140℃ 下加热 5 小时。将溶液浓缩, 用 Et<sub>2</sub>O (150mL) 稀释, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> (75mL)、饱和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (75mL)、盐水 (75mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (5% -15% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (1.04g, 3.00mmol, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88 (q, J = 16.0, 7.9Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 345.9; 实测值: 346.0。

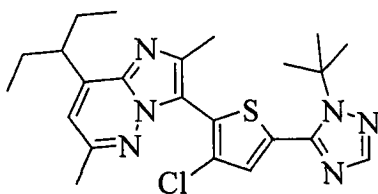
[1125] C. 3-{3-氯-5-[2-(2,2,2-三氟-乙基)-2H-[1,2,4]三唑-3-基]-噻吩-2-基}-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1126] 利用类似于实施例 231 的方法, 从 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.25g, 1.14mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (0.47g, 1.37mmol)、KOAc (0.56g, 5.60mmol)、TBABr (0.37g, 1.14mmol)、NMP (3mL)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.013g, 0.057mmol) 和 TDBPP (0.037g, 0.057mmol) 得到标题化合物 (0.43g, 0.89mmol, 78%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 4.98 (q, J = 15.7, 7.9Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 483.1; 实测值: 483.2。

[1127] 实施例 235。

[1128] 3-[5-(2-叔丁基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-3-氯-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1129]

[1130] A. 1-叔丁基-5-(4-氯-噻吩-2-基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑。

[1131] 利用类似于实施例 234A 的方法,从 4-氯-N-二甲基氨基亚甲基-2-噻吩酰胺(5.00g, 23.07mmol)、AcOH(50. mL)、叔丁基脒盐酸盐(3.16g, 25.38mmol)得到标题化合物(0.20g, 0.83mmol, 3.6%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(s, 9H), 7.07(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.51(d, J = 1.3Hz, 1H), 8.08(s, 1H)。

[1132] B. 5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑。

[1133] 利用类似于实施例 249B 的方法,从 1-叔丁基-5-(4-氯-噻吩-2-基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑(0.20g, 0.83mmol)、AcOH(3mL)和 Br<sub>2</sub>(0.051mL, 0.99mmol)得到标题化合物(0.27g, 0.83mmol, > 99%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.62(s, 9H), 7.42(s, 1H), 8.08(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrClN<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值: 320.0; 实测值: 320.0。

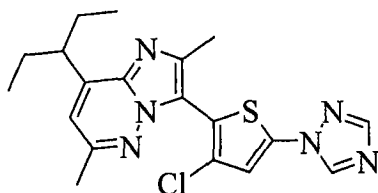
[1134] C. 3-[5-(2-叔丁基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-3-氯-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1135] 利用类似于实施例 231 的方法,从 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.15g, 0.68mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑(0.20g, 0.82mmol)、KOAc(0.34g, 3.42mmol)、TBABr(0.22g, 0.68mmol)、NMP(3mL)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.0077g, 0.034mmol)和 TDBPP(0.022g, 0.034mmol)得到标题化合物(0.039g, 0.085mmol, 13%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.65(s, 9H), 1.73-1.91(m, 4H), 2.51(s, 6H), 3.26-3.37(m, 1H), 6.69(s, 1H), 7.65(s, 1H), 8.11(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>S(M+H)<sup>+</sup>理论值: 457.2; 实测值: 457.3。

[1136] 实施例 236。

[1137] 3-(3-氯-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1138]



[1139] A. 3-(3-氯-5-碘-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1140] 在氮下,向 3-(3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(2g, 6mmol)的 10mL 无水 CH<sub>3</sub>CN 溶液逐份加入 NIS(1.6g, 7.2mmol)。将反应混合物在回流下搅拌 14 小时。冷却后,在真空下浓缩溶剂,将残留物溶于 EtOAc,用 H<sub>2</sub>O、5% 亚硫酸氢钠溶液、H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,在真空下浓缩。粗残留物经过硅胶色谱纯化,使用己烷/EtOAc 8:2 作为洗脱剂混合物,得到 2.4g(90%)标题化合物;质谱 460(M+1);<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ. 7.24(s, 1H), 6.71(s, 1H), 3.32(q, 1H, J = 7.2Hz), 2.52(s, 3H), 2.49(s, 3H), 1.84(q, 4H, J = 7.2Hz); 0.88(t, 6H, J = 7.2 Hz) ppm。

[1141] B. 3-(3-氯-5-[1,2,4]三唑-1-基-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1142] 向 3-(3-氯-5-碘-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.30g, 0.65mmol)、1H-三唑(0.047g, 0.69mmol)、CuI(0.0062g, 0.033mmol)、

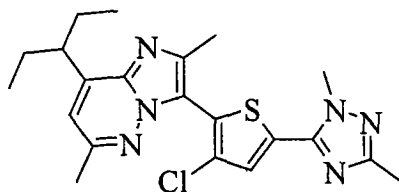


$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.45g, 1.37mmol) 的 DMF (3mL) 溶液加入 (1S, 2S)-(+)-N, N' - 二甲基环己烷 -1, 2- 二胺 (0.014mL, 0.098mmol)。将溶液在 112°C 下加热过夜, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL) 稀释, 通过硅藻土<sup>®</sup> 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (30% -40% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.028g, 0.070mmol, 11%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.75-1.92 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。LC/MS (m/z) :  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值 : 401.1 ; 实测值 : 401.2。

[1143] 实施例 237。

[1144] 3-[3-氯-5-(2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1145]

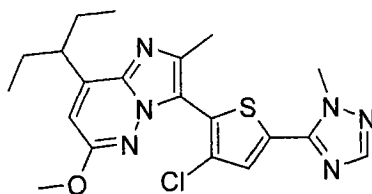


[1146] 向 -78 °C 的 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.30g, 0.72mmol) 的 THF (5mL) 溶液加入 1.7M *tert*-BuLi (0.47mL, 0.80mmol)。15 分钟后加入 MeI (0.052mL, 0.83mmol), 使溶液升温至环境温度。将溶液用 EtOAc (40mL) 稀释, 用盐水 (40mL) 洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。使溶液从丙酮: 己烷中重结晶, 得到标题化合物 (0.13g, 0.30mmol, 42%)。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  0.88 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 6H), 1.74-1.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.51 (s, 6H), 3.27-3.39 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H)。LC/MS (m/z) :  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{S}(\text{M}+\text{H})^+$  理论值 : 429.2 ; 实测值 : 429.2。

[1147] 实施例 238。

[1148] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1149]



[1150] A, N-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-2,2-二甲基-丙酰胺。

[1151] 将 3-氯-6-甲氧基-哒嗪 (10.0g, 69.18mmol) 与 2,2-二甲基-丙酰胺 (8.40g, 83.01mmol)、BINAP (2.15g, 3.46mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (33.8g, 103.77mmol) 混合在 1,4-二噁烷 (150mL) 中。在 rt 下通过  $\text{N}_2$  脱气 10min。加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (3.16g, 3.46mmol), 使所得混合物回流过夜。将混合物冷却至 rt, 用 EtOAc (150mL) 稀释, 通过硅胶过滤, 用 EtOAc 洗涤 (2×150mL)。将滤液用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤 (2×300mL), 用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (6.59g, 31.53mmol, 46%)。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  1.35 (s, 9H), 4.08 (s, 3H), 7.01 (d,  $J = 9.7\text{Hz}$ , 1H), 8.41 (d,  $J = 9.7\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (bs, 1H)。ES-MS (m/z) :

$C_{10}H_{15}N_3O_2(M+H)^+$  理论值 :210.3 ;实测值 :210.1。

[1152] B. N-[4-(1-乙基-丙基)-6-甲氧基-哒嗪-3-基]-2,2-二甲基-丙酰胺。

[1153] 利用类似于实施例 6a 的方法,从 N-(6-甲氧基-哒嗪-3-基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (6.09g, 29.14mmol) 和从 3-戊基溴 (18.1mL, 160.3mmol) 和 Mg (3.84g, 160.26mmol) 制备的格利雅试剂得到标题化合物 (5.32g, 19.08mmol, 65%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ . 0.84(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.36(s, 9H), 1.50-1.72(m, 4H), 3.50-3.70(m, 1H), 4.07(s, 3H), 6.96(s, 1H)。ES-MS(m/z) :  $C_{15}H_{25}N_3O_2(M+H)^+$  理论值 :280.4 ;实测值 :280.2。

[1154] C. 4-(1-乙基-丙基)-2-甲氧基-6-甲基-吡咯并 [1,2-b] 哒嗪。

[1155] 将 N-[4-(1-乙基-丙基)-6-甲氧基-哒嗪-3-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 (5.32g, 19.08mmol) 的 EtOH(250mL) 溶液用 ZnCl<sub>2</sub>(26.0g, 190.8mmol) 处理,回流 48h。将反应冷却至 rt,浓缩。将残留物溶于 EtOAc(250mL) 和 H<sub>2</sub>O(100mL)。将其用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (2×100mL),用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。然后将残留物溶于 EtOAc(80mL),与氯丙酮 (1.6mL, 20.03mmol) 在回流下反应过夜。趁热加入 NaHCO<sub>3</sub>(8.10g),使反应回流 1h。将其冷却至 rt,通过硅胶过滤,用 EtOAc 洗涤,浓缩。粗产物通过色谱纯化,得到标题化合物 (0.48g, 2.07mmol, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ . 0.84(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.69-1.869(m, 4H), 2.45(s, 3H), 3.19-3.30(m, 1H), 3.94(s, 3H), 6.39(s, 1H), 7.49(s, 1H)。ES-MS(m/z) :  $C_{14}H_{20}N_2O(M+H)^+$  理论值 :233.3 ;实测值 :234.1。

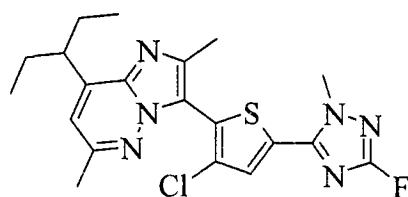
[1156] D. 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1157] 将 4-(1-乙基-丙基)-2-甲氧基-6-甲基-吡咯并 [1,2-b] 哒嗪 (74.8mg, 0.32mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (107.5mg, 0.38mmol)、TDBPP(10.4mg, 0.016mmol)、四丁基溴化铵 (103.0mg, 0.32mmol)、KOAc(158mg, 1.61mmol) 的 NMP(15mL) 溶液用 N<sub>2</sub> 净化 5min。加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>(3.6mg, 0.016mmol),将所得混合物在 125℃ 下搅拌 6h。将反应冷却至 rt,用 EtOAc(10mL) 稀释,通过硅胶过滤,用 EtOAc 洗涤 (3×30mL)。将滤液用 H<sub>2</sub>O 洗涤 (3×30mL),用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,浓缩。粗产物经过硅胶色谱纯化,得到标题化合物 (0.1062g, 0.2469mmol, 77%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ . 0.89(t, J = 7.6Hz, 6H), 1.75-1.90(m, 4H), 2.52(s, 3H), 3.22-3.38(m, 1H), 3.93(s, 3H), 4.15(s, 3H), 6.52(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.91(s, 1H)。ES-MS(m/z) :  $C_{20}H_{23}ClN_6OS(M+H)^+$  理论值 :431.9 ;实测值 :431.3。

[1158] 实施例 239。

[1159] 3-[3-氯-5-(5-氟-2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪的制备。

[1160]



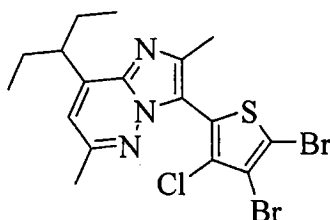
[1161] 向 -78℃ 的 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.40g, 0.72mmol)

的 THF (8mL) 溶液加入 1.7M *tert*-BuLi (0.47mL, 0.80mmol)。30 分钟后, 将溶液经由套管转移至 *N*-氟苯磺酰胺 (0.40g, 1.25mmol) 的 THF 溶液中。30 分钟后, 使溶液升温至环境温度。将溶液用 EtOAc (40mL) 稀释, 用水 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。溶液通过 ISCO 纯化 (20% -30% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.068g, 0.16mmol, 16%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.71-1.93 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 1H), 4.08 (d, J = 2.7Hz, 3H), 6.75 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClFN<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 433.2; 实测值: 433.2。

[1162] 实施例 240。

[1163] 3-(4,5-二溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[1164]

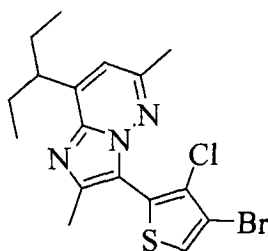


[1165] 向 3-(5-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (5.92g, 14.34mmol) 和三氟乙酸 (40mL) 的 98% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10mL) 溶液加入 NBS (3.83g, 21.15mmol)。10 分钟后, 将溶液倒入冰中, 用 5M NaOH 调节为碱性。将浆液用 EtOAc 萃取 (3×100mL), 合并有机层, 用水 (2×400mL)、盐水 (400mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (6.61g, 13.44mmol, 94%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.72-1.92 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 1H), 6.72 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>ClN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 489.9; 实测值: 490.0。

[1166] 实施例 241。

[1167] 3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[1168]



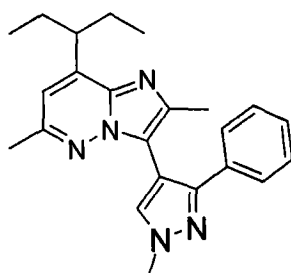
[1169] 利用与实施例 76 相似的方法, 从 3-(4,5-二溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (1.83g, 3.72mmol)、1.6M *n*-BuLi (2.56mL, 4.09mmol) 和 THF (30mL) 得到标题化合物 (1.05g, 2.54mmol, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.73-1.92 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H)。LC/MS (m/z): C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrClN<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 理论值: 412.0; 实测值: 412.1。

[1170] 实施例 242。

[1171] 3-(1-甲基-3-苯基-1H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑

并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[1172]



[1173] A. 1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑和 1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑。

[1174] 将氢化钠 (60%矿物油分散体, 0.83g, 20.8mmol) 悬浮在 THF 溶液 (45mL) 中, 在氮气氛下搅拌。缓慢加入 3-苯基吡唑 (2.5g, 17.3mmol THF 溶液, 15mL), 搅拌 30 分钟, 然后加入碘甲烷 (1.3mL, 20.8mmol), 搅拌 3hr。将反应加入到水中, 用乙酸乙酯萃取两次。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100%己烷至 40%乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物。得到 1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑与 1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑的混合物 (2.6g, 95%收率)。

[1175] B. 4-溴-1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑和 4-溴-1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑。

[1176] 将 1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑与 1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑的异构体混合物 (1.0g, 6.3mmol) 和 NBS (1.1g, 6.3mmol) 合并于乙腈 (25mL) 中, 搅拌, 加热至 70°C 达 1hr。浓缩溶液, 粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100%己烷至 25%乙酸乙酯的己烷溶液) 分别洗脱 4-溴-1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑 (504mg, 34%收率) 和 4-溴-1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑 (295mg, 20%收率) :

[1177] <sup>1</sup>H NMR : (400MHz, DMSO) : δ 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 3.85 (s, 3H)。

[1178] <sup>1</sup>H NMR : (400MHz, DMSO) : δ 7.63 (s, 1H), 7.50 (m, 5H), 3.77 (s, 3H)。

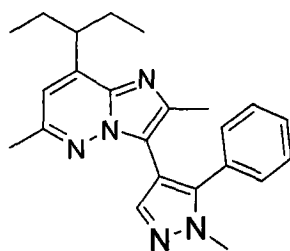
[1179] C. 3-(1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪。

[1180] 将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪 (160mg, 0.73mmol)、4-溴-1-甲基-3-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑 (250mg, 1.1mmol) 和碳酸铯 (490mg, 1.50mmol) 在 DMF (5mL) 中搅拌, 向混合物通入氮气流。加入 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15mg), 将混合物加热至 130°C 过夜。将混合物加入到水中, 用乙酸乙酯萃取两次。合并有机萃取液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物通过色谱纯化, 使用己烷-乙酸乙酯梯度 (100%己烷至 50%乙酸乙酯的己烷溶液) 洗脱标题化合物 (17.5mg, 4%收率)。ES-MS (m/z) : C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> 理论值 : 373.5 ; 实测值 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7.68 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 0.86 (t, 6H)。

[1181] 实施例 243。

[1182] 3-(1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 吡嗪的制备。

[1183]

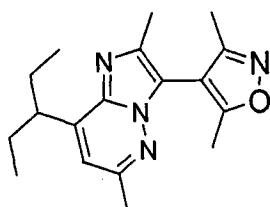


[1184] 利用类似于实施例 242 的方法,从 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (160mg, 0.73mmol)、4-溴-1-甲基-5-苯基-<sup>1</sup>H-吡唑 (250mg, 1.1mmol)、碳酸铯 (490mg, 1.50mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (15mg) 的 DMF (5mL) 溶液得到标题化合物 (18mg, 4% 收率)。ES-MS(m/z): C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub> 理论值: 373.5; 实测值 374.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (m, 4H), 0.83 (t, 6H)。

[1185] 实施例 244。

[1186] 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1187]

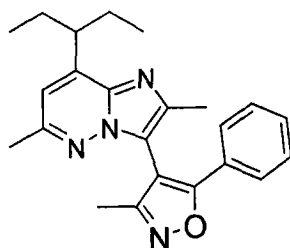


[1188] 利用类似于实施例 242 的方法,将 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (200mg, 0.90mmol)、4-溴-3,5-二甲基异噁唑 (Alfa, 320mg, 1.8mmol)、碳酸铯 (880mg, 2.70mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (25mg) 的 DMF (5mL) 溶液在 130℃ 下加热 4hr, 然后在环境温度下过夜, 得到标题化合物 (65mg, 23% 收率)。ES-MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O 理论值: 312.4; 实测值 313.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.68 (s, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 0.87 (m, 6H)。

[1189] 实施例 245。

[1190] 3-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1191]



[1192] A. 4-溴-3-甲基-5-苯基异噁唑。

[1193] 将 3-甲基-5-苯基异噁唑 (Synthesis, 1997, 439-442) (1.0g, 6.3mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (1.2g, 6.9mmol) 一起合并于乙酸 (30mL) 中, 加热至回流, 同时搅拌 2hr。将溶

液加入到水中,用乙酸乙酯萃取两次。合并有机萃取液,用碳酸氢钠(饱和)和饱和NaCl洗涤,然后用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩。粗产物通过色谱纯化,使用己烷-乙酸乙酯梯度(100%己烷至10%乙酸乙酯的己烷溶液)洗脱标题化合物(1.5g,100%收率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.02(m, 2H), 7.49(m, 3H), 6.34, 2.35(s, 3H)。

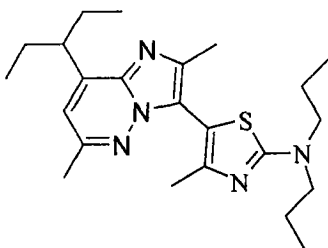
[1194] B. 3-(3-甲基-5-苯基-异噁唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪。

[1195] 利用类似于实施例257的方法,将8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(200mg,0.90mmol)、4-溴-3-甲基-5-苯基异噁唑(430mg,1.8mmol)、碳酸铯(880mg,2.70mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (25mg)合并于DMF(5mL)中,在130℃下加热5hr,得到标题化合物(65mg,23%收率)。ES-MS(m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}$ 理论值:374.5;实测值375.1(M+H)<sup>+</sup>。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50(d, 2H), 7.31(m, 3H), 6.69(s, 1H), 3.39(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.20(s, 6H), 2.33(s, 3H), 1.84(m, 4H), 0.88(m, 6H)。

[1196] 实施例246。

[1197] {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-甲基-噁唑-2-基}-二丙基-胺。

[1198]

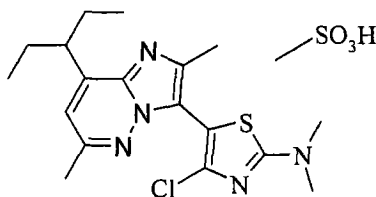


[1199] 将35mg 3-(2-溴-4-甲基-噁唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.09mmol)、45mg二-正丙胺(0.44mmol)和57mg碳酸铯(0.18mmol)置于含有3mL无水THF的4mL反应小瓶中,用特富龙帽盖住小瓶。将反应小瓶在100℃下加热4h。将反应混合物转移至微波反应容器,密封。将反应混合物在160℃下用微波加热30min。将混合物浓缩,装上硅胶色谱柱(己烷:AcOEt=3:1),得到标题化合物。5.3mg(14%);质谱(m/e):414; $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ):5.59(s, 1H), 3.45(m, 4H), 3.36(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.80(m, 8H), 0.99(t, 6H, J=7.5Hz), 0.89(t, 6H, J=9.4Hz)。

[1200] 实施例247。

[1201] N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-氯-噁唑-2-基}-二甲胺,甲磺酸盐。

[1202]



[1203] 将89mg N-{5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-4-氯-噁唑-2-基}-二甲胺(0.236mmol)溶于2.0mL乙酸乙酯,加入0.236mL

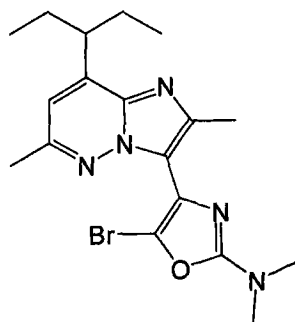
1M 甲磺酸的乙酸乙酯溶液 (0.236mmol)。在  $N_2$  气下除去溶剂,收集所沉淀的晶体,用  $Et_2O$  洗涤,干燥。92mg (83%) ;质谱 (m/e) :378(M+1) ;

[1204]  $^1H-NMR(CDCl_3)$  :7.30(s,1H),3.67(m,1H),3.22(s,6H),2.93(s,3H),2.78(s,3H),2.78(s,3H),2.71(s,3H),1.95(m,2H),1.82(m,2H),0.96(t,6H,  $J = 7.3Hz$ )。

[1205] 实施例 248.

[1206] {5-溴-4-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噁唑-2-基}-二甲基-胺的制备。

[1207]



[1208] A. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噁唑-4-基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1209] 将 500mg 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (1.46mmol)、622mg 噁唑 (9.0mmol)、79mg 三苯膦 (0.3mmol) 和 989mg 碳酸铯 (3.03mmol) 置于含有 7mL 无水 DMF 的反应小瓶中。向混合物通入  $N_2$  气达 30min,加入 67mg  $Pd_2dba_3$  (0.07mmol)。用特富龙帽盖住反应小瓶,在  $130^\circ C$  下搅拌 3 天。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和 NaCl 洗涤,用  $Na_2SO_4$  干燥,蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷:EtOAc = 3:1),得到标题化合物 172mg (42%) ;质谱 (m/e) :285;  $^1H-NMR(CDCl_3)$  :8.04(s,1H),7.97(s,1H),6.78(s,1H),3.35(m,1H),2.80(s,3H),2.65(s,3H),1.86(m,4H),0.88(t,6H)。

[1210] B. 3-(2,5-二溴-噁唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1211] 将 172mg 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噁唑-4-基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.60mmol) 和 270mg NBS (1.51mmol) 溶于 8.0mL 二氯甲烷,在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,装上硅胶色谱柱 (己烷:EtOAc = 3:1),得到 70mg 标题化合物 (26%) ;质谱 (m/e) :442;  $^1H-NMR(CDCl_3)$  :6.82(s,1H),3.32(m,1H),2.59(s,3H),2.54(s,3H),1.86(m,4H),0.89(t,6H,  $J = 7.4Hz$ )。

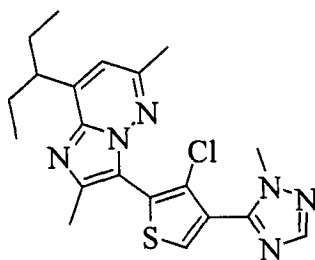
[1212] C. {5-溴-4-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噁唑-2-基}-二甲基-胺。

[1213] 将 67mg 3-(2,5-二溴-噁唑-4-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.15mmol)、146mg 碳酸铯 (0.45mmol) 和 3.0mL 二甲胺的 2.0MTHF 溶液 (6mmol) 置于 4mL 反应小瓶中,用特富龙帽盖住小瓶。将反应小瓶在  $130^\circ C$  下加热过夜。将反应混合物浓缩,装上硅胶色谱柱 (己烷:AcOEt = 3:1),得到 53mg 标题化合物 (87%) ;质谱 (m/e) :406;  $^1H-NMR(CDCl_3)$  :6.72(s,1H),3.37(m,1H),3.15(s,6H),2.58(s,3H),2.53(s,3H),1.85(m,4H),0.90(t,6H,  $J = 7.2Hz$ )。

[1214] 实施例 249.

[1215] 3-[3-氯-4-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1216]



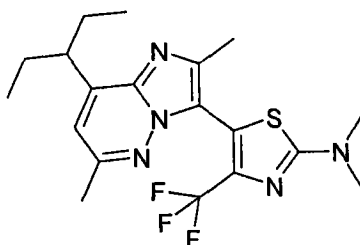
[1217] 向含有 3-(4-溴-3-氯-噻吩-2-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (0.20g, 0.49mmol) 的烧瓶加入 0.5g/mL Reike<sup>®</sup> Zn (1.3mL, 0.97mmol)。

将浆液在 65℃ 下加热 1 小时, 离心 5 分钟, 将溶液转移至含有 5-溴-1-甲基-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (0.12g, 0.73mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0.018g, 0.024mmol) 的烧瓶。将溶液在 65℃ 下加热过夜, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl (15mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩。残留物通过 ISCO 快速色谱纯化 (20% -50% EtOAc 梯度), 得到标题化合物 (0.018g, 0.043mmol, 9%)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87(t, J = 7.5Hz, 6H), 1.74-1.92(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.52(s, 3H), 3.26-3.37(m, 1H), 3.95(s, 3H), 6.72(s, 1H), 7.82(s, 1H), 8.01(s, 1H)。LC/MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 415.2; 实测值: 415.3。

[1218] 实施例 250.

[1219] {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-4-三氟甲基-噻唑-2-基}-二甲基-胺的制备。

[1220]



[1221] A. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噻唑-5-基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1222] 将碘代咪唑并哒嗪 (6.75g, 19.7mmol)、三苯膦 (1.03g, 3.94mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.84g, 39.4mmol) 和 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (900mg, 0.98mmol) 置于含有 65mL 无水 DMF 的密封试管中, 向混合物通入 N<sub>2</sub> 气达 5 分钟。加入噻唑 (8.36g, 6.7mL, 98.4mmol), 将混合物在 130℃ 下加热过夜。将混合物冷却至 r. t., 加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (200mL) 淬灭。将混合物用 Et<sub>2</sub>O 萃取 (3×100mL), 有机层用水 (2×100mL) 和饱和 NaCl (100mL) 洗涤, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂: 己烷: EtOAc = 4: 1), 得到 3.80g 标题化合物 (收率: 64%)。ESIMS: m/z 301[M+H]<sup>+</sup>。

[1223] B. 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1224] 在室温下, 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-噻唑-5-基-咪唑并[1,2-b]哒



嗪 (3.80g, 12.6mmol) 的 CH<sub>3</sub>CN (55mL) 溶液加入 NBS (5.18g, 29.1mmol), 将混合物在室温下搅拌 3 小时。生成白色沉淀, 在真空中过滤, 得到 4.86g 标题化合物 (收率: 84%)。ESIMS: m/z 459, 461 [M+H]<sup>+</sup>。

[1225] C. 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1226] 在 -78℃ N<sub>2</sub> 气氛下, 向 3-(2,4-二溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (4.86g, 10.6mmol) 的 THF 溶液 (150mL) 滴加 BuLi (6.63mL 1.6M 己烷溶液, 10.6mmol) 达 10 分钟。将混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。加入水, 将混合物用 Et<sub>2</sub>O 萃取 (3×100mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中浓缩。粗产物经过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂: 己烷: EtOAc 5:1), 得到 3.28g 标题化合物 (收率: 82%)。ESIMS: m/z 379, 381 [M+H]<sup>+</sup>。

[1227] D. 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-三氟甲基-噻唑-5-基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1228] 在密封的试管中, 向 3-(4-溴-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (2.45g, 6.5mmol) 的 NMP (35mL) 溶液加入 FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me (2.5g, 1.65mL, 13mmol) 和 CuI (2.48g, 13mmol)。向混合物通入 N<sub>2</sub> 气达 5 分钟, 将混合物在 120℃ 下加热 9 小时。冷却至室温后, 向混合物加入水 (100mL) 和 NaCl 饱和溶液 (100mL)。将混合物用 Et<sub>2</sub>O 萃取 (5×80mL), 用水洗涤 (2×100mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂: 己烷: EtOAc 5:1), 得到 960mg 标题化合物 (收率: 40%)。ESIMS: m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>。

[1229] E. 3-(2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1230] 在 -78℃ N<sub>2</sub> 气氛下, 向 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-(4-三氟甲基-噻唑-5-基)-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (915mg, 2.48mmol) 的 40mL THF 溶液缓慢加入 BuLi (1.86mL 1.6M 己烷溶液, 2.98mmol)。将混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟。然后加入 CBr<sub>4</sub> (989mg, 2.98mmol) 的 3mL THF 溶液, 将混合物在 -78℃ 下搅拌 45 分钟。加入 NH<sub>4</sub>Cl 饱和溶液 (50mL) 淬灭反应, 用 Et<sub>2</sub>O 萃取 (2×50mL), 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 在真空中浓缩。粗产物通过硅胶快速色谱纯化 (洗脱剂 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到 685mg 标题化合物 (收率: 62%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.86 (t, J = 7.5Hz, 6H), 1.82 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 6.74 (s, 1H)。ESIMS: m/z 447, 449 [M+H]<sup>+</sup>。

[1231] F. {5-[8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]-4-三氟甲基-噻唑-2-基}-二甲基-胺。

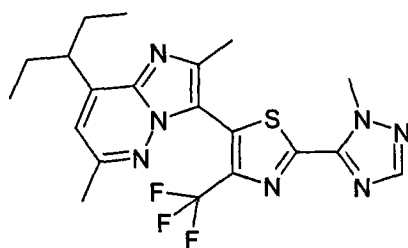
[1232] 将 100mg 3-(2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (0.22mmol) 和 218mg 碳酸铯 (0.66mmol) 置于 4mL 反应烧瓶中, 加入 3mL 二甲胺的 2M THF 溶液。用特富龙帽盖住反应小瓶, 在 120℃ 下加热过夜。将反应混合物过滤, 浓缩, 装上硅胶色谱柱 (己烷: AcOEt = 3:1), 得到 85mg 标题化合物。收率 94%。质谱 (m/e): 412 (M+1)。

[1233] 实施例 251。

[1234] 8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-3-[2-(2-甲基-2H-[1,2,4] 三唑-3-基)-4-三

氟甲基-噻唑-5-基]-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1235]

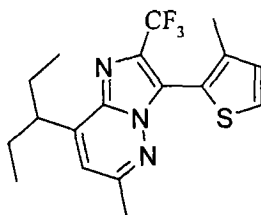


[1236] 将 164mg 1-甲基-1,2,4-三唑 (1.96mmol) 溶于 2mL THF, 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。缓慢加入 0.8mL 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (1.96mmol), 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌, 升温至室温, 在 r. t. 下搅拌 15min, 冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。加入 3.96mL 0.5M  $\text{ZnCl}_2$  的 THF 溶液 (1.98mmol), 在室温下搅拌 15min。加入 180mg 3-(2-溴-4-三氟甲基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-2,6-二甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪和 54mg  $\text{PdCl}_2(\text{pddf})$  (0.06mmol)。用特富龙帽盖住小瓶, 在  $80^{\circ}\text{C}$  下加热过夜。加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液以淬灭反应, 将混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 蒸发。将粗产物装上硅胶色谱柱 (己烷:  $\text{AcOEt} = 3 : 1$ ), 得到 119mg 标题化合物。收率 58%。质谱 (m/e): 449(M+1)。

[1237] 实施例 252。

[1238] 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1239]



[1240] A. 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1241] 将  $\alpha$ -溴三氟丙酮 (402mg, 2.93mmol) 加入到含有 4-(1-乙基-丙基)-6-甲基-咪唑-3-基胺 (500mg, 2.79mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液的干燥 10mL 微波反应试管中。将所得混合物在  $110^{\circ}\text{C}$  微波中加热 1 小时。加入  $\text{NaHCO}_3$  (246.5mg, 2.93mmol), 使反应充分混合 5 分钟。然后, 将反应在  $110^{\circ}\text{C}$  微波中加热 1 小时。经由减压除去溶剂, 反应用乙酸乙酯 (30mL) 稀释。将有机层用  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤 ( $3 \times 10\text{mL}$ ), 合并水层, 用乙酸乙酯萃取 ( $2 \times 20\text{mL}$ )。合并有机萃取液, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (29.5mg, 0.068mmol, 9.8%)。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  0.87 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 6H), 1.86 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 8.14 (s, 1H) ppm。ES-MS (m/z):  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3(\text{M}+\text{H})^+$  理论值: 271.29; 实测值: 272.2。

[1242] B. 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-3-(3-甲基-噻吩-2-基)-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

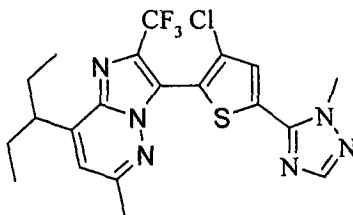
[1243] 向含有 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (300mg, 1.11mmol)、2-溴-3-甲基-噻吩 (216mg, 1.22mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (760mg, 2.33mmol) 的带有回流冷凝器的干燥 10mL 圆底烧瓶加入 NMP (1.7mL)。向混合物通入  $\text{N}_2$  脱气 15min, 加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (50.8mg, 0.055mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (58.2mg, 0.222mmol)。将反应混合物在  $130^{\circ}\text{C}$  下搅拌

过夜。将混合物冷却至 rt, 用 H<sub>2</sub>O 稀释, 用 EtOAc 萃取 (3×20mL)。将有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 通过 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (32mg, 0.087mmol, 8%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.93(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.91(m, 4H), 2.15(s, 3H), 2.58(s, 3H), 3.36(m, 1H), 6.91(s, 1H), 7.08(d, J = 5.3Hz, 1H), 7.55(d, J = 5.5Hz, 1H) ppm。ES-MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 367.44; 实测值: 368.1。

[1244] 实施例 253。

[1245] 3-[3-氯-5-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-噻吩-2-基]-8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1246]

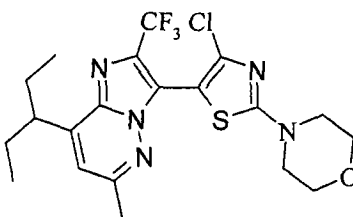


[1247] 在干燥的 25mL 圆底烧瓶中, 将 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (182mg, 0.671mmol)、5-(5-溴-4-氯-噻吩-2-基)-1-甲基-<sup>1</sup>H-[1,2,4]三唑 (225mg, 0.805mmol)、KOAc (330.2mg, 3.36mmol) 和 TBAB (217mg, 0.671mmol) 溶于 NMP (3mL)。向混合物通入氦脱气 20 分钟。然后加入 Pd(OAc)<sub>2</sub> (8mg, 0.034mmol) 和 TDBPP (20.4g, 0.34moles)。将反应混合物加热至 125°C 达 3 小时, 得到标题化合物 (125mg, 0.267mmol, 40%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.88(t, J = 7.2Hz, 6H), 1.87(m, 4H), 2.537(s, 3H), 3.32(m, 1H), 4.16(s, 3H), 6.86(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.91(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值: 468.93; 实测值: 469.2。

[1248] 实施例 254。

[1249] 3-(4-氯-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪的制备。

[1250]



[1251] A. 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪。

[1252] 在干燥的 25mL 圆底烧瓶中, 将 8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (460mg, 1.70mmol) 溶于无水 THF (3.5mL), 冷却至 -78°C。滴加 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (748 μL, 1.87mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 20 分钟, 然后升温至 0°C 达 15 分钟。滴加 I<sub>2</sub> (453mg, 1.79moles) 的 THF 溶液 (2.0mL)。将反应在 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后升温至室温。将反应搅拌过夜, 经由减压除去溶剂。将反应混合物重新溶于乙酸乙酯 (50mL), 用 1N Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液洗涤 (2×20mL)。水层用乙酸乙酯萃取 (2×40mL)。合并有机萃取液, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 经由硅胶色谱纯化, 得到标题化合物 (595mg, 1.50mmol, 88%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.82(t, J = 8.0Hz, 6H), 1.83(m, 4H), 2.64(s, 3H), 3.27(m, 1H),

6.82(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z) : $C_{13}H_{15}F_3IN_3$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :397.18 ;实测值 :398.3。

[1253] B. 2,4-二氯-噻唑。

[1254] 在 250mL 圆底烧瓶中,将 2,4-噻唑烷二酮 (12.5g, 107mmol) 溶于磷酸氯 (70mL) 和吡啶 (8.5mL)。将混合物在回流下搅拌 3 小时,冷却至室温。将反应混合物缓慢倒入冰水中,用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液,用  $Na_2SO_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物经由硅胶色谱纯化,得到标题化合物 (9.18g, 59.6mmol, 56%)。<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  7.01(s, 1H) ppm。

[1255] C. 4-(4-氯-噻唑-2-基)-吗啉。

[1256] 在 75mL 干燥的压力容器中,将 2,4-二氯-噻唑 (500mg, 3.2mmol) 和吗啉 (560  $\mu$ L, 6.4mmol) 溶于无水 THF (2.0mL)。加入  $Cs_2CO_3$  (1.56g, 4.8mmol), 密封反应容器。将反应混合物加热至 110°C 过夜。经由减压除去溶剂,粗反应混合物经由硅胶色谱纯化,得到标题化合物 (597mg, 2.92mmol, 91%)。<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  3.45(m, 4H), 3.79(m, 4H), 6.31(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z) : $C_7H_9ClN_2OS$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :204.68 ;实测值 :205.2。

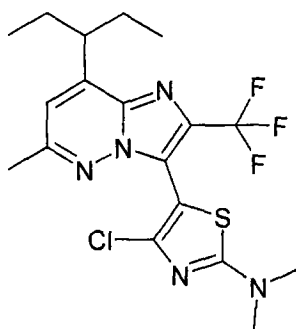
[1257] D. 3-(4-氯-2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)-8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪。

[1258] 在干燥的 25mL 圆底烧瓶中,将 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪 (250mg, 0.630mmol)、4-(4-氯-噻唑-2-基)-吗啉 (194mg, 0.945mmol) 和  $Cs_2CO_3$  (410mg, 1.26mmol) 溶于 DMF。向混合物通入氦脱气 15 分钟。然后加入  $Pd_2(dba)_3$  (18mg, 0.032mmol) 和  $PPh_3$  (33mg, 0.126mmol)。将反应混合物加热至 130°C 过夜。将反应冷却至室温,用  $NH_4Cl$  饱和溶液 (20mL) 淬灭,用  $Et_2O$  萃取 (3 $\times$ 50mL)。合并有机萃取液,用盐水 (30mL) 洗涤,用  $Na_2SO_4$  干燥,过滤,浓缩。残留物经由反相 HPLC 纯化,用 30-80% 梯度的  $CH_3CN$  的 10mM  $NH_4HCO_3/H_2O/5\%$   $CH_3CN$  (pH10.0) 溶液洗脱,得到标题化合物 (11mg, 0.023mmol, 4%)。<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  0.86(t, J = 7.3Hz, 6H), 1.84(m, 4H), 2.55(s, 3H), 3.31(m, 1H), 3.54(dd, J = 5.2, 4H), 3.84(dd, J = 5.2Hz, 4H), 6.82(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z) : $C_{20}H_{23}ClF_3N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :473.95 ;实测值 :474.2。

[1259] 实施例 255。

[1260] {4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并 [1,2-b] 哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲基-胺的制备。

[1261]



[1262] A. (4-氯-噻唑-2-基)-二甲基-胺。

[1263] 利用类似于实施例 254C 的方法,使 2,4-二氯-噻唑 (500mg, 3.2mmol) 和二甲基胺 (2.0M THF 溶液, 3mL, 6.4mmol) 反应,得到标题化合物 (60mg, 0.152mmol, 15%)。<sup>1</sup>H-NMR( $CDCl_3$ ),  $\delta$  3.09(s, 6H), 6.22(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z) : $C_5H_7ClN_2S$  (M+H)<sup>+</sup> 理论值 :

162.64 ;实测值 :163.2。

[1264] B. {4-氯-5-[8-(1-乙基-丙基)-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-噻唑-2-基}-二甲基-胺。

[1265] 利用类似于实施例 254D 的方法,使 8-(1-乙基-丙基)-3-碘-6-甲基-2-三氟甲基-咪唑并[1,2-b]哒嗪 (250mg, 0.630mmol) 与 (4-氯-噻唑-2-基)-二甲基-胺 (154mg, 0.945mmol) 偶联,得到所需产物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>), δ 0.85(t, J = 7.4Hz, 6H), 1.83(m, 4H), 2.55(s, 3H), 3.16(s, 6H), 3.31(m, 1H), 6.81(s, 1H) ppm。ES-MS(m/z): C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 理论值:431.91 ;实测值:432.2。

[1266] 实施例 A

[1267] 利用体外结合作用评估体内作用强度

[1268] 为了评估体内作用强度,利用体外的结合作用评价本发明化合物。利用如 D. R. Gehlert 等人, EJP 509 :145-153(2005) 所提供的方法,经由口服途径向大鼠施用化合物。然后如 Gehlert 等人所述在体外评估 <sup>125</sup>I-蛙皮降压肽与小脑的结合。例如,实施例 199 提供 1.3mg/kg 的 ED<sub>50</sub> 结果。

[1269] 实施例 B

[1270] CRF1 滤器结合测定法

[1271] 利用获得 Stanford 许可的 Phoenix 逆病毒表达系统,克服基于质粒的人 CRF1 表达的局限,生成具有充分受体密度以开发结合测定法的重组细胞系。使用稳定的 HEK-hCRF1 细胞系制备膜,如下设置结合反应 (200 μl): 50 μl <sup>125</sup>I-蛙皮降压肽 (0.2nM 最终)、50 μl 化合物和 100 μl CRF1 膜 (25 μg/反应)。将反应在室温下温育 2 小时,然后终止于通过预处理的 FB Millipore 玻璃纤维过滤平板 (96 孔) 过滤。将平板用冰冷的测定缓冲液 (50mM tris, 12.5mM NaCl, 1mM EDTA, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.05% BSA, pH7.2) 洗涤两次,风干过夜,在 MicroBeta 计数器中用 100 μl Microscint 40 计数。在 0.5 μM 未标记蛙皮降压肽的存在下测定非特异性结合 (NSB)。测定通常进行一式三份,用 Graph Pad Prism 标绘中间数据点。

[1272] 利用这种测定法,所要求保护的本发明示例性化合物抑制滚筒 / 粘附细胞中的 <sup>125</sup>I-蛙皮降压肽 (4nM) 结合, Ki (抑制常数) 低于 1 μM。例如,实施例 102 和 199 分别呈现 4.92 ± 0.57nM 和 9.98 ± 0.72nM 的 Ki。

[1273] 实施例 C

[1274] CRF2 滤器结合测定法

[1275] 利用获得 Stanford 许可的 Phoenix 逆病毒表达系统,克服基于质粒的人 CRF2 表达的局限,生成具有充分受体密度以开发结合测定法的重组细胞系。使用稳定的 HEK-hCRF2 细胞系制备膜,如下设置结合反应 (200 μl): 50 μl <sup>125</sup>I-蛙皮降压肽 (0.2nM 最终浓度)、50 μl 化合物和 100 μl CRF2 膜 (25 μg/反应)。将反应在室温下温育 2 小时,然后终止于通过预处理的 FB Millipore 玻璃纤维过滤平板 (96 孔) 过滤。将平板用冰冷的测定缓冲液 (50mM tris, 12.5mM NaCl, 1mM EDTA, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.05% BSA, pH 7.2) 洗涤两次,风干过夜,在 MicroBeta 计数器中用 100 μl Microscint 40 计数。在 0.5 μM 未标记蛙皮降压肽的存在下测定非特异性结合 (NSB)。或者,利用闪烁近似测定法评价化合物。这种测定法设置如下: 50ul <sup>125</sup>I-蛙皮降压肽 (0.2nM 最终浓度), 50 μl 化合物或未标记的蛙皮降压肽

(NSB) 和  $100 \mu\text{l}$  含有  $250 \mu\text{g}$  麦胚凝集素 (WGA) SPA 珠粒与 CRF2 膜 ( $1.5 \mu\text{g}/\text{反应}$ )。将平板在室温下温育 4-5 小时,然后在  $200\times g$  下离心 10 分钟。利用 WallacTrilux 闪烁计数器评估所结合的放射性。通常利用一式三份测定评估结合,用 Graph Pad Prism 标绘中间数据点。首先以固定浓度筛选化合物,如果注意到充分的活性,随后生成浓度 - 响应曲线。

[1276] 在 CRF2 结合测定法中测试本发明化合物,呈现弱的 CRF2 受体亲和性。例如,实施例 102 和 199 分别在  $50 \mu\text{M}$  下表现  $9.0 \pm 2.6$  和  $16.9 \pm 1.9$  的抑制百分比。这些结果提示,本发明化合物对于 CRF1 受体是高度选择性的。

[1277] 实施例 D

[1278] 生物利用度和药动学性质

[1279] 式 I 化合物是 CRF1 拮抗剂,关于它们的药动学和生物利用度具备惊人有用的性质。

[1280] 分布体积 ( $V_{\text{dist}}$ ) 把体内药物量与血液或血浆中药物浓度联系起来。分布体积表示体内含有药物的总量等于血液或血浆中浓度所需的流体体积: $V_{\text{dist}} = \text{体内药物量} / \text{血液或血浆中药物浓度}$  (Goodman 和 Gillman's)。就  $10\text{mg}$  剂量和  $10\text{mg}/\text{L}$  血浆浓度而言,分布体积将是 1 升。分布体积反映药物在血管外组织中存在的程度。分布体积大反映化合物与组织组分而非血浆蛋白结合的趋势。在临床环境中, $V_{\text{dist}}$  可以用于确定达到稳态浓度的负载剂量。

[1281] 为了测试分布体积,给雄性 Sprague Dawley 大鼠 ( $N = 3$ ) 单剂量  $3\text{mg}/\text{kg}$  静脉给药的化合物。在施用后 0.08 至 24 小时的时间点收集多份血浆样品。用 LC/MS/MS 分析血浆样品,以测定血浆浓度。进行血浆药动学计算,以测定包括  $V_{\text{dist}}$  和血浆清除率 ( $Cl_p$ ) 的药动学参数。

[1282] 绝大多数的商品 CNS 和心血管药物都呈现  $< 10\text{L}/\text{kg}$  的人  $V_{\text{dist}}$ 。CRF 拮抗剂 CP154526 (Schulz 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA), 93 :10477 (1996)) 和 NBI30775 (Chen 等人, Drug Development Research, 65 :216 (2005)) 在单剂量静脉给药之后分别呈现  $114\text{L}/\text{kg}$  和  $76\text{L}/\text{kg}$  的大鼠  $V_{\text{dist}}$ , 与之相比,本发明噻唑实施例 48 和 199 分别呈现仅为 9 和  $2\text{L}/\text{kg}$  的大鼠  $V_{\text{dist}}$ 。此外,本发明噻吩实施例 88 和 39 分别呈现仅为 44 和  $17\text{L}/\text{kg}$  的大鼠  $V_{\text{dist}}$ 。